

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kontextabhängige Repräsentation und Kontrolle einfacher  
Fingerbewegungen durch Umgebungsinhibition in  
Netzwerken des primären motorischen Kortex

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rouven Bathe-Peters

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

# Inhalt

Abbildungsverzeichnis .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract (English) .....	6
1 Einführung .....	7
1.1 Repräsentation motorischer Funktion .....	7
1.2 Primärmotorische Repräsentation und Somatotopie .....	11
1.2.1 Motor Imagery .....	13
1.2.2 Motor Imagery und subliminale motorische Aktivität .....	14
1.3 Mechanismen motorischer Kontrolle .....	14
1.3.1 Lokale Hirnzustände ( <i>brain states</i> ) .....	14
1.3.2 Motorische Umgebungsinhibition .....	16
1.4 Störgrößen .....	17
1.4.1 Vorinnervation .....	18
1.5 Zielstellung .....	19
2 Methodik .....	20
2.1 Probanden .....	20
2.2 Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) .....	20
2.2.1 Stimulationsprinzip und technische Vorüberlegungen .....	20
2.2.2 Stimulationssystem .....	25
2.2.3 Kartierung und physiologische Messgrößen .....	26
2.3 Vorstudie: Kontrolle von Vorinnervation .....	28
2.3.1 Studiendesign und Modelle der Vorinnervation .....	28
2.3.2 Experimentelle Intervention und isometrische Kontraktionsaufgabe .....	28
2.3.3 Datenauswertung und Statistik .....	30
2.4 Hauptstudie .....	32
2.4.1 Reaktionszeitparadigma und Studiendesign .....	32

2.4.2	Motorische Aufgabe und Training .....	33
2.4.3	Motor Imagery und zeitlicher Verlauf der kortikospinalen Erregbarkeit .....	37
2.4.4	EMG-Aktivität .....	37
2.4.5	Datenauswertung und Statistik.....	38
2.4.6	Bestimmung der Stichprobengröße .....	39
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Vorstudie .....	39
3.1.1	Regressionsmodelle in den Einzelprobanden.....	39
3.1.2	Motorische Aufgabe versus Ruhezustand .....	43
3.1.3	Methodische Parameter .....	44
3.1.4	Grenzen zwischen den unterschiedlichen Modelltypen .....	45
3.2	Hauptstudie.....	46
3.2.1	Effekte von Motor Imagery auf die kortikospinale Erregbarkeit.....	46
3.2.2	Effekte von Motor Imagery auf die EMG-Aktivität .....	49
3.2.3	Gemeinsame Effekte von Motor Imagery und EMG-Aktivität auf die kortikospinale Erregbarkeit.....	49
4	Diskussion.....	50
4.1.1	Primäre Hypothese: Motor Imagery induziert Umgebungsinhibition.....	50
4.1.2	Sekundäre Hypothese: Kontextabhängigkeit motorischer Repräsentationen .....	53
4.1.3	Stärken und Limitationen der Hauptstudie.....	56
4.1.4	Vorinnervation .....	58
4.1.5	Methodische Parameter der Vorinnervation .....	60
4.1.6	Stärken und Limitationen der Vorstudie .....	61
4.1.7	Schlussfolgerungen .....	62
5	Literaturverzeichnis .....	64
	Eidesstattliche Versicherung .....	79
	Lebenslauf .....	80

Publikationsliste .....	82
Danksagung .....	83

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Illustration des Stimulationsprinzips und der Benutzeroberfläche der Stimulatorsoftware. ....	22
Abbildung 2: Veranschaulichung der Zeitintervalle (Faktor BIN) zur Quantifizierung der Vorinnervation anhand eines Beispiel-MEPs eines Probanden. ....	31
Abbildung 3: Schema der visuellen Präsentation des Paradigmas der Hauptstudie. ....	33
Abbildung 4: Definition der Zeitpunkte der TMS. ....	35
Abbildung 5: Zuordnung von EMG-Aktivität zu CSE. ....	36
Abbildung 6: Regressionsanalysen der Individualdaten aller 10 Probanden. ....	40
Abbildung 7: Prädiktive Validität linearer und sigmoidaler Regressionsmodelle zur Quantifizierung von Vorinnervation unabhängig von der Wahl der Intervalllänge (Faktor BIN). ....	43
Abbildung 8: Darstellung des Einflusses des jeweiligen Regressionstyps (Faktor MODELTYPE) und der motorischen Aufgabe (Faktor SESSION) auf die prädiktive Validität ( $R^2$ ), zusätzlich aufgelöst nach der Quantifizierungsmethode (Faktor BIN). ....	44
Abbildung 9: Prädiktive Validität linearer und sigmoidaler Regression über die Daten der motorischen Kontraktionsaufgabe nach Ausschluss der Daten bei maximaler Kontraktionskraft. ....	45
Abbildung 10: Effekte von Motor Imagery (Faktor CUE) auf die CSE, in Abhängigkeit von Kennmuskel (Faktor DIGIT) und Stimulationszeitpunkt (Faktor LAT). ....	47
Abbildung 11: Effekte von Motor Imagery (Faktor CUE) auf um Ruhewert und Vorinnervation korrigierte CSE und EMG-Aktivität zu den Zeitpunkten LAT2-4. ....	48
Abbildung 12: Vorhersage der CSE-Änderung durch die Interaktion von Motor Imagery und (subliminaler) EMG-Aktivität separat für LAT2, LAT3 und LAT4. ....	50

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Im zentralen Nervensystem (ZNS) des Menschen sind sowohl sensorisch gewonnene, afferente Informationen über die Außenwelt als auch motorische, efferente Programme zur Manipulation der Außenwelt repräsentiert. Die physiologischen Korrelate der Repräsentation des menschlichen Bewegungsrepertoires unterliegen einer räumlichen und zeitlichen Variabilität, die aus einer kontextabhängigen Aktivität der Organe des motorischen Systems des Menschen resultiert. Es ist Gegenstand aktueller Forschung zur motorischen Kontrolle durch das menschliche ZNS, inwieweit der primärmotorische Kortex (M1) bloß eine passive Somatotopie möglicher Bewegungen abbildet oder auch eine aktive Steuerungsfunktion in der Bildung motorischer Programme inne hat.

Ich untersuchte mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) während einer Reaktionszeitaufgabe die Hypothese, dass im Kontext eines motorischen Befehls, induziert durch Motor Imagery, M1 aktiv an der dynamischen Kodierung motorischer Repräsentationen einfacher Fingerbewegungen beteiligt ist. Die Hauptzielstellung war, in Abhängigkeit von Motor Imagery die integrierte motorische Aktivität, definiert als die Wechselwirkung zwischen der räumlichen und zeitlichen Struktur kortikospinaler Erregbarkeit (CSE) und subliminaler muskulärer Aktivität, zu untersuchen. Als zentralen Steuerungsmechanismus nahm ich Umgebungsinhibition in primärmotorischen kortikalen Netzwerken an.

**Methoden:** Ich setzte ein visuelles Stimulationsparadigma ein, um durch Motor Imagery induzierte Variabilität in den Erregbarkeitsgipfeln („Hot Spots“) über primärmotorischen Projektionen zu drei definierten Handmuskeln herauszuarbeiten. Mittels einer Mehrebenenanalyse wertete ich wiederholte Stichproben innerhalb von zehn Probanden in Form eines balancierten  $4 \times 4 \times 4$ -faktoriellen Designs aus. Eine methodische Vorstudie an weiteren zehn Probanden diente zur Etablierung eines validen Kontrollverfahrens für den Einfluss von Vorinnervation als physiologische Störgröße auf motorisch evozierte Potenziale (MEPs) im Elektromyogramm (EMG).

**Ergebnisse:** Magnetstimulation über einem fixen Referenzpunkt zeigte eine funktionelle Umstrukturierung der erregten neuronalen Netzwerke in M1 in Abhängigkeit von Motor Imagery innerhalb von 100 ms vor einer motorischen Antwort. Die Interaktion von peripherer EMG-Aktivität und Motor Imagery zeigte eine Modulation der Repräsentationen durch funktionelle Umgebungsinhibition. Während einer motorischen Aufgabe kann Vorinnervation per Partialisierung mittels einer multiplen linearen Regressionsanalyse suffizient kontrolliert werden.

**Diskussion:** Die vorliegende Arbeit charakterisiert die neurophysiologischen Mechanismen der aktiven Steuerung einfacher Fingerbewegungen durch das Handareal von M1. Grundlage dieser Funktion ist die dynamische Aktivität in umschriebenen kortikospinalen Netzwerken von M1, die im Kontext einer aktuellen Bewegung spezifisch das kortikofugale Ausgangssignal zu den getesteten Kennmuskeln kodiert. Die Auswahl einer motorischen Repräsentation wird von motorischer Umgebungsinhibition begleitet, deren qualitative und quantitative Ausprägung als Maß primärmotorischer Funktion in zukünftigen Studien dienen kann.

## **Abstract (English)**

**Background:** Representations of movement in the human motor system are highly dynamic in time and structure. Changes in the physiological correlates of these representations reflect context-dependency of representing neuronal networks. The question to which extent the primary motor cortex (M1) actively engages in these dynamics and how it is embedded in the top-down stream of motor control has remained central to neurosciences in the past and present.

In this study with navigated transcranial magnetic stimulation, I tested the main hypothesis that M1 dynamically shapes representations in the primary motor hand area by means of motor surround inhibition.

**Methods:** To access motor representations, I employed a motor imagery paradigm implemented in a purely instructive simple reaction time task of mentally rehearsing brisk finger flexions at four pre-defined latencies either relative to a visual go cue or a subject's expected response onset. Navigated transcranial magnetic stimulation guaranteed a controlled experimental intervention over a constant "hot spot" as a highly circumscribed referential target site in the dominant primary motor hand knob. For additional control of physiological variability, I established a valid control method for the correction of pre-innervation possibly confounding motor evoked potentials (MEPs).

**Results:** I find that imagery of simple finger movements facilitates motor evoked potentials recorded from the corresponding target muscles within a 100 ms time bin prior to a response and independent of the initially mapped somatotopy in the primary motor hand area. Functionally unrelated muscles were inhibited proportionally to subliminal motor output accompanying imagery. During a motor task, confounding of MEPs can be diminished by partitioning pre-innervation using a multilinear regression analysis.

**Discussion:** This study provides novel insight into mechanisms of context-dependent on-demand modulations of representations of simple finger movements in M1. Engagement of a motor representation is possibly stabilized by motor surround inhibition, which can serve as a measure of primary motor functioning in future studies.

## 1 Einführung

Dem Menschen stehen als einziges Mittel zur Interaktion und Kommunikation mit der ihn umgebenden Welt Bewegungen zur Verfügung. Sie ermöglichen unmittelbare und stereotype Reaktionen auf äußere Bedingungen sowie eine zielgerichtete, mitunter hochgradig spezialisierte Manipulation der Umwelt. Das Konzept des motorischen „Schemas“, erstmals umfassend konzeptualisiert durch Sir Henry Head, trug der Erkenntnis Rechnung, dass die sensorische Rezeption der Umwelt und motorische Äußerungen nicht in einem stereotypen Reiz-Antwort-Verhältnis zueinander stehen, sondern durch einen inneren Eindruck vermittelt werden, der auf früheren sinnlichen Erfahrungen beruht (Head & Holmes, 1911, S. 187; Oldfield & Zangwill, 1942, S. 60). Head und Holmes schlossen dies aus der fundamentalen Beobachtung am propriozeptiven System, dass eine Körperstellung stets relativ zu einer vorhergehenden Position sensorisch registriert und schließlich dem Bewusstsein zugänglich gemacht werde (Head & Holmes, 1911, S. 185). Dieser vorhergehende Zustand sei Teil einer Erfahrung über passive Bewegungsabläufe, welche aktive Bewegungsabläufe durch implizites Wissen über deren Umfang und Bedeutung für die Umwelt erst ermögliche:

*“It is to the existence of these "schemata" that we owe the power of projecting our recognition of posture, movement and locality beyond the limits of our own bodies to the end of some instrument held in the hand. (...) Anything which participates in the conscious movement of our bodies is added to the model of ourselves and becomes part of these schemata: a woman's power of localization may extend to the feather in her hat.”* (Head & Holmes, 1911, S. 188).

Dies impliziert, dass zielgerichtete Bewegungen nicht zufällig in Erscheinung treten, sondern komplexen Vorgängen der Verarbeitung unterliegen, geknüpft an die Hoffnung, dass diese Vorgänge dem freien Willen unterworfen sind (Frith, 2010). Der Idee von einem inneren motorischen Schema schließt sich die Frage an, auf welche Weise äußere, willkürmotorische Abläufe innerlich im Menschen repräsentiert sind.

Diese Arbeit widmet sich der Erforschung zentralnervöser motorischer Repräsentationen, noch bevor die intendierte Bewegung in Erscheinung tritt.

### 1.1 Repräsentation motorischer Funktion

Seit Head's Postulat haben Verhaltensbeobachtungen zunehmend Rückschlüsse auf kognitive Vorgänge zugelassen, die eine Repräsentation von Bewegung innerhalb des menschlichen

Organismus und somit einen aktiven Prozess nahelegen, und gegen passive, d.h. reflektorische Reaktionen auf äußere Umweltreize sprechen. Nikolaj Bernstein, ein Wegbereiter der modernen Forschung auf den Gebieten motorischer Kognition und Kontrolle, erkannte Formeln für Bewegungen, die in das zentrale Nervensystem eingepreßt seien, und äußerte sich: „*The existence of such engrams is proved (...) by the very fact of the existence of habits of movements and of automatized movements*“ (Bernstein, 1967, S. 37). Falls also ein habituelles, möglicherweise auf Lernerfahrung beruhendes Bewegungsrepertoire – im Kontrast zu automatisierten Bewegungen – existiert, müsste dieses durch eine Adaptation an verschiedene Anforderungen einer motorischen Aufgabe gekennzeichnet, also kontextabhängig sein. Kontextabhängigkeit ist ein zentrales Konzept in der neurowissenschaftlichen Forschung und bezeichnet die Sensitivität einer Zielvariablen in Bezug auf den funktionalen oder physiologischen Ausgangszustand des untersuchten Systems (siehe z.B. Siebner *et al.* (2009)). Belege auf der Verhaltensebene liefern zahlreiche Studien, etwa die Erkenntnis, dass die Greifbewegung nach einem Objekt einer biomechanisch günstigen Trajektorie folgt, von dieser jedoch abgewichen wird, falls eine bestimmte Nutzung des Objekts beabsichtigt wird (Grafton & Hamilton, 2007; Rosenbaum *et al.*, 1992). Unsupervidiertes Lernen ist ein weiteres Beispiel dafür, dass Willkürbewegungen einem innerlichen Ziel und nicht einem äußeren Reiz folgen (Grafton & Hamilton, 2007).

Bedeutende Rückschlüsse auf kognitive Mechanismen der Bewegungsrepräsentation stützen sich auf das durch Paul Fitts 1954 formulierte, wegweisende Gesetz in Bezug auf zielgerichtete Bewegungen: Die Zeit, mit der ein Proband mit einer Extremität eine Zielregion erreicht, ist abhängig von deren Größe und der Distanz zu der Fläche (Fitts, 1954). Georgopoulos *et al.* stellten 1987 in der Anwendung dieses Gesetzes eine Parellelität zwischen äußerer und mentaler Bewegungszeit fest: In einem mentalen Chronometrieversuch führten menschliche Probanden per verbaler Instruktion eine Bogenbewegung mit unterschiedlichen Winkeln relativ zu einer fixen Ausgangsposition durch, wobei die Reaktionszeit, interpretiert als Dauer der mentalen Simulation der Bewegung, abhängig von der Weite des Zielwinkels und der Genauigkeit, mit der er erreicht wurde, linear zunahm (Georgopoulos & Massey, 1987). Dieser Transfer konnte in anderen Chronometrieversuchen reproduziert werden (Roth *et al.*, 1996) und gilt als objektivierbarer Hinweis auf die innere Repräsentation einer äußeren Bewegung. Ohne Bezug zum Fitts'schen Gesetz finden sich zudem zahlreiche direkte Hinweise auf die Ähnlichkeit in der zeitlichen Dimension zwischen äußerer Bewegung und deren mentaler Simulation (Decety *et al.*, 1989; Parsons, 1994). Wenn also Bewegungen, mindestens wie durch das Fitts'sche Gesetz beschrieben, im Menschen repräsentiert sind, müssen deren Repräsentationen (d.h. inneren Bilder) sämtliche Charakteristika ziel-, bzw. objektgerichteter Bewegungen kodieren- von der Absichtsbildung über

die visuomotorische Transformation des Aufgabenziels bis hin zu den kinematischen Regeln der Bewegung selbst. Diese holistische Sichtweise auf die Repräsentation von Bewegungen drückt sich in der gestaltpsychologischen Theorie motorischer Kontrolle aus, im Rahmen derer eine motorische Repräsentation als Bewegungsplan mit örtlicher und zeitlicher Dimension, abstrahiert von spezifischen muskulären Effektoren, verstanden wird (Klapp & Jagacinski, 2011). Eine motorische Gestalt bildet demnach eine unteilbare Grundeinheit, welche stets in ihrer Gesamtheit prozessiert wird.

In der Sichtweise der kognitiven Neurowissenschaften, welche Rückschlüsse auf die inneren, verdeckten informationsverarbeitenden Vorgänge im Menschen anstreben, lautet eine etablierte Definition von Repräsentation von Bewegungen (Jeannerod, 2001): Eine motorische Repräsentation ist ein inneres, d.h. kognitives Bild eines zukünftigen äußeren Zustandes eines menschlichen Organismus'. Dieses Bild beinhaltet das Ziel einer Bewegung, die Möglichkeiten, dieses zu erreichen und deren Konsequenzen für den Organismus und dessen Umgebung.

Der genaue Informationsgehalt von motorischen Repräsentationen ist Gegenstand umfassender Forschung der kognitiven und neurophysiologischen Wissenschaften.

Wenn diese Informationen einen zukünftigen Zustand abbilden, beinhalten sie notwendigerweise Vorhersagen über die inneren, z.B. biomechanischen, und äußeren Bedingungen, z.B. die Natur und das Verhalten eines Ziels, dem sich angenähert werden soll oder die notwendige Präzision, dieses zu erreichen. Letztgenannte Parameter einer Bewegung machen eine Repräsentation kinematischer Regeln notwendig, die Vorhersagen über einen erwarteten Bewegungsverlauf erlauben und als Grundlage der Komposition einer Bewegung dienen können. Eine dieser Regeln ist beispielsweise, dass die Tangentialgeschwindigkeit eines sich bewegenden Körperteils optimalerweise in einem reziproken Verhältnis zum Radius der Bewegungstrajektorie steht (Jeannerod, 1994; Lacquaniti *et al.*, 1983). Dies bedingt unter anderem, dass eine gleichförmige Bewegung eines Objekts entlang einer kurvigen Strecke als ungleichförmig, also mit Wechseln zwischen Beschleunigung und Abbremsen, wahrgenommen wird, sie jedoch gleichförmig erscheint, wenn die genannte Beziehung zwischen Geschwindigkeit und Radius eingehalten wird (Viviani & Stucchi, 1992). Verschiedene Befunde deuten schließlich darauf hin, dass die Zeit, die eine Bewegung in Anspruch nimmt, indirekt repräsentiert ist, beispielsweise über die zu entfaltende Kraft der Effektoren (Jeannerod, 1994; Jeannerod, 1997, S. 102).

Aufgabe der Psychophysiologie, bzw. der kognitiven Neurowissenschaften ist es, diesen inneren kognitiven Vorgängen äußerlich messbare Entsprechungen zuzuordnen; in Untersuchungen motorischer Funktion wird somit angestrebt, den innerlich repräsentierten Bauplan einer Bewegung zu extrahieren und durch objektivierbare Messdaten zu beschreiben (Cacioppo *et al.*,

2007, S. 14, S. 523ff). Motorischen Repräsentationen wird somit die Gestalt neurophysiologischer Eigenschaften und Mechanismen gegeben, die mit der Struktur und Organisation motorischer Repräsentationen korrelieren (deCharms & Zador, 2000). Wenn diese Korrelate in einen topografischen Bezug zur Anatomie der Hirn- oder Schädeloberfläche gesetzt werden, spricht man von einer motorischen Karte (Penfield & Rasmussen, 1950; Wilson *et al.*, 1993b).

Neurophysiologische Evidenz, dass neuronale Strukturen verschiedene Aspekte einer motorischen Repräsentation kodieren, stammen aus Einzelzelleitungen im Tiermodell, Läsionsstudien am Tiermodell oder menschlichen Patienten oder Hirnstimulationsstudien mit menschlichen Patienten oder Probanden. Durch Einzelzelleitungen im ventralen prämotorischen Kortex des Makaken konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass bestimmte Neurone an der Kodierung des Ziels, bzw. intern beabsichtigten Zwecks einer Bewegung beteiligt sind (Rizzolatti *et al.*, 1988; Umiltà *et al.*, 2001). Andere Tiermodelle haben gezeigt, dass motorkortikale Netzwerke unter anderem basale kinematische Parameter wie Kraft (Evarts, 1968; Wannier *et al.*, 1991), Richtung (Donoghue & Sanes, 1994; Georgopoulos *et al.*, 1986; Sanes & Donoghue, 2000) und Geschwindigkeit (Paninski *et al.*, 2004) von Bewegungen repräsentieren.

Ein wesentliches Rahmenkonzept in der Theorie der Bewegungskontrolle ist das der Kontrollhierarchie. Der Begriff lässt sich in Bezug auf Verhaltensmuster, in Bezug auf kognitive Stadien – z.B. Bewegungsabsicht, -planung, -vorbereitung und -ausführung – und in Bezug auf die funktionale Neuroanatomie verstehen (Grafton & Hamilton, 2007). Nach etablierter Auffassung wird ein motorisches Programm durch den primären motorischen Kortex (M1), dem sogenannte höhere motorische Areale wie der prämotorische und der supplementärmotorische Kortex weitgehend seriell vorgeschaltet sind, zur Ausführung gebracht (Ball *et al.*, 1999; Donoghue & Sanes, 1994). In jüngerer Zeit hat sich Evidenz anhand von Tiermodellen sowie von Untersuchungen am Menschen darüber gemehrt, dass verschiedene motorische Hirnareale auch eine parallele Informationsverarbeitung bewerkstelligen, eigene kortikofugale Projektionen unterhalten und gegebenenfalls Defekte gegenseitig kompensieren können (Chouinard & Paus, 2006). Als Ergebnis einer Vorarbeit zu dieser vorliegenden Studie konnte bereits demonstriert werden, dass eine Läsion in M1 zu motorischen Performanzeinbußen bezüglich einfacher Handbewegungen führt, die im unmittelbar einsetzenden Restitutionsprozess durch prämotorische Netzwerke ausgeglichen werden können (Schmidt *et al.*, 2013). Dieser Befund deutet darauf hin, dass motorische Kontrolle von einem gemeinsamen primär- und prämotorischen Netzwerk ausgeht, in dem zumindest teilweise Funktionen räumlich verlagert werden und rasch an äußerliche Erfordernisse angepasst werden können. Nicht nur arealübergreifend, auch innerhalb der lokalen Netzwerke von M1 sind zahlreiche Adaptationsprozesse gezeigt worden, welche M1

als aktive Komponente, die im Gegensatz zu einer bloßen Relaisstation an der Steuerung motorischer Funktion direkt beteiligt ist (Kadota *et al.*, 2014; Sanes & Schieber, 2001), identifizieren.

Die eingangs vorgestellte, wissenschaftlich begründete Erkenntnis, dass aktive Bewegung (kognitiven und physiologischen) Mechanismen motorischer Kontrolle unterworfen ist und nicht eine beliebig komplexe Reflexantwort darstellt, macht das Vorhandensein spontaner Aktivität im motorischen Kortex notwendig. Die Auffassung von dem zentralen Nervensystem als autonomer Generator von Verhalten gründet auf Beobachtungen spontaner und rhythmischer neuronaler Aktivität und hat sich in dem Begriff der Top-Down-Funktionsweise des zentralen Nervensystems verdichtet (Engel *et al.*, 2001; Weiss, 1941). Als ein prototypisches neuronales Substrat kommen eigenständige, sogenannte zentrale Mustergeneratoren (engl. *central pattern generator*) infrage, die erstmals als unabhängige neuronale Schrittgeber innerhalb eines spinalen Segments charakterisiert wurden (Grillner, 1985). In jüngerer Zeit wurde die mögliche Architektur eigenständiger Oszillatoren im Rahmen von Simulationsstudien auf den menschlichen Neokortex übertragen (Grillner & Graybiel, 2006; Yuste *et al.*, 2005). Zuletzt haben sich die Befunde rasch verdichtet, die bestimmte Aspekte motorischer Kontrolle und Funktion mit einer synchronisierten, bzw. phasenkohärenten Kommunikation oszillierender Neuronennetzwerke in Verbindung bringen (Fries *et al.*, 2007; Schoffelen *et al.*, 2005).

Diese Arbeit verfolgt das Anliegen, die Funktion primärmotorischer Neuronennetzwerke in der Repräsentation von Bewegungen auf einer neurophysiologischen Ebene genauer zu charakterisieren.

## **1.2 Primärmotorische Repräsentation und Somatotopie**

Im ruhenden motorischen System können stabile Bewegungsmuster der übergeordneten Körperabschnitte durch Erregung kortikospinaler Netzwerke erzeugt werden, welche grob anhand eines somatotopischen Gradienten angeordnet sind (Sanes & Donoghue, 2000). Großen Bekanntheitsgrad erlangte der von Penfield und Rasmussen entworfene motorische Homunculus, ein „Cartoon“, welcher basierend auf einer Reihe von Experimenten mit direkter elektrischer Kortexstimulation der Veranschaulichung der relativen Größe motorischer Repräsentationsareale entlang des präzentralen Gyrus dienen sollte (Penfield & Rasmussen, 1950; S. 56). Eine Somatotopie in der Organisation motorischer Subregionen, welche untergeordnete Körperteile, z.B. einzelne Finger, kontrollieren, lässt sich durch einfache Stimulationsantworten jedoch weniger eindeutig, bzw. geordnet, darstellen. Aufgrund der relativen Größe und unkomplizierten Zugänglichkeit eignet sich das motorische Handareal von M1 besonders zum Studium örtlich hoch

aufgelöster motorischer Repräsentationen innerhalb einer umschriebenen kortikalen Subregion. Bisher ist weitgehend ungeklärt, inwieweit innerhalb des motorischen Handareals das gesamte Bewegungsrepertoire der Hand, das sich aus der Aktivität von 39 Handmuskeln mit insgesamt etwa 20 Freiheitsgraden speist (Thakur *et al.*, 2008; van Duinen & Gandevia, 2011), generisch repräsentiert ist. Mit verschiedenen Methoden haben feingliedrige Kartierungen dieser Kortexregion zu lose und verstreut organisierten, sich teilweise stark überlappenden Karten motorischer Antworten geführt (Devanne *et al.*, 2006; Indovina & Sanes, 2001; Sanes & Donoghue, 2000; Sanes *et al.*, 1995; Schieber, 2001), deren räumliche Verteilung inter- und intraindividuell mit zunehmender räumlicher Detailschärfe (vergleiche z.B. Kraus & Gharabaghi (2015) und Schieber (2001)) und Beobachtungsdauer (vergleiche z.B. Uy *et al.* (2002) und Kraus & Gharabaghi (2016)) immer weniger reproduzierbar wird. Andere Studien haben in diesen stark überlappenden Repräsentationsarealen Hinweise auf einen lateromedialen somatotopischen Gradienten zwischen Bewegungen des kleinen Fingers und des Zeigefingers gefunden (Gentner & Classen, 2006; Raffin & Siebner, 2019). In einer kürzlichen Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie konnte, in Anlehnung an das Konzept des rezeptiven Feldes im visuellen und somatosensorischen System, eine probabilistische Somatotopie präferenzierter Aktivität von Neuronenpopulationen in M1 während einfacher Fingerbewegungen, die einem von ventrolateral nach dorsomedial verlaufenden Gradienten folgte, identifiziert werden (Schellekens *et al.*, 2018). Eine konsistente Theorie, welche den Zusammenhang zwischen Handbewegungen und deren neurophysiologischen Repräsentationen beschreibt, liegt jedoch bisher nicht vor. Bernstein hatte darauf hingewiesen, dass eine gegebene motorische Aufgabe angesichts einer hochgradigen Redundanz der Freiheitsgrade im muskuloskelettalen System eine Vielzahl möglicher Lösungen durch das zentrale Nervensystem zulässt und die Auswahl eines bestimmten motorischen Programms somit zunächst uneindeutig bleibt (bekannt als das sogenannte Bernstein-Problem (Bernstein, 1967)).

Im aktivierten motorischen System, also während der Stadien der Planung, Vorbereitung und Ausführung einer willkürlichen Bewegung, sind die elektrophysiologischen Signaturen der Nervenzellnetzwerke maßgeblich abhängig von den unterschiedlichen Erfordernissen an die jeweilige durchgeführte Aufgabe: Die Erregbarkeit steuernder Nervenzellverbände ist flexibel veränderlich in Abhängigkeit dynamischer Veränderungen der Körperposition und der Umwelt (Kadota *et al.*, 2014), Richtungsparameter werden durch primärmotorische Nervenzellen dynamisch innerhalb der ersten 200 ms vor einer willkürlichen Bewegung kodiert (Sommer *et al.*, 2001) und das gleiche stimulierte (makroskopische) Netzwerk kann in Abhängigkeit der

motorischen Aufgabe fazitätierende oder inhibitorische Signale an periphere Muskeln senden (Tomberg, 1995).

Diese Befunde deuten exemplarisch darauf hin, dass sich motorische Repräsentationen in einer kontextabhängigen Aktivität kortikospinaler Neuronennetzwerke wiederfinden und insbesondere solcher des primärmotorischen Kortex.

Die zusammengefasste physiologische Datenlage ist also mit der kognitionswissenschaftlichen Definition einer motorischen Repräsentation dahingehend übereinstimmend und besagt, dass Repräsentationen erst im Kontext einer aktuellen Verarbeitung motorischer Information in den zugehörigen kortikospinalen Netzwerken Gestalt annehmen. Folglich können ihre Charakteristika allein im Kontext der Bewältigung einer motorischen Aufgabe sinnvoll untersucht werden. Weil der Moment der tatsächlichen Bewegungsausführung einen zusätzlich hochgradig komplexen physiologischen Zustand mit systemischen Auswirkungen darstellt (Carrillo-de-la-Peña *et al.*, 2008; Liepert *et al.*, 1995; Ridding & Rothwell, 1995; Ridding *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 1993a, 1995), ergibt sich die Herausforderung, den Moment der Gestaltannahme motorischer Repräsentationen bestmöglich zu isolieren.

### *1.2.1 Motor Imagery*

Die obige Definition impliziert, dass eine motorische Repräsentation jeweils im Kontext einer konkreten Bewegungsabsicht steht und einen kognitiven Zustand darstellt, der sich im zeitlichen Längsschnitt von der Absicht über die Bewegungsplanung, -vorbereitung bis kurz vor die Ausführung der Bewegung, die sie widerspiegelt, erstreckt (Grafton & Hamilton, 2007; Jeannerod, 1994). Motor Imagery wird als Bewusstmachung dieser Vorgänge, also das bewusste Erleben einer motorischen Repräsentation verstanden (Jeannerod, 1997; S. 94). Somit stützt sich Motor Imagery auf einen non-verbalen Informationsmodus, der sich nicht in Worten, jedoch in Verhalten ausdrücken lässt (Annett, 1996). Die Art dieser Information ist kinästhetisch; sie kodiert also eine sinnlich wahrgenommene Bewegungserfahrung, das heißt ein reines Antizipieren eines Bewegungsablaufs. Wenngleich ein solches bewusstes motorisches Bild sich ausgehend von der Absichtsbildung einer Bewegung entspinnt, beinhaltet Motor Imagery die gleichzeitige Verneinung einer Bewegungsabsicht, um die Ausführung der zugehörigen Bewegung zu unterbinden (Guillot *et al.*, 2012). Im Gegensatz zu einer visuellen Imagination nimmt sich der Proband als Ausführer, nicht Beobachter einer Bewegung wahr (Jeannerod, 1997, S. 95). Auf diese Weise werden die kognitiven Funktionen und zugehörigen neuronalen Aktivierungsmuster der motorischen Planung und Bewegungsvorbereitung isoliert und unabhängig von den Aktivitätsmustern der Bewegungsausführung genutzt (Stephan *et al.*, 1995).

Zahlreiche neurophysiologische Voruntersuchungen haben dargelegt, dass äußeren Bewegungsabläufen gemeinsame neuronale Aktivierungsmuster entsprechen, wie sie im Falle eines rein mentalen Imaginierens eines Bewegungsablaufes auftreten (Mokienko *et al.*, 2013; Schnitzler *et al.*, 1997). Aus diesem Grunde hat sich kinästhetische Motor Imagery als Standardparadigma zum direkten Studium von Inhalt und Struktur motorischer Repräsentationen etabliert (Jeannerod, 1997, S. 94). Guillot *et al.* haben 2012 in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst, dass in Studien der funktionellen Bildgebung unter Motor Imagery Aktivierungen im ventralen und dorsalen prämotorischen, im supplementärmotorischen Kortex sowie in subkortikalen Arealen einschließlich des Zerebellums und der Basalganglien beobachtet wurden (Guillot *et al.*, 2012). Insbesondere wird dort auf die zunehmende Evidenz für eine Aktivierung des primärmotorischen Kortex während Motor Imagery verwiesen. Sie stellt sich in der Zusammenschau zahlreicher Studien mit Verfahren funktioneller Bildgebung jedoch schwächer dar als während einer tatsächlichen Bewegungsausführung (Guillot *et al.*, 2012).

### *1.2.2 Motor Imagery und subliminale motorische Aktivität*

Dem kognitiven Zustand von Motor Imagery sind definierte neuronale Regulationsprozesse eigen. Es konnte gezeigt werden, dass mit der fehlenden Absicht zur Bewegungsausführung inhibitorische intrakortikale Verschaltungen aktiviert werden, welche die Auslösung der Bewegung aktiv unterbinden (Hohlefeld *et al.*, 2011). Gleichsam hat sich in den meisten Studien, die sich des Paradigmas der Motor Imagery bedienen, eine messbare Zunahme elektromyographischer Aktivität unterhalb der Schwelle einer detektierbaren Bewegung gezeigt (Jeannerod, 1995). Diese sogenannte „subliminale“ Aktivität verhält sich proportional zur mentalen Anforderung durch die imaginierte Aufgabe (Guillot *et al.*, 2007) und konnte sogar in funktionell antagonistischen Muskeln einer Bewegung nachgewiesen werden (Guillot *et al.*, 2012). Dieser Befund hat sich als typische Begleiterscheinung von Motor Imagery erwiesen und wurde als eine mögliche inkomplette Inhibition kortikofugaler motorischer Verbindungen verstanden (Boulton & Mitra, 2015; Guillot *et al.*, 2012; Guillot *et al.*, 2007).

## **1.3 Mechanismen motorischer Kontrolle**

### *1.3.1 Lokale Hirnzustände (brain states)*

Mögliche Lösungen des Bernstein-Problems, welche auf die Verringerung der komputationalen Last zentralmotorischer Nervenzellnetzwerke zielen, stützen sich auf Hypothesen über einen modularen Aufbau der neuronalen Repräsentation von Bewegung (d'Avella & Bizzi, 2005; Poggio

& Bizzi, 2004). Demnach ist das gesamte Bewegungsrepertoire des Menschen auf eine Kombination basaler Funktionseinheiten reduzierbar. Anhand von Experimenten mit kortikaler Mikrostimulation am Makaken konnten den Repräsentationen von Muskelsynergien, einem führenden Konzept zur Modularität von Bewegungen (Gentner & Classen, 2006; Latash *et al.*, 2007; Ting & McKay, 2007), insbesondere der Hand (Leo *et al.*, 2016), direkt motorkortikale Neuronennetzwerke als Substrat zugeordnet werden (Overduin *et al.*, 2014). Bereits seit längerem ist bekannt, dass durch integrierte Aktivität verschiedener kortikospinaler Netzwerke dynamisch unterschiedliche neuropsychologische Zustände, sogenannte lokale Hirnzustände (engl. *brain states*), erzeugt werden, die den jeweiligen Erfordernissen an eine motorische Aufgabe entsprechen (Feige *et al.*, 2000); eine Auflösung solcher Hirnzustände in mögliche Anteile aktivierter Module ist bisher jedoch nicht gelungen. Durch die Nutzung von Hirn-Computer-Schnittstellen (engl. *brain-computer-interfaces*, BCI) konnten mit einer motorischen Aufgabe assoziierte Hirnzustände allerdings direkt mit einer Aktivierung motorischer Repräsentationen in Zusammenhang gebracht werden (Mokienko *et al.*, 2013). Kürzlich ist es gelungen, lokale Hirnzustände in Abhängigkeit der zugrunde liegenden motorischen Aufgabe per transkranieller Rauschstromstimulation (tRNS) gezielt zu manipulieren (Jooss *et al.*, 2019).

Es ist weitgehend ungeklärt, durch welche neuronalen Mechanismen solche Hirnzustände möglicherweise stabilisiert werden und somit das Risiko maladaptiver Prozesse reduziert wird. Es ist beispielsweise eine bekannte und häufige Beobachtung, dass das motorische System im Allgemeinen in einen Zustand erhöhter Aktivität und Erregbarkeit vor Auslösung einer Bewegung übergeht (Sohn & Hallett, 2004). Etwa 1 bis 2 Sekunden vor einer einfachen willkürlichen Bewegung, wie z.B. einer Fingerbewegung, zeigen Nervenzellverbände bilateraler supplementärmotorischer und zikulärer motorischer Kortexareale (Deecke *et al.*, 1969; Di Russo *et al.*, 2017) eine zunehmende Aktivität, die sich in der Elektroenzephalographie (EEG), der Elektrokortikographie (ECoG) oder der Magnetenzephalographie (MEG) im Verlauf des (frühen) Bereitschaftspotentials abbildet (Erdler *et al.*, 2000; Toro *et al.*, 1994). Trotz dieser weitreichenden, bilateralen Aktivität ist der Mensch zur Ausführung hochspezifischer Bewegungen befähigt und zeigt im gesunden Zustand keine allgemeinen, den gesamten Körper ergreifenden motorischen Entäußerungen. Circa 400 bis 500 ms vor Beginn einer Bewegung entsteht im Bewusstsein der Eindruck einer Bewegungsabsicht; der negative Anstieg des (späten) Bereitschaftspotentials zeigt in dieser Phase eine Lateralisierung kontralateral zu den peripheren Effektoren und wird einer zunehmenden Aktivierung prämotorischer (Di Russo *et al.*, 2017), sensorimotorischer (Tarkka & Hallett, 1990; Toro *et al.*, 1994) sowie abnehmend bilateraler supplementärmotorischer (Tarkka & Hallett, 1990) Neuronenpopulationen zugeordnet, welche

jedoch nicht Teil primärmotorischer kortikospinaler Netzwerke sind und somit nicht eine erhöhte kortikospinale Erregbarkeit über M1 herbeiführen (Chen *et al.*, 1998; Tarkka & Hallett, 1990). Neurophysiologisch wird das späte Bereitschaftspotential ca. 50 bis 100 ms vor dem ersten EMG-Ausschlag durch die Entstehung des (frühen) Bewegungspotentials abgelöst, welchem fokale Ursprungsorte im primären Motorkortex, bzw. kortikale Repräsentationsareale zugeordnet werden konnten und das mit einer Zunahme kortikospinaler Erregbarkeit (engl. *corticospinal excitability*, CSE) einhergeht (Chen & Hallett, 1999; Tarkka & Hallett, 1991; Toro *et al.*, 1994). Auf welche Weise im motorischen System des Menschen die Fokussierung von einer allgemeinen hin zu einer spezifischen Bewegungsbereitschaft verankert ist, ist ungeklärt. Als bedeutsamer Kandidatenmechanismus auf der Endstrecke der motorischen Vorbereitung erscheint die motorische Umgebungsinhibition (engl. *motor surround inhibition*).

### 1.3.2 Motorische Umgebungsinhibition

Umgebungsinhibition (engl. *surround inhibition*, SI) ist als Mechanismus der Kontrastschärfung durch laterale Inhibition benachbarter Neuronenpopulationen im visuellen System des Menschen umfassend untersucht worden (Blakemore *et al.*, 1970). Im motorischen System des Menschen konnte per transkranieller Magnetstimulation (TMS) gezeigt werden, dass das Erregbarkeitsareal eines aktivierten Zielmuskels von einem Hof inhibitorischer Aktivität umsäumt ist (Wilson *et al.*, 1993a). Im Kontext motorischer Funktion konnte Umgebungsinhibition erstmals 2004 durch die Arbeitsgruppe um Mark Hallett mittels transkranieller Magnetstimulation an menschlichen Probanden anhand von muskulärer Aktivität demonstriert werden (Sohn & Hallett, 2004). Dieser somit indirekte Nachweis stützt sich auf die Annahme, dass SI zwischen Repräsentationen funktional antagonistischer Muskelgruppen auftritt, welche sich, im Gegensatz zum visuellen System, aufgrund der komplexen Architektur verschachtelter Neuronennetzwerke in M1 nicht notwendigerweise in direkter topographischer Nachbarschaft befinden. Es konnte unter dieser Voraussetzung gezeigt werden, dass SI innerhalb der ersten 200 ms nach Beginn einer einfachen Zeigefingerbewegung auftritt und supraspinale Neuronenpopulationen involviert (Sohn & Hallett, 2004). Als möglicher neurophysiologischer Mechanismus auf Ebene der neuronalen Netzwerke wurde eine kontextabhängige Modulation der intrakortikalen Nervenzellverbindungen zwischen örtlich verstreuten Netzwerken postuliert, welche analog zu Befunden im sensorischen System durch GABA-A-erge Inhibition realisiert sein könnte (Sohn & Hallett, 2004). Auf behavioraler Ebene konnte gezeigt werden, dass SI durch Übung einfacher Fingerbewegungen (Shin *et al.*, 2012) oder den Schwierigkeitsgrad einer motorischen Aufgabe (Beck & Hallett, 2010) modulierbar, mit therapiebedingten kortikalen Restitutionsprozessen nach Motor Imagery-

Training (Butler & Page, 2006) und der Inhibition interferierender Bewegungsabläufe (Beck & Hallett, 2011) assoziiert ist.

Die genannten Befunde über SI stützen sich jeweils auf eine Betrachtung der kortikospinalen, bzw. der spinalen Erregbarkeit. Kassavetis *et al.* haben 2014 den Einfluss von SI auf die generelle Weitergabe motorischer Information, also im Besonderen zusätzlich die periphere Muskelaktivität untersucht. Im Rahmen dieser Studie konnte SI wie zuvor anhand kortikospinaler Erregbarkeitsmuster dargestellt, eine Korrelation mit muskulärer Aktivität jedoch nicht festgestellt werden (Kassavetis *et al.*, 2014). In einer aktuellen Studie wiesen die Autoren darauf hin, dass robuste Daten zum Zusammenhang von SI mit motorischer Leistung weiterhin ausstehen (Kassavetis *et al.*, 2018).

Unabhängig vom Kontext einer Bewegungsausführung konnte die Bedeutung von SI für die Organisation motorischer Repräsentationen bisher nicht dargestellt werden. Konkret liegen bisher keine aussagekräftigen Ergebnisse über den Einfluss von SI in kortikospinalen Netzwerken während der Durchführung von Motor Imagery vor. In einer kürzlich erschienenen Studie mit TMS wurden motorische Leistung und SI in Abhängigkeit verschiedener Strategien „motorischer Aufmerksamkeit“ untersucht: Hierbei führte ein externer Aufmerksamkeitsfokus – erzeugt durch die Anweisung, mit einem Finger Kraft auszuüben – zu einer größeren motorischen Leistung und Umgebungsinhibition als ein interner Aufmerksamkeitsfokus – erzeugt durch die Anweisung, Muskeln des Fingers zu kontrahieren – (Kuhn *et al.*, 2018); eine kinästhetische Imagination fand jedoch nicht statt. 2016 beleuchteten Aoyama *et al.* den Zusammenhang zwischen Motor Imagery und SI, annullierten jedoch ihre Befunde über das Vorhandensein von SI im Rahmen eines Corrigendums (Aoyama *et al.*, 2016a, 2016b).

#### **1.4 Störgrößen**

Ein bekanntes Problem in der Messung kortikospinaler Erregbarkeit ist die große Variabilität der MEPs von Beobachtung zu Beobachtung (Darling *et al.*, 2006; Kiers *et al.*, 1993; Schmidt *et al.*, 2009; Wassermann, 2002). In der TMS-Forschung wurden bisher zahlreiche intrinsische Variablen beschrieben, welche die Erregbarkeit auf physiologischem Wege modulieren (Darling *et al.*, 2006). Vor der Errungenschaft der navigierten TMS (nTMS) standen die physiologischen Parameter der CSE im Fokus der Suche nach den zu kontrollierenden Störgrößen, während die Messmethode als weitgehend robust gegenüber kleineren Abweichungen in der Versuchsanordnung angesehen wurde (Hess *et al.*, 1987; Mortifee *et al.*, 1994). Im Rahmen einer Vorarbeit konnte unsere Arbeitsgruppe jedoch herausarbeiten, dass bereits kleinste Abweichungen in diesen physikalischen, extrinsischen Parametern, z.B. ein Versatz der Stimulationsspule um

mehr als 2 mm in der Ebene oder eine Rotation um mehr als 2°, zu signifikanten Unterschieden in der ermittelten CSE führten (Schmidt *et al.*, 2015). Diese Vorarbeit verdeutlichte außerdem, dass mittels nTMS zwar eine suffiziente Kontrolle der physikalischen Parameter erreicht werden kann, jedoch ein relevanter, möglicherweise physiologisch begründeter Anteil der MEP-Variabilität weiterhin unaufgeklärt bleibt.

#### 1.4.1 Vorinnervation

Unwillkürliche Hintergrundaktivität im Elektromyogramm (EMG), welche eine motorische Grundspannung, bzw. Vorinnervation, widerspiegelt, ist eine einflussreiche Störgröße in Messungen mit TMS (Darling *et al.*, 2006; Siebner *et al.*, 2009). Willkürliche Vorspannung der kleinen Handmuskeln führte in TMS-Studien zu einer steilen kortikospinalen Erregbarkeitssteigerung (Hess *et al.*, 1987; Rossini *et al.*, 1985), welche dem (gesättigten) Rekrutierungsverhalten motoneuronaler Projektionen durch gesteigerte Stimulationsstärken ähnelt (Kiers *et al.*, 1993). Zudem verändern sich Größe und Topographie des Erregbarkeitsareals eines vorinnervierten Zielmuskels (Liepert *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 1995) sodass die Differenzierung kortikaler Repräsentationen mit den Mitteln der transkraniellen Stimulation stark eingeschränkt ist. Weil bereits eine geringe muskuläre Voraktivierung (5 bis 10 % der maximalen isometrischen Kontraktionskraft) in der Regel zu einer substanziellen Bahnung von MEPs führt und eine kontinuierliche muskuläre Entspannung unterhalb dieser Grenze für Probanden und Patienten häufig schwierig ist (Kaelin-Lang & Cohen, 2000; Lim & Yiannikas, 1992; Rothwell *et al.*, 1987), bleibt die suffiziente Kontrolle von Vorinnervation weiterhin eine der wesentlichen Herausforderungen in TMS-Experimenten.

Eine typische Empfehlung ist, das Ausmaß der muskulären Voraktivierung visuell, das heißt direkt per graphischer Einschätzung des EMGs durch den Untersucher in Echtzeit, oder per akustischer Rückkopplung an den Probanden zu erfassen um somit gegebenenfalls eine Gegenregulation, also durch Entspannungsversuche des Probanden, zu ermöglichen (Rossini *et al.*, 1999). Naturgemäß ist diese Methode der subjektiven Adjustierung wenig genau und erlaubt keine objektive Erfassung und überprüfbare Kontrolle der Störgröße sowie eine Korrektur der Zielvariablen. Softwaresysteme zur Echtzeit-Monitorierung von Vorinnervation, gekoppelt an einen Freigabemechanismus für TMS im ausschließlichen Falle einer ausreichenden Entspannung, sind vorgeschlagen worden (Kaelin-Lang & Cohen, 2000; Lim & Yiannikas, 1992); der an eine lange (bis 1 s) Prüfphase gekoppelte Freigabemechanismus limitiert jedoch stark die Anwendung in psychophysiologischen (Reaktionszeit-)Studien. Eine valide und verlässliche Methode zur Kontrolle und retrospektiven Korrektur von Vorinnervation ist bisher nicht etabliert worden.

## 1.5 Zielstellung

Diese Arbeit gliedert sich in eine methodische Voruntersuchung und einen experimentellen Hauptteil. Ziel der Arbeit war es, den Zusammenhang von SI und primärmotorischen Repräsentationen einfacher Fingerbewegungen zu untersuchen. Zur Induktion der Repräsentationen bediente ich mich eines üblichen kinästhetischen Motor-Imagery-Paradigmas. Zur Darstellung der Repräsentationen mit höchstmöglicher räumlicher und zeitlicher Auflösung nutze ich fokale transkranielle Magnetstimulation (TMS) über dem primärmotorischen Handareal. Ein zentraler Vorteil in der Anwendung eines Motor-Imagery-Paradigmas lag darin, eine unspezifische Fazilitierung der CSE durch muskuläre (Vor-)Aktivierung weitgehend zu vermeiden und somit eine direkte elektrophysiologische Zugänglichkeit zu den Repräsentationen herzustellen.

Die primäre Hypothese war, dass kinästhetische Motor Imagery einfacher Fingerbewegungen zu einer erhöhten Aktivität im Kennmuskel der imaginierten Bewegung führt, während die Aktivität in funktionell benachbarten, das heißt nicht synergistisch wirksamen Muskeln, supprimiert ist. Als motorische Aktivität definierte ich die Wechselbeziehung der CSE durch TMS und der muskulären Aktivität (bzw. EMG-Aktivität) selbst, die typischerweise als subliminale Muskelantwort auftritt. Sekundäre Hypothese war, dass motorische Repräsentationen im primärmotorischen Handareal eine räumlich veränderliche Topographie im Kontext der momentanen Ausführung einer motorischen Aufgabe aufweisen. Unter Bezugnahme auf die oben vorgestellte Theorie der Plastizität motorischer Repräsentationen nahm ich an, dass eine örtliche fixierte Stimulation der gleichen Neuronenpopulation in M1 eine selektiv erhöhte kortikospinale Erregbarkeit desjenigen Kennmuskels zeigt, der aktuell Ziel von Motor Imagery ist.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen setzte ich nTMS über dem sogenannten Hot Spot des Zeigefingers als festen Referenzpunkt innerhalb des gut beschriebenen „Handknauf“-Areal (Yousry *et al.*, 1997) der dominanten Hemisphäre ein. Die Anwendung navigierter TMS ermöglichte eine Kontrolle räumlicher Abweichungen der Stimulation in den engen Grenzen von 2 mm in der Ebene, bzw. 2° in der Spulenrotation, wie im Rahmen einer Vorarbeit bereits demonstriert (Schmidt *et al.*, 2015). Die experimentelle Intervention war eine einfache Reaktionszeitaufgabe (engl. *simple reaction time*, SRT), eingebettet in ein faktorielles Design, im Zuge dessen gesunde Probanden visuelle Hinweisreize so schnell und genau wie möglich mit einer imaginierten Flexion eines von vier möglichen Fingern beantworteten. Zu jedem Messzeitpunkt bestimmte ich die kortikospinale Erregbarkeit der die jeweilige Bewegung kontrollierenden Neuronennetzwerke zu vier definierten Zeitpunkten im Verlauf der motorischen Antwort.

Weil Aussagen über Veränderungen kortikospinaler Erregbarkeit im Rahmen von Motor Imagery stark durch muskuläre Aktivität beeinträchtigt werden, war es erforderlich, eine Methode zur validen Kontrolle muskulärer Vorinnervation zu entwickeln. Als methodische Vorarbeit prüfte ich daher die Hypothese, dass eine lineare Regressionsmethode der üblichen audiovisuellen Kontrolle durch den Untersucher, bzw. Probanden oder alternativen, nicht-linearen Regressionsmodellen überlegen ist. Ich definierte daher zunächst ein elektrophysiologisches Maß für Vorinnervation unter Rückgriff auf die Oberflächenmyogramme der abgeleiteten Kennmuskeln und arbeitete zusätzlich heraus, welcher Zeitabschnitt im EMG sich zur Quantifizierung von Vorinnervation als am geeignetsten erweist.

## **2 Methodik**

### **2.1 Probanden**

An der Hauptstudie nahmen elf gesunde, nicht medikamentös behandelte und TMS-naive Normalprobanden (mittleres Alter 22,55 Jahre, Standardabweichung (Stabw.) 1,63 Jahre, sechs weiblich, fünf männlich) auf freiwilliger Basis teil. In die methodische Substudie wurden weitere zehn Probanden (mittleres Alter 27,5 Jahre, Stabw. 4,81 Jahre, vier weiblich, sechs männlich) eingeschlossen; von diesen nahmen vier ebenso an der Hauptstudie teil. Zwei Teilnehmende waren linkshändig, der Rest rechtshändig; diese Eigenschaft wurde durch einen gebräuchlichen Hochgeschwindigkeits-Finger-Tapping-Test bestätigt (MediTECH, Bissendorf, Niedersachsen, Deutschland). Jeder Proband gab nach ausführlicher Aufklärung, Klärung etwaiger Rückfragen und Bedenkzeit die schriftliche Einwilligung in die Teilnahme am Studienprotokoll. Ausschlusskriterien waren jegliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie bekannte Kontraindikationen zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie und zum Erhalt transkranieller Magnetstimulation. Dies betraf insbesondere operative Eingriffe an Kopf, Hals und Wirbelsäule in der Vergangenheit sowie das Vorhandensein magnetisierbaren Fremdmaterials und elektronischer Implantate. Die Studie stützte sich auf ein positives Votum der Ethikkommission der *Charité - Universitätsmedizin Berlin* und stand im Einklang mit der *Deklaration von Helsinki*.

### **2.2 Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)**

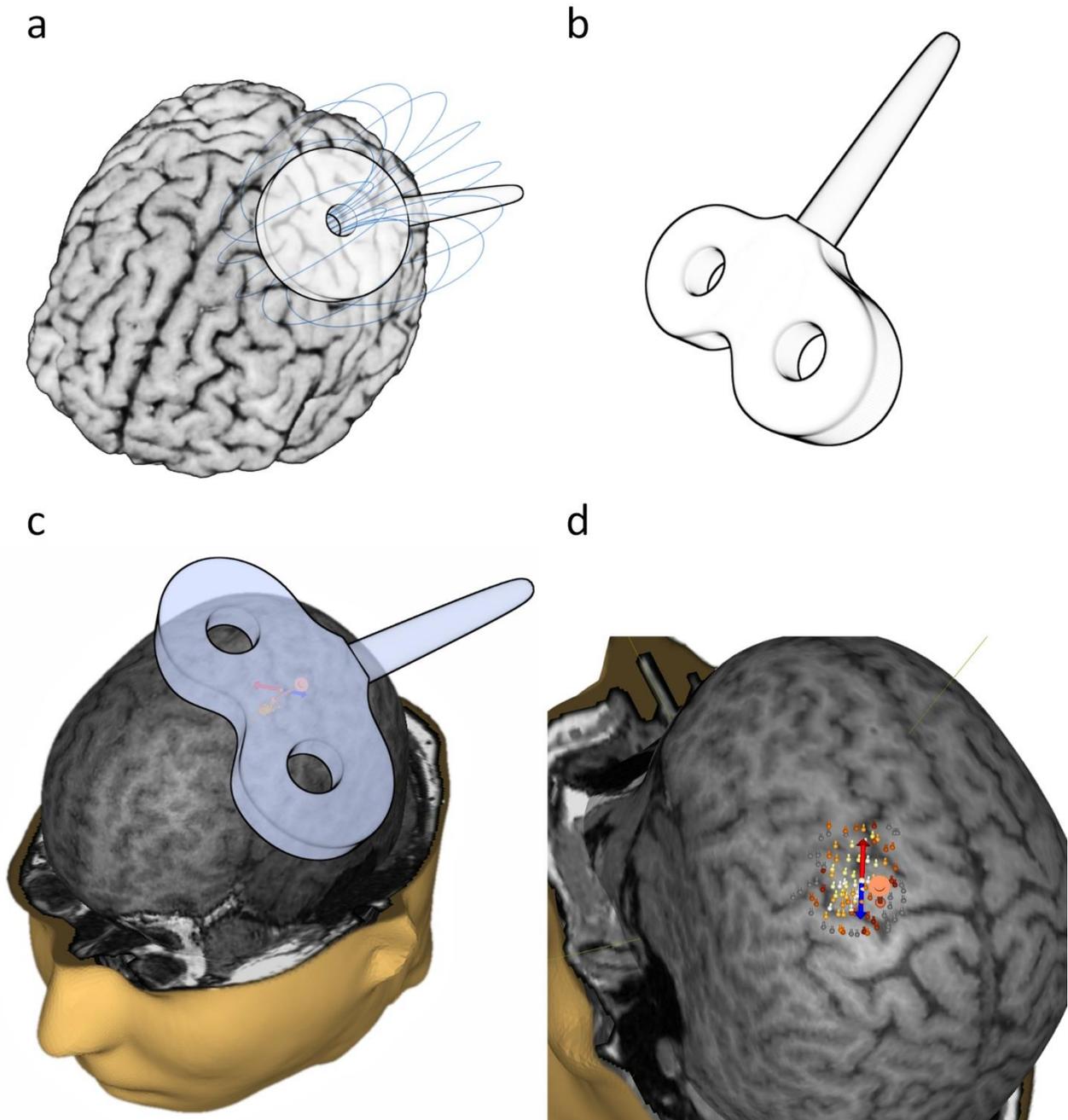
#### *2.2.1 Stimulationsprinzip und technische Vorüberlegungen*

Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren sind geeignete Methoden, um neuronale Aktivität durch die Erregbarkeit kortikospinaler Neuronennetze abzubilden. Ich wählte die Methode der

transkraniellen Hirnstimulation, um diejenigen Neuronenpopulationen systematisch zu erregen, welche an der Repräsentation einfacher Fingerbewegungen beteiligt sind. Als Surrogatmarker der CSE stehen auf diesem Wege die motorisch evozierten Potenziale (MEP) zur Verfügung, die im peripheren EMG der Zielmuskeln der stimulierten Netzwerke isoliert werden. Die Stimulationsmethode basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion: Tritt ein zeitlich veränderlicher magnetischer Fluss  $\Phi$  durch eine ebene Fläche, wird in der Randlinie dieser Fläche die Induktionsspannung  $U_{ind}$  erzeugt. In einer kreisförmigen Leiterschleife mit dem Radius  $R$  (und Windungszahl  $N=1$ ) ist diese Spannung über die Leiterlänge direkt proportional zur Feldstärke  $E_{ind}$  des induzierten inneren elektrischen Feldes des Leiters gemäß dem Induktionsgesetz (Siebner & Ziemann, 2007, S. 19):

$$U_{ind} = \dot{\Phi} = E_{ind} \cdot 2\pi R.$$

Es ist dabei unerheblich, ob diese Randlinie durch eine Leiterschleife materialisiert ist, oder bloß eine gedachte Linie darstellt; das Induktionsgesetz ist somit auf das Nervengewebe des Gehirns anwendbar, welches als ein komplexer, mit wässriger Elektrolytlösung angefüllter Volumenleiter aufgefasst werden kann. Der zeitlich veränderliche magnetische Fluss  $\Phi$  wird durch ein magnetisches Wechselfeld erzeugt, welches an einer von Wechselstrom durchflossenen Leiterspule nach dem elektromagnetischen Prinzip entsteht. Dieses Feld durchdringt annähernd unverändert biologisches Gewebe (Hess *et al.*, 1987; Rossini *et al.*, 1999).



**Abbildung 1: Illustration des Stimulationsprinzips und der Benutzeroberfläche der Stimulatorsoftware.** a) An einer Rundspule entsteht ein elektromagnetisches Wechselfeld, veranschaulicht durch hellblaue Feldlinien. b) Eine fokale Stimulation kann nach dem Superpositionsprinzip mittels einer Achterspule erreicht werden. Die Grafik zeigt eine schematische Darstellung eines solchen Werkzeuges. c) Durch die Stimulationssoftware wird aus dem Bilddatensatz der MRT ein 3D-Modell erzeugt, das die visuelle Neuronavigation in Echtzeit ermöglicht (Grafik basierend auf einem Bildschirmfoto der Benutzerobergebung der verwendeten Software „eXimia“; Illustration der Stimulationsspule durch den Autor). d) Typische Ansicht während der navigierten Kartierung mittels „eXimia“ (s. Abschnitt 2.2.3). Der Mittelpunkt zwischen dem roten und dem blauen Pfeil stellt den Ort der Stimulation dar. Der applizierte Strom fließt in Richtung des roten Pfeils (posterior-anterior). Die Größe einzelner MEPs (Stecknadelsymbole) an dem jeweiligen Stimulationort ist über ihre Farbgebung anhand einer Wärmekarte (grau: kein MEP erhalten; weiß: größte Antworten) orientierend veranschaulicht, um die visuelle Abgrenzung eines Hot Spots (s. Abschnitt 2.2.3) zu ermöglichen. Das große, orangefarbene Nagelsymbol markiert das Handknäufareal auf dem Gyrus praecentralis. Optional können eine grafische Darstellung des geschätzten elektrischen Stimulationsfeldes und ein Koordinatengitter hinzugeschaltet werden (Grafik basierend auf einem Bildschirmfoto der Benutzerobergebung der verwendeten Software „eXimia“).

Der hochfrequente Wechselstrom innerhalb der Stimulationsspule wird mittels eines elektrischen Schwingkreises realisiert, welcher eine kurzzeitige Spitzenleistung von ca. 4000 kW erbringen kann (Siebner & Ziemann, 2007, S. 19). Basierend auf dieser Leistung wird die applizierte Reizenergie eines Magnetpulses üblicherweise als relativer Anteil an der maximalen Stimulatorleistung (engl. *maximum stimulator output*, MSO) angegeben.

Mithilfe einer Spulenwicklung, welche die Figur einer acht (engl. *figure-of-eight*-, bzw. Achterspule) beschreibt, entsteht durch Superposition der erzeugten Magnetfelder ein fokales Stimulationsfeld mit einer Eindringtiefe von ca. 1 bis 6 cm bei 100% MSO in das Hirngewebe (Siebner & Ziemann, 2007, S. 24). Dabei ist die Tiefenreichweite der Stimulationsspule grundsätzlich abhängig von Spulenform und -größe, der applizierten Pulsenergie und der Erregbarkeitsschwelle des Gewebes (Siebner & Ziemann, 2007, S. 24).

Für Stimulationsspulen sind maßgeblich zwei Architekturen üblich, die entweder eine monophasische oder eine biphasische Pulsconfiguration ermöglichen. In einer monophasischen Spule wird durch eine Kombination eines Widerstandes mit einer Diode im Schwingkreis eine starke Dämpfung der Spulenspannung realisiert, sodass im Wesentlichen eine Polarität (entsprechend einer Sinushalbwellen) der Wechselspannung dominiert und nach Nulldurchgang nur ca. 20% des Spannungsverlaufs in entgegengesetzter Polarität erhalten bleiben, bevor dieser vollständig erlischt. Im Falle einer biphasischen Stimulationsspule wird dagegen unter ideal ungedämpften Bedingungen ein Spannungsverlauf in Form einer Kosinus-Halbwellen mittels einer (doppelten) thyristorgesteuerten Unterbrechung realisiert (Siebner & Ziemann, 2007, S. 20). Das im Nervengewebe induzierte elektrische Feld weist (bezüglich der Feldstärke) einen phasenverschobenen Verlauf auf.

Grundsätzlich werden per TMS, in Analogie zur kathodischen elektrischen Stimulation, neuronale Membranabschnitte depolarisiert, die einem elektrischen Feldgradienten mit einer bestimmten zeitlichen Änderungsrate unterworfen sind (Ilmoniemi *et al.*, 1999); dies legt in vivo eine bevorzugte Depolarisierung bogenförmig verlaufender Membranabschnitte nahe. Es ist daher denkbar, dass insbesondere Axone mit gebogenem Verlauf, hierunter zum Beispiel die langen Fasern motorkortikaler Lamina-V-Pyramidenzellen im Übergangsbereich von der Sulcuswand in den deszendierenden Verlauf der Corona radiata, transkranieller Erregung zugänglich sind (Ilmoniemi *et al.*, 1999; Siebner & Ziemann, 2007, S. 22). In welchem Umfang, auf welche Weise und an welchem Ort Neuronenpopulationen durch TMS erregt werden, ist jedoch bisher allenfalls teilweise aufgeklärt und unter anderem stark abhängig von der verwendeten Pulsarchitektur, Pulsenergie, der Richtung des Stimulationsstroms und somit des elektrischen Feldgradienten im

Gewebe, dem Stimulationsort und somit der individuellen Mikro- und Makroanatomie des stimulierten Gewebes und dem aktuellen neurophysiologischen Zustand des Gewebes. Es liegen ausführliche Untersuchungen über den Einfluss der Stromrichtung anhand monophasischer Stimulationsspulen vor. Je nach Art der kortikospal absteigenden, epidural ableitbaren Summationspotentiale können mögliche Ursprünge der transkraniellen Erregung differenziert werden: Eine direkte Erregung kortikofugaler Axone, wie zuvor beschrieben, wird charakteristischerweise durch (anodale und latero-medial orientierte) transkranielle elektrische Stimulation (TES) erreicht. In der epiduralen Ableitung stellt sich diese durch das Auftreten früher, d.h. direkter sogenannter D-Wellen dar. Dem gegenüber erhält man durch TMS zusätzlich, teilweise ausschließlich eine transsynaptische, das heißt indirekte Erregung kortikofugaler Neurone, welche anhand klar abgegrenzter und verzögerter sogenannter I-Wellen sichtbar wird. Einer gängigen Hypothese zufolge entsprechen hierbei mit zeitlichem Versatz auftretende I<sub>1</sub>-, I<sub>2</sub>- und I<sub>3</sub>-Wellen einer dem ersten Motoneuron vorgeschalteten Verkettung von Interneuronen, welche seriell das jeweils nachgeschaltete Neuron depolarisieren (Di Lazzaro *et al.*, 2004; Siebner & Ziemann, 2007, S. 35ff). Je nach gewählter Spulenorientierung (und somit Richtung des induzierten elektrischen Feldes, bzw. Gewebestroms) lassen sich bei Nutzung einer monophasischen Spule unterschiedliche Erregbarkeitsprofile erzeugen: Eine posterior-anteriore Orientierung erzeugt präferenziell eine Serie von I-Wellen, eine anterior-posteriore Orientierung dagegen in der Regel ausschließlich eine späte I<sub>3</sub>-Welle, während eine latero-mediale Orientierung ein Mischbild aus I-Wellen und einer D-Welle erzeugen kann (Mills *et al.*, 1992; Sakai *et al.*, 1997). Alle Wellen deszendieren in die Peripherie, und treffen im Zielmuskel unter räumlicher und zeitlicher Summation als Summenaktionspotenzial, bzw. MEP der erregten motorischen Einheiten zusammen. Die aufgrund der Chronodispersion der deszendierenden Wellen resultierende partielle Phasenauslöschung muskulärer Aktionspotentiale bedingt den charakteristischen Verlauf oberflächlich abgeleiteter MEPs, die als Maß der momentanen regionalen kortikospinalen Erregbarkeit hergenommen werden (Siebner & Ziemann, 2007, S. 35ff). Weil demnach allein I-Wellen, jedoch nicht die D-Welle, Aufschluss über Veränderungen in der Aktivität kortikaler Neurone geben, ist es zur Untersuchung kortikaler, bzw. kortikospinaler Prozesse, wie sie den kognitiven Vorgängen der Repräsentation von Bewegungen zu Grunde liegen, günstig, ein Vorgehen zu wählen, welches vorwiegend I-Wellen möglichst störungsfrei erzeugt (Siebner & Ziemann, 2007, S. 41).

Im Falle der Verwendung einer biphasischen Spulenarchitektur lassen sich aufgrund der wechselnden Polarität weniger eindeutige Aussagen über die erregten Neuronenpopulationen treffen. Es besteht weitgehender Konsens, dass die zweite Phase (nach Nulldurchgang) des

Stimulationspulses für die Erregung des Nervengewebes hauptsächlich relevant ist, und Ergebnisse ähnlich denen mit einer monophasischen Spule erhältlich sind, sofern diese Phase ein posterior-anterior verlaufendes elektrisches Feld erzeugt (Di Lazzaro *et al.*, 2004; Kammer *et al.*, 2001).

Der Einsatz einer biphasischen Stimulationsspule bietet jedoch einige entscheidende Vorteile: Aufgrund der physikalischen und technischen Eigenschaften dieser Spulenarchitektur kann eine weitaus höhere Pulszahl und -frequenz innerhalb eines TMS-Experiments erreicht werden. Eine maßgebliche Rolle spielt hierbei die deutlich geringere Erwärmung der Spule, welche in der klinischen Einzelpulstestung eine nachrangige Rolle spielt, in der neurophysiologischen Forschung jedoch einen drastisch limitierenden Faktor darstellt. Darüber hinaus konnte in einer Studie gezeigt werden, dass durch Verwendung einer biphasischen Spule im motorischen Handareal eine effektivere Stimulation bezüglich der Pulsenergie gegenüber einer monophasischen Spule erreicht werden kann (Kammer *et al.*, 2001).

### 2.2.2 *Stimulationssystem*

Zur Durchführung der nTMS setzte ich ein System des Typs eXimia in der Version 3.2 (Nexstim, Helsinki, Finnland) ein. Dieses ermöglichte eine visuelle Zielführung in Echtzeit basierend auf einer Koregistrierung individueller Strukturdaten des Gehirns mit dem Kopf des Probanden innerhalb des Koordinatensystems der Stimulationsumgebung. Zur Gewinnung der strukturellen Bilddaten fertigte ich zunächst für jeden Probanden ein Magnetresonanztomogramm nach definiertem Protokoll an (MP-RAGE, Voxelgröße  $1 \text{ mm}^3$ , mittels eines Scanners des Typs Sonata 1.5 T (Siemens, Berlin/München, Deutschland) sowie des Typs Signa 3T (General Electric, Fairfield, Connecticut, USA)). Zur Koregistrierung wurden festgelegte anatomische Landmarken (Nasion, Inion, rechtes und linkes Crus helicis auriculae sowie neun symmetrisch verteilte Punkte auf der Schädelkalotte) mit den entsprechenden digitalen Koordinaten im Bilddatensatz in Übereinstimmung gebracht. Die Raumkoordinaten des Probandenschädels wurden mittels standardisierter, reflektierender Positionsmarker, welche am Kopf jedes Probanden angebracht wurden, durch eine Infrarotkamera des Typs NDI Polaris Spectra (Northern Digital Inc., Waterloo, Ontario, Kanada) erfasst und relativ zu deren Position in Echtzeit aktualisiert.

Zur fokalen transkraniellen Stimulation verwendete ich eine biphasische Achterspule mit einem mittleren Windungsdurchmesser von 50 mm und einem äußeren Windungsdurchmesser von 70 mm. Schätzungen des induzierten elektrischen Feldes im Hirngewebe wurden durch das System in Echtzeit ermittelt und auf dem Navigationsbildschirm grafisch repräsentiert, basierend auf einem sphärischen Volumenleitermodell, bestehend aus mehr als 40000 Sphäroiden, welches in

den anatomischen Bilddatensatz des Probanden eingepasst wurde. Gemäß diesen Schätzungen werden durch diese Spule in einer Tiefe von 2 cm unterhalb des Spulenknotenpunktes 98% der induzierten elektrischen Feldstärke in einer Fläche von 0,68 cm<sup>2</sup> (entsprechend einer Kreisfläche mit einem Radius von ca. 4,7 mm) konzentriert (Datenblatt eXimia TMS Specifications, Nexstim, Stand 05/2009). In Anwendung über der primärmotorischen Hirnrinde kann darüber hinaus eine räumliche Genauigkeit von bis zu 2 mm in der Ebene und 2° in der Rotation erreicht werden, d.h. dass eine Abweichung der Spulenposition über diese Grenzen hinaus zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen führt (Schmidt *et al.*, 2015).

Oberflächen-EMGs leitete ich mittels Neuroline 700-Haftelektroden (Ambu, Ballerup, Dänemark) in bipolarer Montage zwischen Muskelbauch und Sehne (sogenannte Belly-Tendon-Montage) ab. Die Aufzeichnungshardware war integraler Bestandteil des Stimulationssystems und digitalisierte EMGs mit einer Abtastrate von 3000 Hz pro Kanal und 0.3 µV Amplitudenauflösung. Die EMG-Datensätze wurden durch die Hardware mittels eines Bandpassfilters zwischen 10 und 500 Hz präprozessiert. MEPs wurden durch das System mittels eines internen Algorithmus automatisch identifiziert und über die maximale Amplitude (das heißt von dem maximal negativen bis zum maximal positiven Ausschlag, also Spitze-zu-Spitze, engl. *peak-to-peak*) quantifiziert.

Während aller Experimente nahmen die Probanden in einem ergonomischen Lehnstuhl platz. Zu Beginn jeder Stimulationssitzung und zwischen den einzelnen Messzeitpunkten nahm ich die übliche visuelle Kontrolle der muskulären Vorinnervation anhand der EMG-Ableitungen vor und stellte sicher, dass die Amplitude 50 µV nicht überschritt. Mögliche residuelle Muskelaktivität quantifizierte ich mittels des Flächenintegrals des EMGs in den 100 ms vor jedem Stimulus (siehe methodische Vorstudie, Abschnitt 2.3.1) und führte diese als Kontrollvariable in das Regressionsmodell der Hauptstudie (siehe Abschnitt 3.2.1) ein.

### 2.2.3 Kartierung und physiologische Messgrößen

Die leichte Zugänglichkeit von M1 direkt unterhalb der Kalotte und die unkomplizierte Möglichkeit zur Formulierung von Erfolgsgrößen basierend auf der CSE stellen ideale Bedingungen für Untersuchungen mittels TMS dar.

Gemäß der oben geschilderten, noch verhältnismäßig deutlichen Abgrenzbarkeit übergeordneter Funktionsareale lässt sich ein Handareal auf dem Gyrus praecentralis definieren, welches unter anderem Repräsentationsareale einfacher Fingerbewegungen beinhaltet. Orientierend kann es durch die sogenannte  $\omega$ -„hand knob“-, bzw. „Handknauffigur“ als Äquivalent im Horizontal- und die „Hakenfigur“ im Sagittalschnitt geeigneter Bildgebung beschrieben werden (Yousry *et al.*, 1997).

In jedem Probanden kartierte ich das Handknaufareal des Gyrus praecentralis der dominanten Hemisphäre in Bezug auf einfache Beugebewegungen des Daumens, des Zeigefingers und des kleinen Fingers (vergleiche Abbildung 1d). Als Marker eines Bewegungserfolges definierte ich MEPs, abgeleitet über diesen Bewegungen zugeordneten Kennmuskeln der intrinsischen Handmuskulatur. Als Kennmuskel des Daumens diente der M. abductor pollicis brevis (APB), als der des Zeigefingers der M. interosseus dorsalis I (engl. *first dorsal interosseus*, FDI) und als der des kleinen Fingers M. abductor digiti minimi (ADM). Ziel der Kartierung war es, den motorischen Hot Spot des dominanten FDI abzugrenzen, der als derjenige Stimulationsort definiert war, an dem maximale MEPs im FDI auftraten, während MEPs in den funktional benachbarten APB und ADM derselben Hand minimal waren (Rossini *et al.*, 1994). Dieser Hot Spot diente als Referenzpunkt in den nachfolgenden Stimulationsexperimenten. Als Kontrollbedingung für den motorischen Ruhezustand leitete ich zusätzlich den kontralateralen FDI (cFDI, ipsilateral zu der stimulierten, also dominanten Hemisphere) ab.

Während der Kartierung stellte ich den Stimulator so ein, dass im stimulierten Kortexareal ein geschätztes elektrisches Feld von ca. 80 V/m anlag. Zur Kartierung führte ich die Stimulationsspule senkrecht zum Rand des präzentralen Sulkus und applizierte insgesamt 100 TMS-Einzelpulse entlang eines visuellen Koordinatengitters mit einem Abstand der Gitterpunkte von 5 mm. Diese Art der Spulenführung führte in vergangenen Studien zu einer bestmöglichen Darstellung einer Somatotopie im primärmotorischen Handareal (Raffin *et al.*, 2015). Zwar ergaben sich aufgrund der Spulenführung entlang des Sulkus veränderliche Orientierungswinkel, jedoch wurde übergeordnet eine posterior-anteriore Richtung des Gewebestroms mit variablen geringfügigen Abweichungen hin zu einer latero-medialen Richtung eingehalten. In einem zweiten Durchlauf führte ich mit jeweils 30 bis 40 Pulsen eine Feinkartierung durch systematische Veränderung der Spulenorientierung innerhalb der gefundenen Anhäufungen der größten FDI-MEPs durch.

Zur Festlegung der Stimulationsintensität in den Experimenten ermittelte ich die motorische Schwelle bei 500  $\mu$ V mittels eines üblichen Maximum-Likelihood-Algorithmus' (Awiszus, 2003). Der ermittelte Schwellenwert wurde anschließend durch 10 ( $\pm$  2) überschwellige Antworten bei Abgabe von 20 Stimuli validiert; falls dies nicht erfolgreich war, wiederholte ich die Schwellenbestimmung. Gleichzeitig wurden die individuellen kortikomuskulären Überleitungszeiten (engl. *corticomuscular conduction time*, CMCT) für die nachfolgenden Experimente aufgezeichnet.

## 2.3 Vorstudie: Kontrolle von Vorinnervation

### 2.3.1 Studiendesign und Modelle der Vorinnervation

Gegenstand der Vorstudie war die Untersuchung des Einflusses von Vorinnervation, welche ich als EMG-Aktivität unmittelbar vor Applikation eines TMS-Stimulus definierte, auf MEPs. Zu diesem Zweck führte ich zwei aufeinanderfolgende Sitzungen mit nTMS durch: Der erste Durchlauf diente als Kontrollbedingung für den motorischen Ruhezustand, während dessen jeder Proband einen relaxierten Wachzustand einnahm und muskuläre Vorspannung mittels der üblichen visuellen Rückkopplungsmethode auf einem minimalen Niveau gehalten wurde; im zweiten Durchlauf führte jeder Proband eine motorische Aufgabe zur willkürlichen isometrischen Kontraktion mit dem dominanten Zeigefinger durch.

Die gewonnenen Daten aus beiden Sitzungen nutzte ich zum Vergleich der prädiktiven Validität verschiedener statistischer Modelle der CSE in einem bezüglich jeder Sitzung vollständig balancierten,  $3 \times 2$  faktorialen Design. Der erste Faktor beinhaltete drei unterschiedliche Längen von Zeitintervallen, über die Vorinnervation quantifiziert wurde. Ich verglich Zeitabschnitte von 100, 200 und 300 ms Länge, über die ich die Flächenintegrale des EMG-Verlaufs (engl. *area under the curve*, AUC) als etablierte Maßzahl der Vorinnervation, bzw. der Kontraktionskraft, bestimmte (Milner-Brown & Stein, 1975). Der zweite Faktor diente dem Vergleich der Regressionsgüte eines linearen Modells der CSE gegenüber einem nicht-linearen Modell, welches durch die sigmoidale Boltzmann-Funktion definiert war (Devanne *et al.*, 1997):

$$CSE = \frac{MEP_{max}}{1 + \exp\left(\frac{PREIN_{50} - PREIN}{k}\right)}$$

mit reellem  $k \neq 0$  als Modellparameter der Steigung der Funktion, reellem  $PREIN_{50}$  als Modellparameter, der die nötige Vorinnervation zum Erreichen halbmaximaler MEPs markiert,  $PREIN$  als veränderliche Maßzahl der Vorinnervation (unabhängige Variable) und  $MEP_{max}$  als konstante obere Grenze der modellierten CSE (abhängige Variable).

### 2.3.2 Experimentelle Intervention und isometrische Kontraktionsaufgabe

Während der ersten Sitzung mit nTMS war jeder Proband instruiert, einen relaxierten Wachzustand einzunehmen und anhand der Betrachtung der in Echtzeit rückgekoppelten EMG-Verläufe der vier abgeleiteten Kennmuskeln die muskuläre Spannung so zu reduzieren, dass seiner subjektiven Einschätzung nach die EMG-Amplitude stets unterhalb von  $50 \mu V$  lag. Die

angewandte Methode entsprach somit den üblichen Empfehlungen zur Kontrolle von Vorinnervation in TMS-Studien. Während dieses subjektiv kontrollierten Ruhezustandes applizierte ich 100 TMS-Einzelpulse über dem individuellen Hot Spot für den FDI der dominanten Hemisphere jedes Teilnehmers mit einem zufälligen zeitlichen Abstand zwischen den Pulsen von 1,5 bis 2,5 s. Vier der eingeschlossenen zehn Probanden nahmen an einem reduzierten Studiendesign aus der Pilotphase des Projekts teil; bei sonst gleicher Versuchsanordnung erhielten diese Probanden während der Kontrollsitzen 25 Einzelpulse über dem FDI-Hot-Spot.

Während der zweiten Sitzung führte jeder Proband eine motorische Aufgabe zur willkürmotorischen Beugung des dominanten Zeigefingers gegen die Unterlage eines gewöhnlichen Tisches durch, wobei die Bewegung zu einem selbstgewählten Zeitpunkt nach einem visuellen Hinweisreiz auszulösen war, welcher fünf mögliche Abstufungen der Intensität der Bewegung vorgab: (i) Zunächst wurde eine Kontrollbedingung definiert, zu der jeder Proband seine Hände auf der Unterlage ruhen ließ (visueller Reiz "X"); (ii) eine Bedingung für kinästhetische Motor Imagery gab vor, eine maximal kräftige Fingerbeugung gegen die Unterlage zu imaginieren, ohne den Finger zu bewegen (Reiz "0"); (iii) Ausführung einer Beugung gegen die Unterlage mit 40 % (Reiz "1"), (iv) 80 % (Reiz "2") und (v) 100 % (Reiz "3") der individuell maximal möglichen Beugekraft mit dem Zeigefinger. Die Versuchsanordnung bedingte eine abgestufte isometrische Kontraktion des dominanten FDI als Kennmuskel des Zeigefingers. Zur Kontrolle der entwickelten Kräfte diente ein FlexiForce Kraftsensor (Tekscan, Boston, Massachusetts, USA) zwischen Fingerspitze und Tischoberfläche (Höhe < 1 mm), über welchen mittels eines Biomonitoringsystems des Typs ProComp Infiniti (MediTECH, Westwood, Massachusetts, USA) eine kontinuierliche Digitalisierung der ausgeübten Kraft gegen die Tischunterlage mit einer Abtastrate von 2048 Hz und 14 bit Amplitudenaufösung erfolgte. Zur Standardisierung der individuellen physischen Performanz jedes Probanden wurde die Sensitivität des Kraftsensors auf die individuelle maximale isometrische Kontraktionskraft mit dem Zeigefinger normalisiert. Diese individuelle Messgröße des relativen Anteils der Maximalkraft wurde jedem Probanden durch die Biograph INFINITI Softwaresuite (MediTECH) auf einem Bildschirm kontinuierlich graphisch zurück gemeldet. Vor einer experimentellen Sitzung führte jeder Proband ein Training durch, um sich mit den Anforderungen der Aufgabe vertraut zu machen und somit adäquat auf die Hinweisreize mit abgestufter Kraftentwicklung, bzw. Motor Imagery reagieren zu können.

Insgesamt wurden im Verlauf der zweiten Sitzung 10 bis 20 Hinweisreize pro Aufgabenkategorie (entsprechend den Hinweisreizen „X“, „0“, „1“, „2“ und „3“) in zufälliger Reihenfolge mittels einer eigens angefertigten, experimentellen Software, entwickelt mit MATLAB Version R2012b

(The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA), präsentiert. Sobald ein Proband in Reaktion auf einen Hinweisreiz ein stabiles Niveau der Kraftentwicklung erreicht hatte, löste ich manuell einen TMS-Einzelpuls (mit einer Intensität entsprechend der 500- $\mu$ V-Schwelle) über dem dominanten FDI-Hot-Spot aus. Im Falle der Motor-Imagery-Bedingung (entsprechend Hinweisreiz "0") wurde mit dem Probanden die Vereinbarung getroffen, die Stimulation ca. 2 s nach Reizpräsentation auszulösen. Sämtliche Hinweisreize erschienen in Gestalt gelber Schriftzeichen in der Mitte des Präsentationsbildschirms. Die Länge jedes einzelnen Messganges war bedingt durch den selbstgewählten Beginn der motorischen Reaktion jedes Probanden und wurde durch die Auslösung eines Stimulus mit konsekutiver Aufzeichnung eines MEP in den vier betrachteten Kennmuskeln beendet. Drei der vier Probanden, welche an der Pilotphase des Experiments teilnahmen, wurde ein reduziertes Design mit den Bedingungen „Ruhe“, „maximale isometrische Kraft“ und „mittlere Kraft“ ohne optisches Biofeedback präsentiert. Ein weiterer Proband der Pilotstudie (Proband Nummer 2) wählte die Kontraktionskraft willkürlich zwischen dem Ruhe- und dem maximalen Kontraktionsniveau. Bezüglich der Bedingungen für Ruhe und maximale Kraftentwicklung waren die erhobenen Daten mit denen aus dem visuellen Präsentationsparadigma uneingeschränkt vergleichbar und insgesamt uneingeschränkt für Regressionsanalysen geeignet.

Zwischen den beiden Sitzungen pausierte jeder Proband für eine Dauer von ca. 10 min; unmittelbar vor Beginn der zweiten Sitzung erfolgte die Überprüfung der motorischen 500- $\mu$ V-Schwelle und ggf. deren Neubestimmung im Falle einer Abweichung.

### 2.3.3 Datenauswertung und Statistik

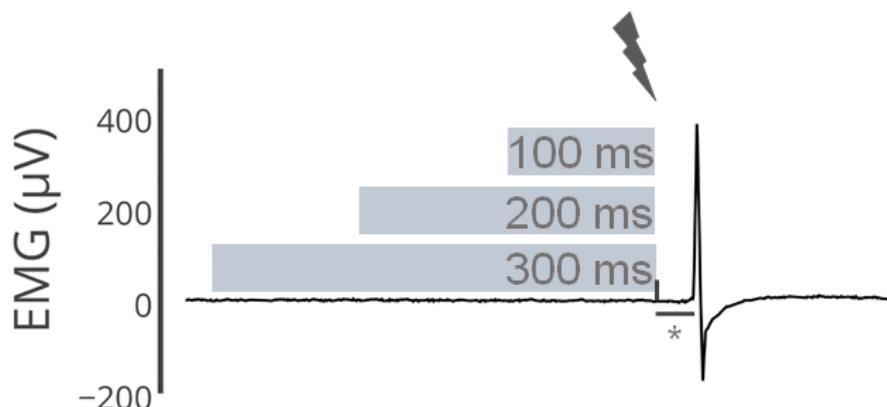
Alle erhobenen Daten wurden mithilfe von MATLAB Version R2012b präprozessiert. Hierbei wurde eine stark konservative Ausreißerkorrektur auf die Vorinnervations-Datensätze angewendet, durch die Daten von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden, falls sie um mehr als 6 Interquartilabstände den Median in der jeweiligen Versuchsbedingung überschritten (Interquartilsabstandsregel mit Multiplikator 6).

Die statistischen Testungen erfolgen mittels IBM SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, New York, USA). Innerhalb des Datensatzes jedes Probanden ermittelte ich durch ein statistisches Standardverfahren die jeweiligen Bestimmtheitsmaße ( $R^2$ ) als Maßzahl der prognostischen (bzw. prädiktiven) Validität für die linearen sowie die sigmoidalen Modelle unter den jeweiligen Versuchsbedingungen. Die Parameter der sigmoidalen Funktionen ( $k$  und  $PREIN_{50}$ ) wurden unter Nutzung der NLR-Funktion von IBM SPSS, basierend auf dem iterativen *Levenberg-Marquardt*-Algorithmus zur Schätzung der kleinsten Quadrate, approximiert. Alle sigmoidalen Modelle

wurden mit  $k = PREIN_{50} = 1 \text{ mV}^2$  als Anfangsparameter initialisiert und konvergierten nach 14 bis 47 Iterationen unter Ruhebedingung, bzw. 26 bis 52 Iterationen unter der Bedingung der motorischen Aufgabe.

Die statistische Signifikanz der linearen Modelle der Einzelprobandendaten wurde anhand von  $F$ -Tests bestimmt. Die Bestimmung der statistischen Signifikanz der sigmoidalen Modelle entfällt in dieser Arbeit, weil eine allgemeine Nullhypothese bezüglich der Funktionsparameter und somit ein generischer Hypothesentest nicht verfügbar ist. Die Entwicklung eines aussagekräftigen Signifikanztests für die sigmoidale Regression übersteigt die Fragestellung dieser Arbeit und böte keinen Mehrwert in Hinblick auf die hier gezogenen Schlussfolgerungen.

Mithilfe einer multilineareren Regressionsanalyse untersuchte ich anschließend über alle Probanden den Einfluss auf die prädiktive Validität durch die Faktoren SESSION (Ruhezustand versus Kontraktionsaufgabe), MODELTYPE (linear versus sigmoidal) und BIN (Länge des Zeitabschnittes, über den die Vorinnervation quantifiziert wurde, nämlich 100 ms (AUC100), 200 ms (AUC200) und 300 ms (AUC300)). Die Residuen der multilineareren Regressionsmodelle waren gemäß Darstellung im Quantil-Quantil-Diagramm sowie wiederholten Shapiro-Wilk-Tests annähernd normalverteilt. Relevante Vergleiche zwischen einzelnen Versuchsbedingungen wurden *post hoc* mittels zweiseitiger  $t$ -Tests (nach Student) für gepaarte Stichproben angestellt; im Falle multipler Vergleiche wurde die Bonferroni-Methode zur Korrektur des Signifikanzniveaus ( $\alpha$ ) verwendet.



**Abbildung 2: Veranschaulichung der Zeitintervalle (Faktor BIN) zur Quantifizierung der Vorinnervation anhand eines Beispiel-MEPs eines Probanden.** Die Intervalle wurden als Zeitabschnitte vor jedem Stimulus (Blitzsymbol), das heißt dem technischen Zeitstempel, der die Pulsauslösung des Stimulators markiert („Trigger“), definiert. \* markiert die individuelle kortikomuskuläre Überleitungszeit.

## 2.4 Hauptstudie

### 2.4.1 Reaktionszeitparadigma und Studiendesign

Zur Untersuchung der Effekte von kinästhetischer Motor Imagery auf sowohl die CSE als auch die EMG-Aktivität unterzogen sich die Probanden einer einfachen, rein instruktiven Reaktionszeitaufgabe. In randomisierter Reihenfolge wurde den Probanden also ein instruktiver Hinweisreiz zur Durchführung von Motor Imagery ohne einen vorhergehenden Warnreiz präsentiert. Dies ist eine Standardaufgabe zur Untersuchung einfacher motorischer Aufgaben, insbesondere im Zusammenhang mit Motor Imagery in Antwort auf einen akustischen (Stinear *et al.*, 2006) oder visuellen (Pfurtscheller *et al.*, 2008) Reiz.

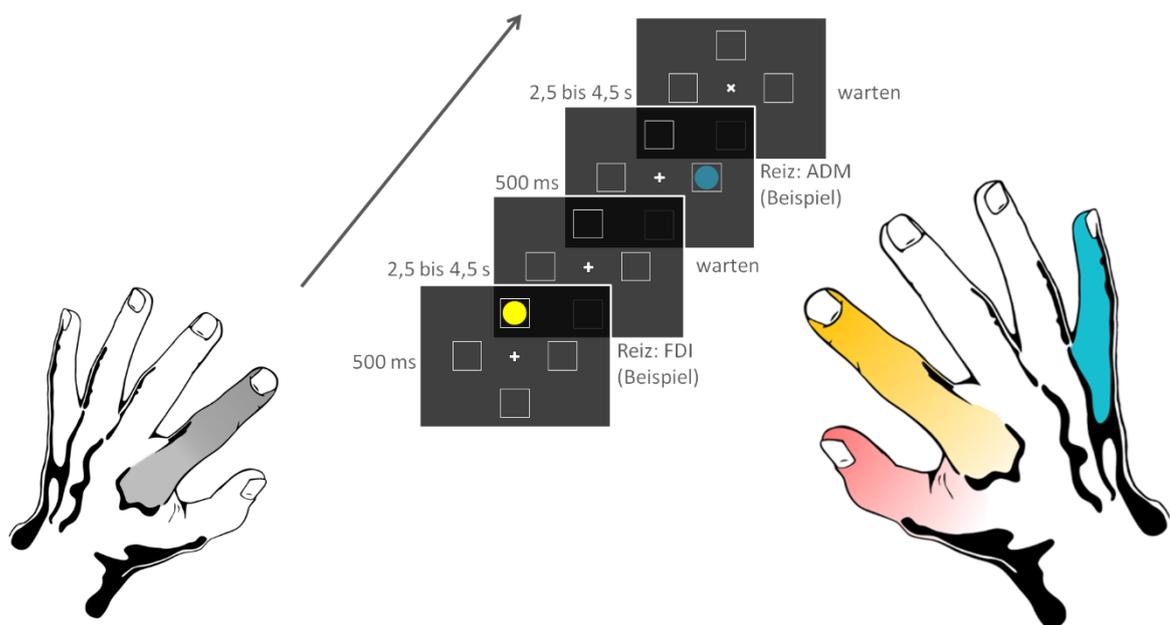
Das Paradigma war eingebettet in ein vollständig balanciertes  $4 \times 4 \times 4$ -faktorielles Design. Alle Probanden durchliefen zunächst ein Training zur Etablierung einer routinierten Beugung eines der vier angezeigten Finger und waren während der Hauptstudie angehalten, diese sensomotorische Erfahrung anstelle einer tatsächlichen Bewegung kinästhetisch zu imaginieren. Die drei experimentellen Faktoren mit jeweils vier Subkategorien waren (i) das Auftreten von MEPs in den jeweiligen, per EMG abgeleiteten Zielmuskeln (DIGIT1-4) (ii) die Information des Hinweisreizes, welche die Ausführung von Motor Imagery mit dem jeweiligen Finger instruierte (CUE1-4) (iii) sowie die zeitliche Latenz, nach welcher ein TMS-Puls relativ zum instruktiven Hinweisreiz, bzw. zum Zeitpunkt der erwarteten motorischen Reaktion des Probanden ausgelöst wurde (LAT1-4). Es wurden also insgesamt 64 einzelne Versuchsbedingungen (DIGIT  $\times$  CUE  $\times$  LAT) randomisiert getestet, unter denen die CSE jeweils durch 24 MEPs bestimmt wurde. Diese Anzahl wurde festgelegt, um den bekannten transienten Ausgangszustand in der Bestimmung der CSE zu berücksichtigen und somit valide Schätzwerte zu erhalten (Schmidt *et al.*, 2009). Unter diesen gegebenen Bedingungen stellte ich also insgesamt 1536 Beobachtungen der CSE innerhalb jedes Probanden an.

Um eine möglichst maximale Performanz über den gesamten Beobachtungszeitraum sicher zu stellen und Ermüdungseffekte zu minimieren, teilte ich das Experiment in zwei nTMS-Sitzungen auf, zwischen denen jeder Proband für zehn Minuten pausierte. Unmittelbar vor der folgenden Sitzung überprüfte ich die zuvor ermittelte motorische Schwelle oder bestimmte diese neu, falls Abweichungen festzustellen waren.

Die visuelle Präsentation des Reaktionszeitparadigmas realisierte ich mittels einer eigens zur Durchführung des Experiments entwickelten Software in der Programmierumgebung MATLAB Version R2012b. Als visuelle Hinweisreize wählte ich Kreisscheiben in gelber Farbe, welche an vier möglichen Positionen, gekennzeichnet durch weiße quadratische Rahmen, nacheinander und

randomisiert auf einem für die Versuchsumgebung kalibrierten Computerbildschirm erschienen. Um eine ausgeglichene Saliens der Reize sicherzustellen, waren diese mit dem gleichen Radius zur Bildschirmmitte und räumlich gleichverteilt angeordnet (Abbildung 3).

Entsprechend der Zielstellung, eine mögliche kontextabhängige Modulation der integrierten motorischen Aktivität bei Stimulation über dem Hot Spot des FDI darzustellen, definierte ich die Hinweisreize als Instruktion, Motor Imagery bezüglich des Zeigefingers (Kennmuskel FDI) sowie des funktional benachbarten Daumens (Kennmuskel APB) und des kleinen Fingers (Kennmuskel ADM) der dominanten Hand durchzuführen. Als Kontrollbedingung für den motorischen Ruhezustand testete ich auch den cFDI, welcher im weiteren Verlauf zugunsten der Übersichtlichkeit nicht explizit abgebildet wird.



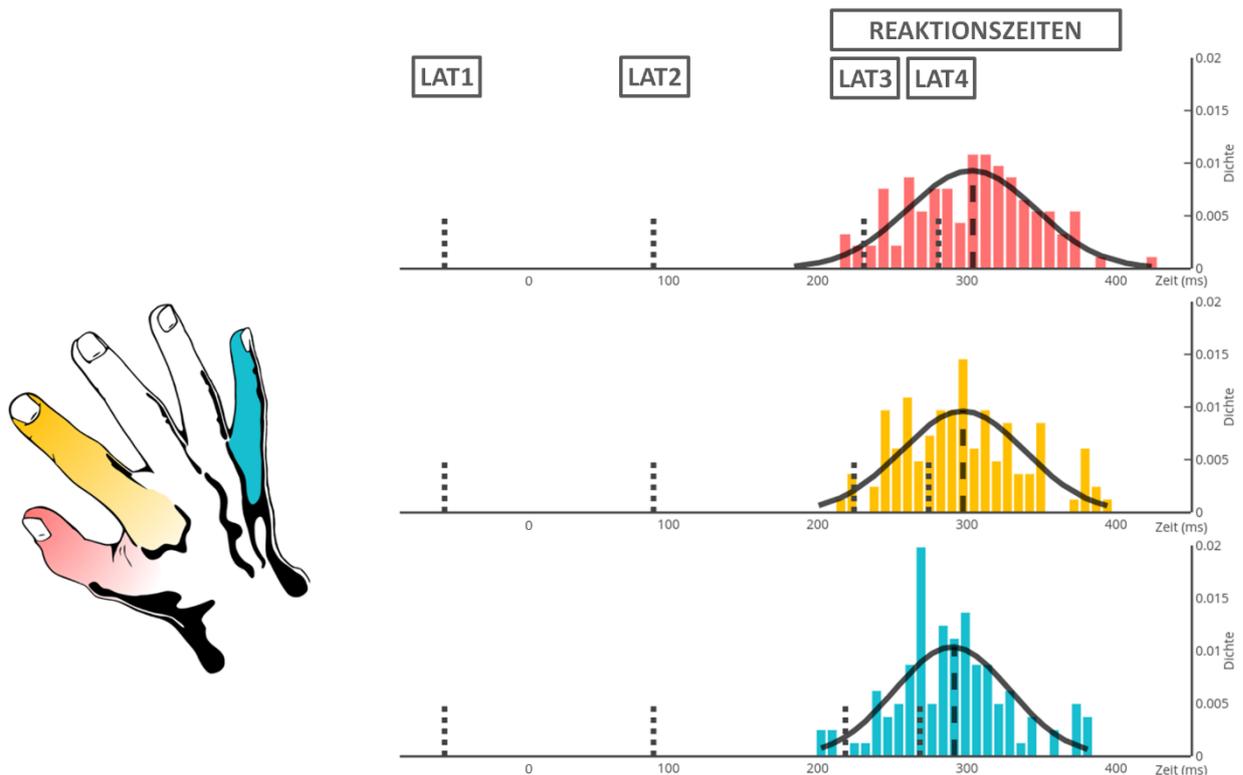
**Abbildung 3: Schema der visuellen Präsentation des Paradigmas der Hauptstudie.** Eine Messung der CSE (ein TMS-Puls) korrespondierte jeweils mit einer definierten Sequenz von Bildschirminhalten: Sie begann mit der Präsentation des Hinweisreizes, welche 500 ms dauerte, gefolgt von einem Zwischenbild mit leeren Reizplatzhaltern (weiße Quadrate) von 2,5 bis 4,5 s Dauer. Im Verlauf des Paradigmas wurden die Hinweisreize jeweils einzeln innerhalb dieser Platzhalter präsentiert. Die Positionen der Hinweisreize kodierten den jeweiligen Finger, mit dem die Antwort erfolgen sollte: links für den cFDI, oben für den FDI, rechts für den ADM und unten für den APB. Die Abbildung zeigt zwei Beispielmessungen mit Hinweisreizen für den (dominanten) FDI und ADM; die unterschiedliche Färbung (gelb und blau) dient hier der grafischen Zuordnung, innerhalb der Versuchsumgebung wurden ausschließlich gelbe Hinweisreize präsentiert. Alle 60 Sekunden wurde das Fixaktionskreuz um 45° rotiert.

#### 2.4.2 Motorische Aufgabe und Training

Jedes Experiment begann mit einer Trainingssequenz des beschriebenen Paradigmas, wobei die Probanden jedoch angewiesen waren, einen entsprechenden Hinweisreiz mit einer einfachen, raschen Beugung des jeweils abgefragten Fingers zu beantworten, indem sie eine Tasteneingabe

auf einer Computertastatur durchführten. Ziel dieser Vorübung war es, dass die Probanden das kinästhetische Erlebnis der motorischen Antworten verinnerlichen und somit kognitive Strategien zur Durchführung von Motor Imagery mit gleichrangiger Anstrengung und Präzision für alle abgefragten Finger entwickeln konnten, und somit balancierte Ausgangsbedingungen zu schaffen. Um eine möglichst entspannte Ausgangsposition einnehmen zu können, definierten die Probanden die Antworttasten auf der Tastatur so, dass ihre Hände entspannt auf der Unterlage ruhen konnten. Die gewählten Tasten wurden zusätzlich mit leicht erhabenen Klebepunkten markiert, sodass den Probanden kontinuierlich eine Referenz für ihre jeweilige Handposition zur Verfügung stand und irrtümliche Eingaben über benachbarte Tasten hoch unwahrscheinlich wurden (und tatsächlich nicht stattfanden).

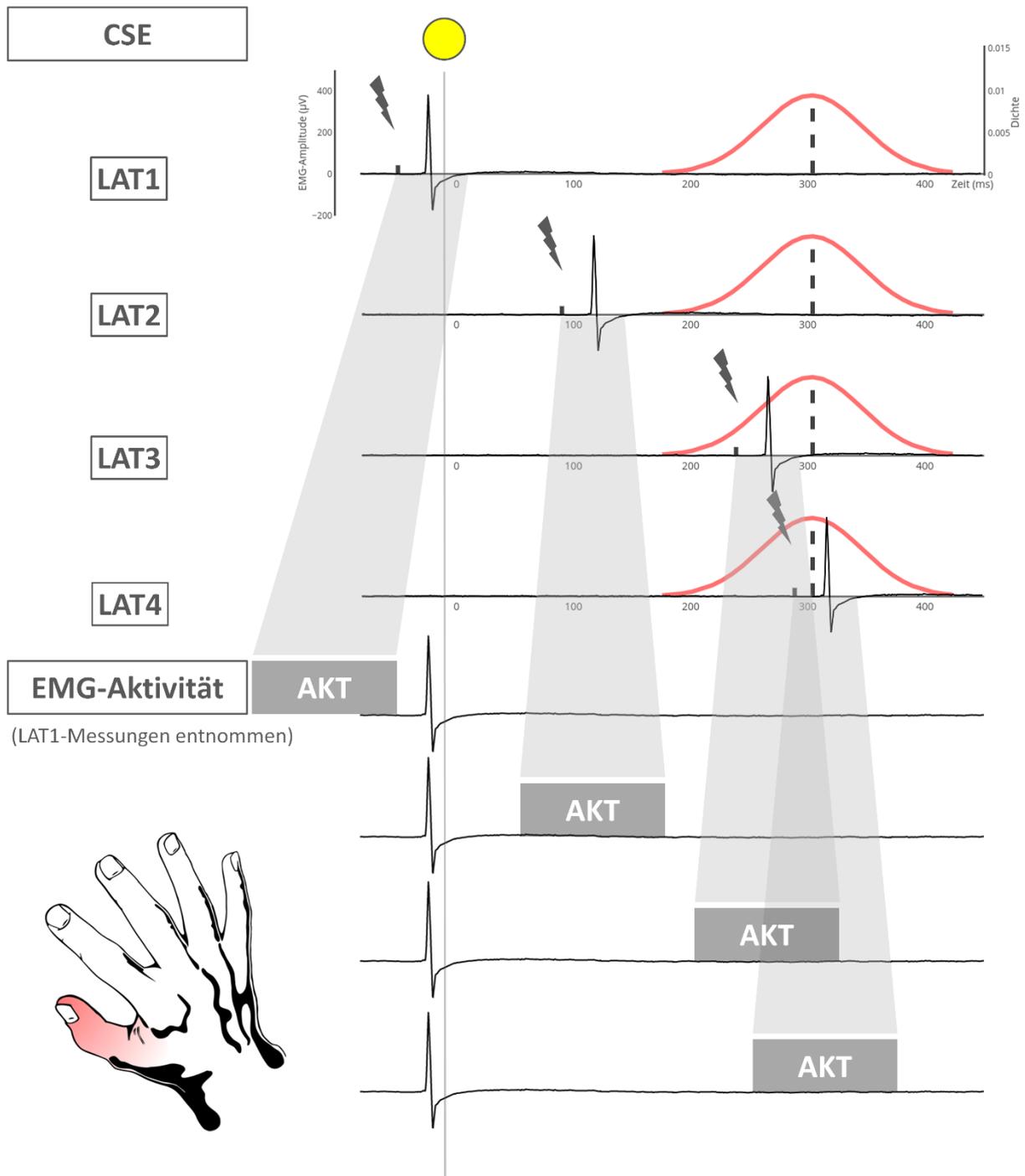
In der Trainingssequenz wurden für jeden der vier Finger jeweils 80 Hinweisreize randomisiert und in rascher zeitlicher Abfolge mit einem zufälligen Intervall von 1 bis 1,5 s (engl. *inter trial interval*, ITI) präsentiert, sodass die Probanden angehalten waren, der Sequenz mit hoher Konzentration und Antwortbereitschaft zu folgen. Sie waren instruiert, ein zentrales Fixationskreuz zu fokussieren; zur Förderung der Aufmerksamkeit auf die Versuchsanforderungen dunkelte ich den umgebenden Raum ab. Um zusätzlich zu erwartenden Ermüdungseffekten entgegen zu wirken, waren die Probanden instruiert, alle 60 Sekunden auf eine Rotation des Fixationskreuzes um 45° mit einer kurzen, frei gewählten verbalen Verlautbarung zu reagieren. Die Präsentationssoftware zeichnete außerdem die individuellen Reaktionszeiten für jeden einzelnen Finger durch Tastendruck auf, was die Errechnung mittlerer Reaktionszeiten als Erwartungswerte in den nachfolgenden experimentellen Sitzungen ermöglichte. Das Training wurde nötigenfalls (maximal dreimal) wiederholt, bis die Probanden eine Rate an Falscheingaben kleiner als oder gleich 10% aller Abfragen erreichten. Dieser Schritt führte zum Ausschluss eines der elf Probanden aus der Studie, weil dessen Fehlerrate in der motorischen Performanz die geforderten 10% stets überschritt.



**Abbildung 4: Definition der Zeitpunkte der TMS.** Für jeweils den (dominanten) APB (rot), FDI (gelb) und ADM (blau) sind die zeitlichen Latenzen (LAT1-4, kurze unterbrochene Linien) bis zur Auslösung eines Stimulus auf einem Zeitstrahl repräsentiert. LAT1 und LAT2 wurden relativ zur Präsentation des Hinweisreizes (Zeitpunkt 0 ms), LAT3 und LAT4 relativ zum Zeitpunkt des erwarteten Beginns der motorischen Antwort (Motor Imagery) definiert, letzteres basierend auf den während des Trainings gemessenen Reaktionszeiten.

Dieses Diagramm veranschaulicht die Zusammenhänge exemplarisch anhand des Datensatzes eines Probanden. Dieser Proband erreichte mittlere Reaktionszeiten von 304,036 ms (Stabw. 42,890 ms) für den APB, 297,411 ms (Stabw. 41,502 ms) für den FDI und 291,577 ms (Stabw. 38,468) für den ADM. Insbesondere wurden Stimuli zum Zeitpunkt LAT3 im Mittel (das heißt basierend auf dem gemeinsamen Mittelwert der Reaktionszeiten der drei betrachteten Finger) ca. 1,786 Standardabweichungen vor einer erwarteten Reaktion ausgelöst, sodass mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ( $p = 0,963$ ) von einer Messung der CSE vor Motor Imagery auszugehen war.

Zusätzlich sind die gemessenen Reaktionszeiten als Histogramme ihrer Dichten aufgetragen und grafisch den Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der zugehörigen Normalverteilungen gegenüber gestellt.



**Abbildung 5: Zuordnung von EMG-Aktivität zu CSE.** Zur vereinfachten Darstellung ist der Zusammenhang exemplarisch für die Bestimmung dieser Messgrößen für den APB und bei Motor Imagery mit dem Daumen innerhalb eines Probanden veranschaulicht; für die anderen Probanden, bzw. Kennmuskeln wurde analog vorgegangen. Jedem MEP wurde ein korrespondierender zeitlicher Abschnitt (100 ms) von EMG-Aktivität (AKT), gemessen unter den gleichen DIGIT- und CUE-Bedingungen, zugeordnet, jedoch ausschließlich den unter LAT1 aufgezeichneten EMGs entnommen. Eine Interferenz von MEP und EMG-Verlauf war somit ausgeschlossen. In den Bedingungen LAT2-4 wurden die Zeitabschnitte um die jeweiligen Latenzen zentriert; unter LAT1 wurde der Zeitabschnitt vor diesem Zeitpunkt (Kontrollbedingung) gewählt. Vorinnervation wurde in den 100 ms vor jedem Stimulus (Blitzsymbol) quantifiziert und ist der Übersicht halber in dieser Grafik nicht gesondert dargestellt.

### 2.4.3 Motor Imagery und zeitlicher Verlauf der kortikospinalen Erregbarkeit

Zur Durchführung des Hauptversuchs wurde das gleiche Paradigma wie zum Training verwendet, einzig das ITI wurde auf eine zufällig gewählte Zeit von 3 bis 5 s ausgedehnt, um Übertragungseffekte eines Stimulus auf die jeweils nachfolgende Messung zu vermeiden. Während der Versuchsdurchführung hatte jeder Proband die Aufgabe, zu jedem Messzeitpunkt die per Hinweisreiz abgefragte Bewegung kinästhetisch zu imaginieren, und zwar unter Rückgriff auf das zuvor während des Trainings etablierte sensomotorische Erlebnis. In jedem Messdurchgang ermittelte ich die CSE durch einen einfachen TMS-Puls, um in der Gesamtheit den zeitlichen Verlauf der CSE während der Durchführung von Motor Imagery abzubilden. Unter Verwendung der während des Trainings ermittelten Reaktionszeiten mit den einzelnen Fingern definierte ich die Stimulationszeitpunkte (LAT) wie folgt (Abbildung 4): Als Kontrollbedingung für den motorischen Ruhezustand wurde der Stimulationszeitpunkt 50 ms vor dem Hinweisreiz gesetzt (LAT1). Die CSE während der Lateralisierung der kortikalen motorischen Aktivität im Zusammenhang mit der einfachen Reaktionszeitaufgabe wurde 90 ms nach dem Hinweisreiz gemessen (LAT2) (Murase *et al.*, 2004). Zur Ermittlung der CSE während der erwarteten primärmotorischen Vorbereitungsphase wurde der Stimulationszeitpunkt durch die mittlere Reaktionszeit mit dem betreffenden Finger abzüglich der jeweiligen CMCT und zusätzlichen 50 ms Zeitversatz bestimmt (LAT3) (Chen *et al.*, 1998). Zusätzlich wählte ich einen weiteren Stimulationszeitpunkt direkt zusammentreffend mit der antizipierten Abgabe des motorischen Befehls an die Peripherie analog zu LAT3, jedoch ohne einen zusätzlichen Zeitversatz (LAT4).

### 2.4.4 EMG-Aktivität

CSE liefert allenfalls einen Ausschnitt des Gesamtumfanges der motorischen Informationen, die während der Ausführung einer motorischen Aufgabe im menschlichen Organismus prozessiert werden. Kassavetis *et al.* haben darauf hingewiesen, dass muskuläre Aktivität eine kritische Determinante in der umfassenden elektrophysiologischen Charakterisierung von SI darstellt, weil sie die tatsächliche Weitergabe motorischer Information an die Peripherie (engl. *motor drive*, bzw. *output*) abbildet (Kassavetis *et al.*, 2014). Zur Berücksichtigung der EMG-Aktivität definierte ich parallel zu jedem Stimulationszeitpunkt Abschnitte im Zeitverlauf des EMGs von 100 ms Dauer (Abbildung 5). Auch an dieser Stelle griff ich zur Quantifizierung der EMG-Aktivität auf die Bestimmung des Flächenintegrals des EMG zurück (Milner-Brown & Stein, 1975). Um die motorische Aktivität parallel zu den zuvor abgegrenzten Stadien motorischer Verarbeitung (LAT1-4) zu erfassen, zentrierte ich diese Zeitabschnitte um die bestimmten Zeitpunkte der zugehörigen motor-kognitiven Vorgänge, also Lateralisierung (LAT2), die (späte) Vorbereitungsphase (LAT3)

und die Motor-Imagery-Phase (LAT4). Allein die Kontrollbedingung der muskulären Aktivität im Ruhezustand (LAT1) setzte ich vor dem zugehörigen Stimulationszeitpunkt an, um eine Überlappung mit der beginnenden kognitiven Prozessierung des präsentierten Hinweisreizes zu vermeiden. Weil MEPs das EMG-Signal entscheidend verändern, war es notwendig, den Messzeitpunkten der CSE MEP-freie EMG-Abschnitte zuzuordnen. Diese wurden daher ausschließlich den EMG-Zeitverläufen, die unter LAT1 und sonst gleichen DIGIT- und CUE-Bedingungen aufgezeichnet wurden, entnommen und in den späteren Modellen (siehe Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3) mit den korrespondierenden MEPs unter den jeweiligen LAT-Bedingungen korreliert (Abbildung 5).

#### 2.4.5 Datenauswertung und Statistik

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 23. Das beschriebene Studiendesign bedingte wiederholte Messungen (engl. *repeated measures*) innerhalb jedes Probanden, sodass eine hierarchische Datenstruktur vorlag; aufgrund der Komplexität des faktoriellen Designs mit jeweils 24 Beobachtungen innerhalb jeder der 64 Einzelbedingungen eignete sich als statistische Analysemethode besonders die Formulierung gemischter Modelle (engl. *mixed model*, bzw. *multilevel linear modelling*) (Kreft & de Leeuw, 1998). Dieses Verfahren kann als eine Erweiterung einer multiplen linearen Regressionsanalyse verstanden werden, wobei Steigungs- und Achsenabschnittparameter der Regressionsgeraden als zufällige Effekte modelliert werden können, um Variabilität zwischen den einzelnen Probanden (die sogenannten Kontextvariablen) darzustellen (Kreft & de Leeuw, 1998). Im Allgemeinen wird die Methode gemischter Modelle als besonders geeignet in Situationen beschrieben, in denen viele Beobachtungen innerhalb einer Kontextvariable angestellt werden können, und der Umfang der Kontextvariablen, also z.B. des Probandenkollektivs, begrenzt ist (Maas & Hox, 2005; The MathWorks, aus der Online-Dokumentation: "Nonlinear Mixed-Effects Modeling"). Ich formulierte jeweils das bestmögliche gemischte Modell für die CSE, bzw. deren Änderung gegenüber dem Ausgangszustand und der EMG-Aktivität unter Anwendung eines Rückwärtseliminationsverfahrens, jeweils ausgehend von dem vollen faktoriellen Modell, sodass die Regressionsgüte des Modells maximal und der Inhalt des Modells physiologisch plausibel war. Die annähernde Normalverteilung der Residuen jedes Modells wurde durch die Untersuchung von Quantil-Quantil-Plots und wiederholte Shapiro-Wilk-Tests sichergestellt. Als Schätzalgorithmus kam die Maximum-Likelihood-Methode zum Einsatz. Die Struktur der Varianz-Kovarianz-Matrix wurde aufgrund des verwendeten Repeated-Measures-Designs als „diagonal“ spezifiziert (Field, 2013, S. 827). Unterschiede zwischen den Modellen wurden mittels eines Chi-Quadrat-verteilten

Likelihood-Quotienten-Tests basierend auf dem Akaike'schen Informationskriterium (AIC) durchgeführt (Field, 2013, S. 825).

#### 2.4.6 Bestimmung der Stichprobengröße

Aufgrund der hohen Komplexität hierarchischer Daten und der Vielzahl der üblicherweise inkludierten Parameter sind allgemeine Empfehlungen zur Stichprobengröße kaum erhältlich und in der Literatur eher zurückhaltend formuliert (Kreft & de Leeuw, 1998; Richter, 2006). Um die Trennschärfe der Schätzungen auf der Ebene der Individualdaten (innerhalb eines Probanden, sogenannte niedrige oder erste Ebene in der hierarchischen Datenstruktur) zu maximieren, stellte ich möglichst viele Beobachtungen innerhalb eines einzelnen Probanden an. Durch die Aufzeichnung von insgesamt 1536 MEPs pro Proband konnte ich sicherstellen, valide Schätzwerte für die Einzelbedingungen zu erhalten (Schmidt *et al.*, 2009) bei einer vertretbaren Gesamtdauer der experimentellen Prozeduren. Aus einer Studie über Stichprobengrößen für kognitionswissenschaftliche TMS-Experimente geht hervor, dass auf Gruppenebene (sogenannte höhere, zweite oder Kontextebene) eine Stichprobengröße von neun Probanden bei Nutzung von nTMS ausreichend war, um signifikante Effekte auf das Verhalten sogar bei Intervention über stummen Stimulationszielen, also solchen, für die keine direkt ablesbare physiologische Messgröße zur Verfügung steht, zu erhalten (Sack *et al.*, 2009). Diese Überlegungen begründeten eine Stichprobengröße von 10 Probanden in der Hauptstudie.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vorstudie

##### 3.1.1 Regressionsmodelle in den Einzelprobanden

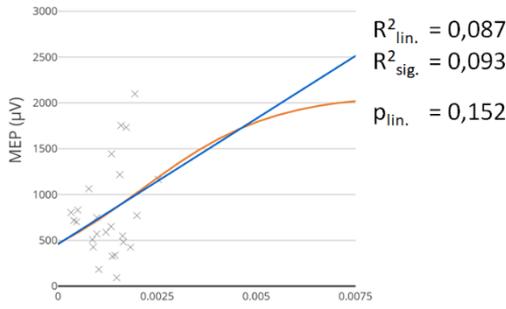
Die Abbildung 6 gibt Aufschluss über die Güte ( $R^2$ ) und den graphischen Verlauf jeweils des sigmoidalen und des linearen Modells sowie die statistische Signifikanz ( $p$ -Werte) des linearen Modells über die Individualdaten jedes einzelnen Probanden. Der Übersicht halber sind nur die Datensätze unter AUC100-Bedingung dargestellt, die AUC200- und AUC300-Bedingungen bieten in dieser Übersicht keinen zusätzlichen Erklärungswert. Es fällt auf, dass die linearen Regressionsmodelle vollständig keine signifikante Aufklärung in den Datensätzen unter Ruhebedingung leisten. Diesen Umstand illustrieren auch vereinzelte, biologisch nicht plausible Verläufe (negative Geradensteigungen). Aufgrund der häufig sehr ähnlichen oder sogar weitgehend deckungsgleichen Verläufe der sigmoidalen Regressionsfunktionen kann von einer

ebenfalls fehlenden Signifikanz in den Datensätzen unter Ruhebedingung ausgegangen werden. Dagegen erwiesen sich die linearen Modelle unter den Bedingungen der systematisch veränderten Vorinnervation als vollständig hochgradig signifikant ( $p < 0,001$ ).

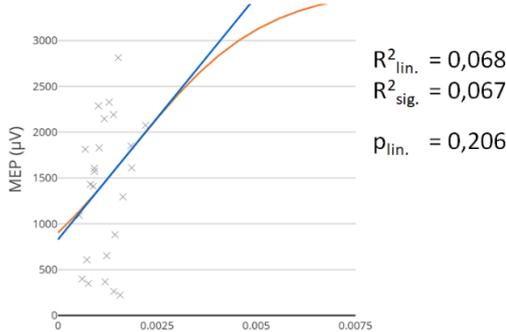
**Abbildung 6** (umseitig): **Regressionsanalysen der Individualdaten aller 10 Probanden.** In der linken Spalte sind die Punktdiagramme zu den Datensätzen, die unter der Ruhebedingung, in der rechten Spalte zu denen, die während der isometrischen Kontraktionsaufgabe (systematisch veränderte Vorinnervation) gewonnen wurden, abgebildet. Innerhalb der Diagramme sind die jeweiligen Graphen der linearen (blau) und der sigmoidalen (orange) Regressionsfunktionen dargestellt. Die Versuchsbedingung der isometrischen Kontraktionskraft, unter der ein MEP aufgezeichnet wurde, ist entsprechend der abgebildeten Legende farblich kodiert; graue Datenpunkte (Kreise) markieren diejenigen MEPs, die im Rahmen des Pilotversuchs nicht Kraftsensor-kontrolliert erzeugt wurden. Weil die systematisch veränderte Vorinnervation und erzeugte MEPs interindividuell hoch variabel waren, wurden die Achsenskalierungen aus Übersichtsgründen individuell angepasst (rechte Spalte). Jedem Diagramm sind die Bestimmtheitsmaße ( $R^2$ ) beider Funktionen und die  $p$ -Werte der linearen Regressionen beigegefügt; diese bildeten die abhängige Variable in den nachfolgenden statistischen Modellen. In dieser Grafik sind allein die Datensätze gezeigt, in denen Vorinnervation über das Flächenintegral in den 100 ms vor TMS-Stimulus (AUC100-Bedingung) bestimmt wurde. Die Datensätze wurden um Ausreißer durch Anwendung der Interquartilsabstandsregel mit dem Faktor 6 auf die Vorinnervationsdaten bereinigt.

### Ruhezustand

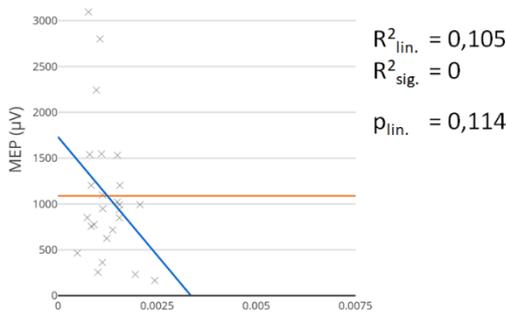
Prob. 1



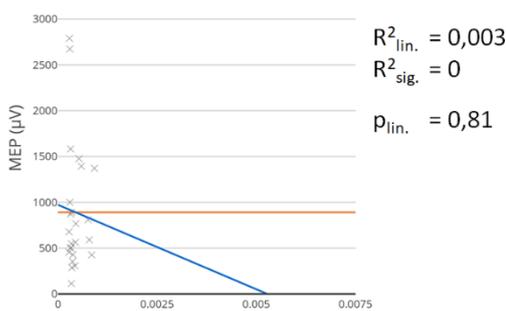
Prob. 2



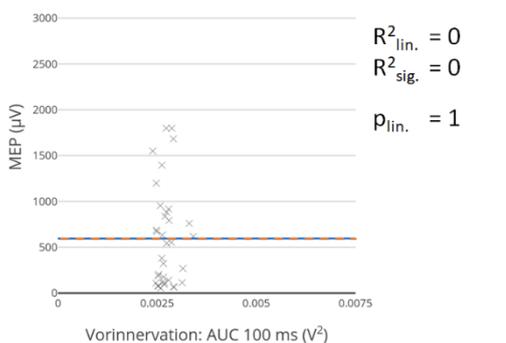
Prob. 3



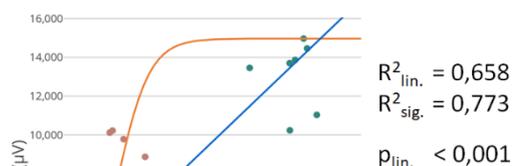
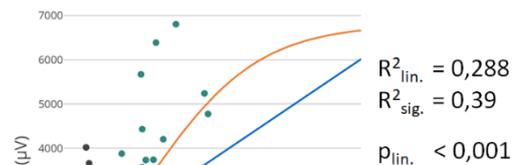
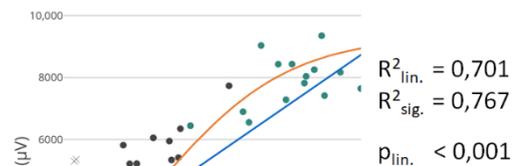
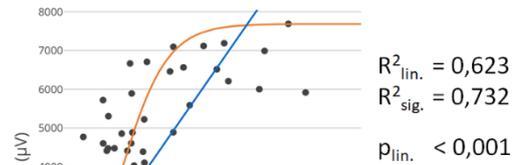
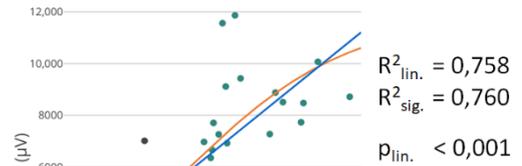
Prob. 4



Prob. 5

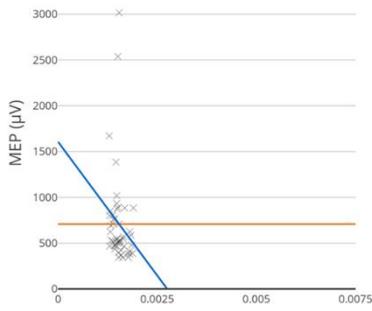


### Kontraktionsaufgabe



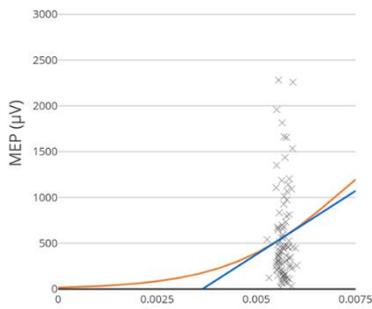
- × Ruhe
- Motor imagery
- 40% max. Kraft
- 80% max. Kraft
- max. isometr. Kraft
- sigmoidale Regression
- lineare Regression

Prob. 6



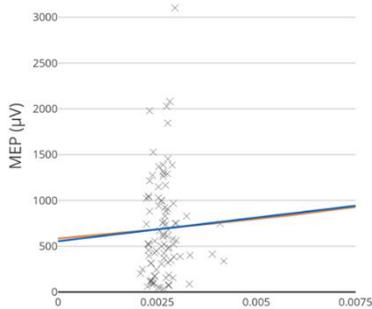
$R^2_{lin.} = 0,038$   
 $R^2_{sig.} = 0$   
 $p_{lin.} = 0,176$

Prob. 7



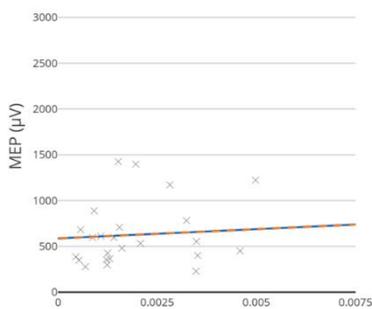
$R^2_{lin.} = 0,006$   
 $R^2_{sig.} = 0,006$   
 $p_{lin.} = 0,487$

Prob. 8



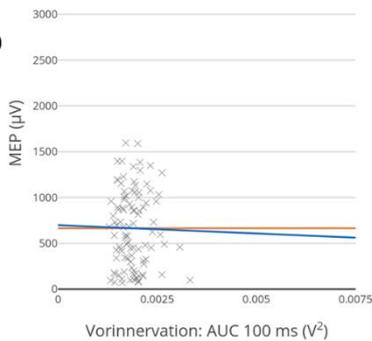
$R^2_{lin.} = 0,001$   
 $R^2_{sig.} = 0,001$   
 $p_{lin.} = 0,745$

Prob. 9

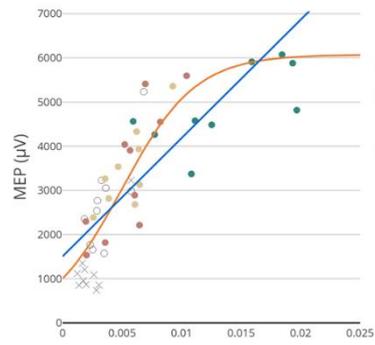


$R^2_{lin.} = 0,018$   
 $R^2_{sig.} = 0,018$   
 $p_{lin.} = 0,523$

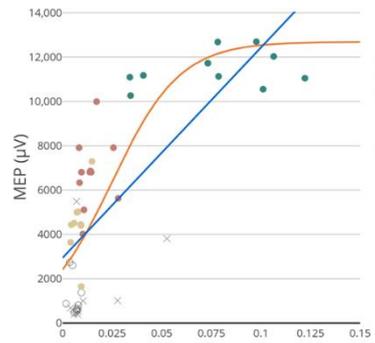
Prob. 10



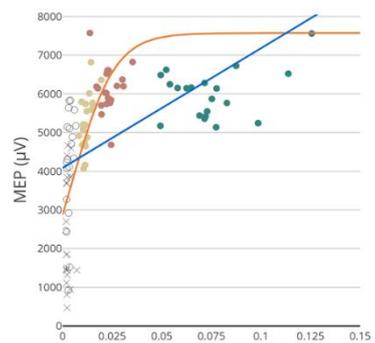
$R^2_{lin.} = 0$   
 $R^2_{sig.} = 0$   
 $p_{lin.} = 0,872$



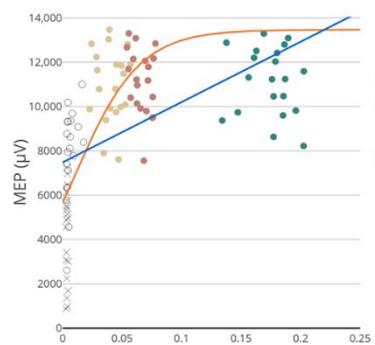
$R^2_{lin.} = 0,644$   
 $R^2_{sig.} = 0,746$   
 $p_{lin.} < 0,001$



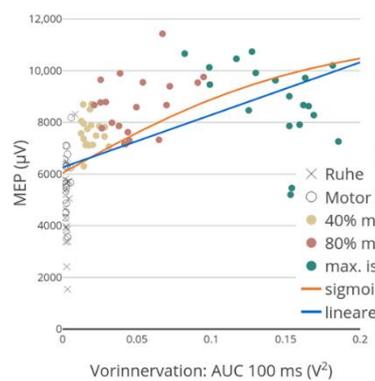
$R^2_{lin.} = 0,544$   
 $R^2_{sig.} = 0,594$   
 $p_{lin.} < 0,001$



$R^2_{lin.} = 0,264$   
 $R^2_{sig.} = 0,397$   
 $p_{lin.} < 0,001$



$R^2_{lin.} = 0,29$   
 $R^2_{sig.} = 0,468$   
 $p_{lin.} < 0,001$



$R^2_{lin.} = 0,298$   
 $R^2_{sig.} = 0,345$   
 $p_{lin.} < 0,001$

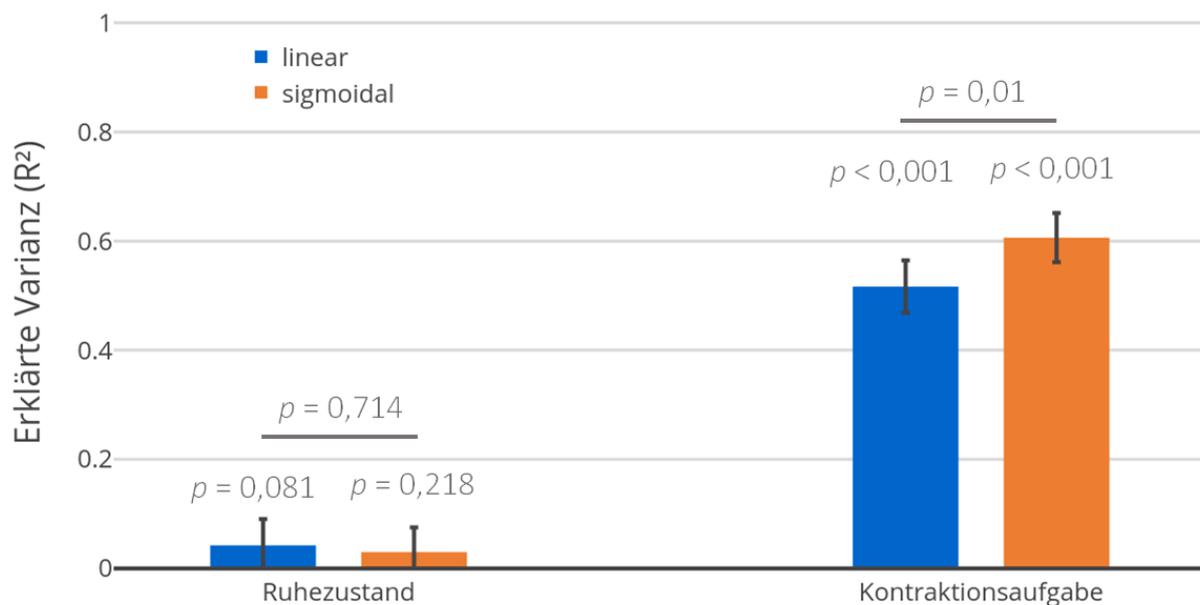
### 3.1.2 Motorische Aufgabe versus Ruhezustand

Den Einfluss des Typs des Regressionsmodells (sigmoidal versus linear) auf die Vorhersagegüte der Vorinnervation während der motorischen Aufgabe und zusätzlich im Vergleich zum Ruhezustand untersuchte ich mittels des statistischen Modells

$$R_i^2 = \beta_1(\text{SESSION}_i \times \text{MODELTYPE}_i) + \varepsilon_i,$$

wobei  $i \in \{1, \dots, 10\}$  einen individuellen Probanden,  $\beta_1$  den Schätzwert für den jeweiligen Interaktionseffekt und den  $\varepsilon$  zufälligen Fehlerterm bezeichne.  $\beta_0$  als Achsenabschnittskoeffizient entfiel in diesem Modell mit rein kategorialen Regressoren, sodass der Vergleich der einzelnen Bedingungen direkt gegeneinander erfolgen konnte. Weil in jedem Probanden unter jeder Bedingung genau ein Datenpunkt erhoben wurde (keine Messwiederholungen), war die Berücksichtigung zufälliger Faktoren in diesem Modell nicht notwendig.

Das Modell führte, mit  $\alpha = 0,05$ , zu einer hochgradig signifikanten Aufklärung der Daten ( $F_{4;116} = 270,775, p < 0,001$ ). Abbildung 7 veranschaulicht die Schätzwerte  $\beta_1$  des obigen Modells.



**Abbildung 7: Prädiktive Validität linearer und sigmoidaler Regressionsmodelle zur Quantifizierung von Vorinnervation unabhängig von der Wahl der Intervalllänge (Faktor BIN).** Jeder Balken repräsentiert einen Schätzwert für das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  im unter 3.1.2 definierten Modell. Es zeigt sich mit  $\alpha = 0,05$  ein signifikanter Vorteil der nicht-linearen Funktion für die Daten systematisch veränderter Vorinnervation (isometrische Kontraktionsaufgabe), nicht jedoch für die CSE-Daten in motorischer Ruhe. Die Interpretierbarkeit der unter Ruhebedingung erhobenen Bestimmtheitsmaße ist zusätzlich stark eingeschränkt aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz aller Regressionsanalysen in den Individualdaten (s.o.). Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

### 3.1.3 Methodische Parameter

Als methodischen Parameter betrachtete ich die Länge des Zeitabschnitts (Faktor BIN) zur Bestimmung des Maßes der Vorinnervation. Deren Einfluss untersuchte ich, indem ich den Faktor BIN in das obige statistische Modell wie folgt integrierte:

$$R_i^2 = \beta_1(\text{BIN}_i \times \text{SESSION}_i \times \text{MODELTYPE}_i) + \varepsilon_i$$

mit Variablenbezeichnungen analog zum vorhergehenden Abschnitt. Abermals führte das Modell zu einer hochgradig signifikanten Aufklärung der Daten ( $F_{12;108} = 84,336, p < 0,001$ ). In Abbildung 8 sind die Schätzwerte für den Interaktionsterm des Modells aufgetragen. Die grafische Darstellung legt nahe, dass die Länge des Zeitabschnittes keinen signifikanten Einfluss auf den Erklärungswert durch Vorinnervation bezüglich der individuellen MEP-Daten ausübte. Dies spiegelte sich in dem Signifikanzwert  $p = 0,841$  ( $F_{2;114} = 0,173$ ) für den Haupteffekt BIN im alternativen Modell  $R_i^2 = \beta_1(\text{SESSION}_i \times \text{MODELTYPE}_i) + \beta_2 \text{BIN}_i + \varepsilon_i$  wieder. Der Haupteffekt  $\text{SESSION} \times \text{MODELTYPE}$  war auch in diesem Modell signifikant ( $F_{3;114} = 156,283, p < 0,001$ ), ebenso wie das Gesamtmodell ( $F_{6;114} = 178,001, p < 0,001$ ).

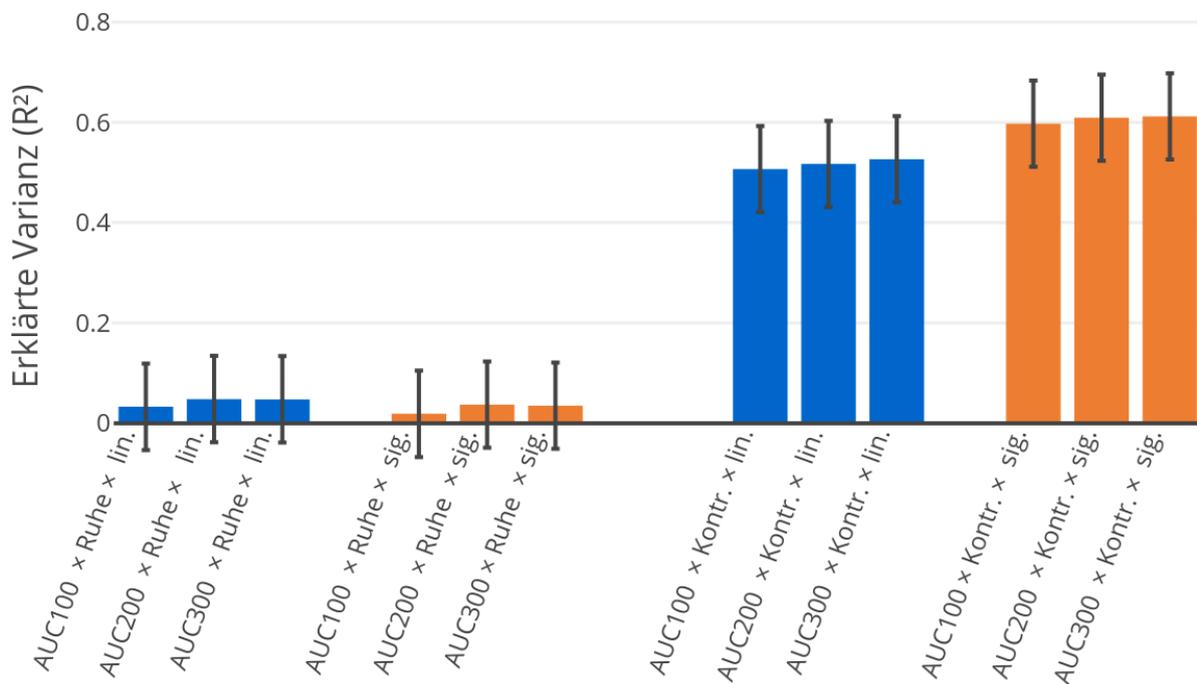


Abbildung 8: Darstellung des Einflusses des jeweiligen Regressionstyps (Faktor MODELTYPE) und der motorischen Aufgabe (Faktor SESSION) auf die prädiktive Validität ( $R^2$ ), zusätzlich aufgelöst nach der Quantifizierungsmethode (Faktor BIN). Der Faktor MODELTYPE enthält die Ebenen „linear“ (lin.) und „sigmoidal“ (sig.), der Faktor SESSION enthält die Ebenen „Ruhezustand“ (Ruhe) und „Kontraktionsaufgabe“ (Kontr.) und der Faktor BIN enthält die Ebenen „AUC100“, „AUC200“, „AUC300“. Innerhalb der jeweiligen Balkengruppen (Ruhe  $\times$  lin., Ruhe  $\times$  sig., Kontr.  $\times$  lin., Kontr.  $\times$  sig.) zeichnet

sich kein Unterschied durch die Bestimmungsmethode ab; entsprechend erreichte der Faktor BIN keine statistische Signifikanz (siehe Abschnitt 3.1.3). Es erfolgte daher keine zusätzliche *post-hoc*-Vergleichstestung einzelner Bedingungen. Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

### 3.1.4 Grenzen zwischen den unterschiedlichen Modelltypen

Zur Untersuchung, unter welchen physiologischen Bedingungen sigmoidale Regressionsmodelle gegenüber linearen Modellen zur Erklärung von MEP-Daten durch Vorinnervation einen Vorteil bieten, betrachtete ich allein mit den Daten der systematisch veränderten Vorspannung das reduzierte Modell

$$R_i^2 = \beta_1 \times \text{MODELTYPE}_i + \varepsilon_i,$$

wobei ich alle Daten, die unter der Kontraktionsbedingung „3“ (maximale Kontraktion) gewonnen worden waren, ausschloss. Aufgrund des fehlenden signifikanten Einflusses des Faktors BIN im vorherigen Modell nahm ich zudem ausschließlich die Daten unter AUC100-Bedingung her. Abbildung 9 zeigt, dass zwischen der prädiktiven Validität der sigmoidalen und der linearen Modelle unter Ausschluss der maximalen isometrischen, das heißt bis zu einer 80-prozentigen (submaximalen) Kontraktion kein signifikanter Unterschied mehr besteht (vergleiche auch Abbildung 7). Das einfaktorielle Modell selbst leistete weiterhin eine signifikante Aufklärung der Daten ( $F_{2;16} = 39,186, p < 0,001$ ).

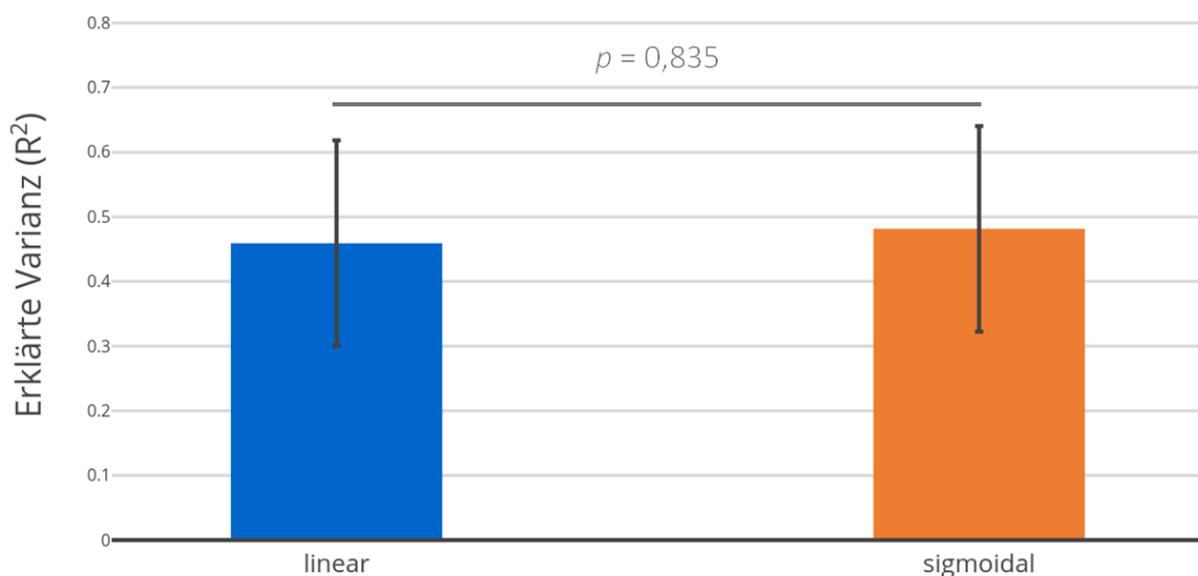


Abbildung 9: Prädiktive Validität linearer und sigmoidaler Regression über die Daten der motorischen Kontraktionsaufgabe nach Ausschluss der Daten bei maximaler Kontraktionskraft. Es wurden ausschließlich Daten unter

AUC100-Bedingung herangezogen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Regressionstypen. Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

## 3.2 Hauptstudie

### 3.2.1 Effekte von Motor Imagery auf die kortikospinale Erregbarkeit

Zur Untersuchung der zentralen Hypothesen stellte ich zunächst ein Modell der CSE über dem FDI-Hot Spot in Abhängigkeit des Einflusses von Motor Imagery (Faktor CUE) in Bezug auf die betrachteten Kennmuskeln (Faktor DIGIT) und in Abhängigkeit des Stimulationszeitpunktes (Faktor LAT) auf. Um die Effekte der vorstehenden Faktoren unabhängig von Vorinnervation beurteilen zu können, führte ich diese als Störvariable in das Modell ein (Faktor PREIN).

Bezeichne nun  $i \in \{1, \dots, 10\}$  einen individuellen Probanden und  $j \in \{1, \dots, 1536\}$  eine Beobachtung innerhalb eines Probanden. Nach Reduktion des vollständigen faktoriellen Modells wurde die CSE durch das folgende gemischte Modell bestmöglich erklärt:

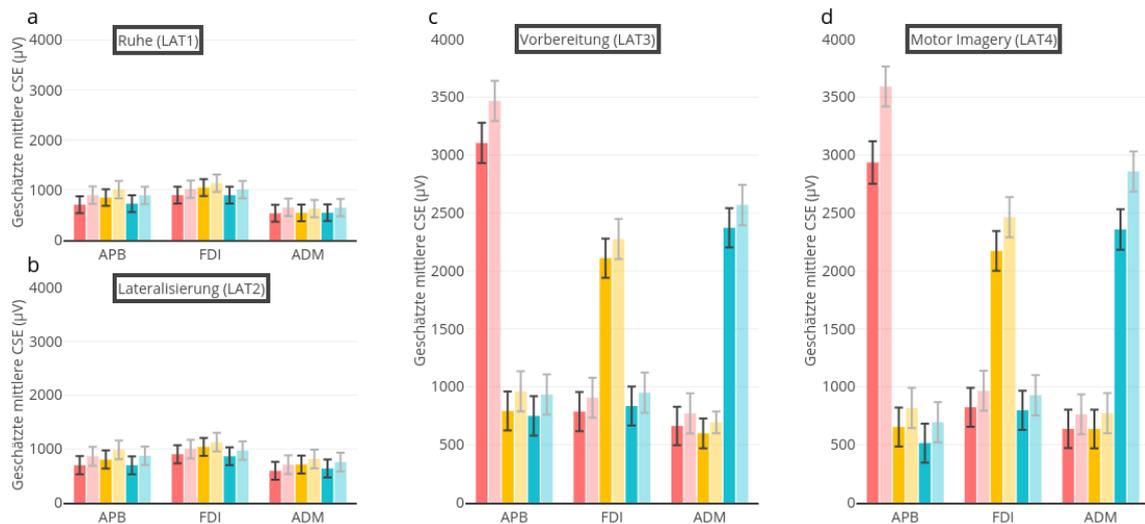
$$\begin{aligned} \text{MEP}_{ij} = & \beta_0 + \beta_1(\text{DIGIT}_{ij} \times \text{CUE}_{ij} \times \text{LAT}_{ij}) + \beta_2(\text{DIGIT}_{ij} \times \text{PREIN}_{ij}) \\ & + b_{0i} + b_{1i}(\text{DIGIT}_{ij} \times \text{PREIN}_{ij}) + \varepsilon_{ij}, \end{aligned}$$

wobei  $\beta$  die Koeffizienten der fixen Effekte and  $b$  die Koeffizienten der zufälligen Effekte darstellen; für die zufälligen Effekte und die Fehlerterme ( $\varepsilon$ ) gelte Normalverteilung.

Auf einem Konfidenzniveau von  $\alpha = 0,05$  trugen die beiden Interaktionen der fixen Faktoren  $\text{DIGIT} \times \text{CUE} \times \text{LAT}$  ( $F_{63;14536,173} = 95,044, p < 0,001$ ) und  $\text{DIGIT} \times \text{PREIN}$  ( $F_{4;10,720} = 4,632, p = 0,020$ ) signifikant zur Erklärung der Daten bei. Der fixe Achsenabschnittsterm in diesem Modell betrug  $\beta_0 = -61,540 \mu\text{V}$  (mit  $p = 0,448$  verschieden von Null) und repräsentierte die Kontrollbedingung (Antwort im cFDI bei entsprechendem Hinweisreiz unter LAT1), sodass die Einflussgrößen der anderen Bedingungen relativ zu diesem zu interpretieren sind. Die Schätzwerte für den Interaktionsterm  $\text{DIGIT} \times \text{CUE} \times \text{LAT}$  repräsentieren die Mittelwerte der CSE bezüglich eines Kennmuskels (DIGIT) bei Durchführung einer Motor-Imagery-Aufgabe (CUE) zu einem gegebenen Stimulationszeitpunkt (LAT); Abbildung 10 veranschaulicht diese Mittelwerte mit und ohne Partialisierung von Voninnervation. Die Schätzwerte für den Interaktionsterm  $\text{DIGIT} \times \text{PREIN}$  sind zur Untersuchung der Hypothesen nicht relevant und werden daher nicht gesondert betrachtet.

Interindividuell war der zufällige Achsenabschnittsterm ( $b_0$ ) signifikant über alle Probanden verschieden ( $p = 0,037$ ). Bezüglich der dominanten Hand erwiesen sich die Effekte von

Vorinnervation in den einzelnen Kennmuskeln APB ( $p = 0,034$ ), FDI ( $p = 0,033$ ) und ADM ( $p = 0,029$ ) als signifikant verschieden zwischen den Probanden, nicht jedoch bezüglich des cFDI ( $p = 0,106$ ).



**Abbildung 10: Effekte von Motor Imagery (CUE) auf die CSE, in Abhängigkeit von Kennmuskel (DIGIT) und Stimulationszeitpunkt (LAT).** Die Balken repräsentieren somit die Schätzwerte der Regressionskoeffizienten für den fixen Interaktionsterm  $DIGIT \times CUE \times LAT$ . Panele a – d veranschaulichen die Effekte von Motor Imagery separat zu den vier Stimulationszeitpunkten (LAT1-4). Jeder Balken ist als geschätzter Mittelwert der CSE bezüglich der Kennmuskeln APB (rot), FDI (gelb) or ADM (blau) der dominanten Hand zu interpretieren. Transparente Balken repräsentieren die Effekte ohne Kontrolle für Vorinnervation. Alle Schätzwerte in diesem Modell waren hochgradig signifikant verschieden von Null ( $p < 0,001$ ). Schätzwerte für den kontralateralen FDI (cFDI) sind nicht gezeigt. Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

Um die Änderung der CSE bezüglich jedes einzelnen Kennmuskels gegenüber dem motorischen Ruhezustand zu kontrastieren, betrachtete ich das vereinfachte Modell

$$MEP_{C_{ij}} = \beta_1(DIGIT_{ij} \times CUE_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

abermals mit  $\beta$  als Koeffizienten der fixen Effekte und  $\varepsilon$  als zufällige Fehlerterme.  $MEP_C$  bezeichnet nun die modellierten Differenzen der MEPs unter einer bestimmten LAT-Bedingung zur entsprechenden Kontrollbedingung (LAT1), jeweils für einen betrachteten Kennmuskel (DIGIT) und unter den einzelnen Motor-Imagery-Bedingungen (CUE). Die Berechnung von  $MEP_C$  stützte sich auf die Schätzwerte der Regressionskoeffizienten für die Interaktion  $DIGIT \times CUE \times LAT$  aus dem vorhergehenden Modell, wobei Schätzwerte bezüglich LAT2 bis LAT4 jeweils gegen LAT1 kontrastiert wurden. Weil auf diese Weise von Vorinnervation bereinigte und für die interindividuelle Variabilität korrigierte MEP-Kontraste resultierten, entfielen die

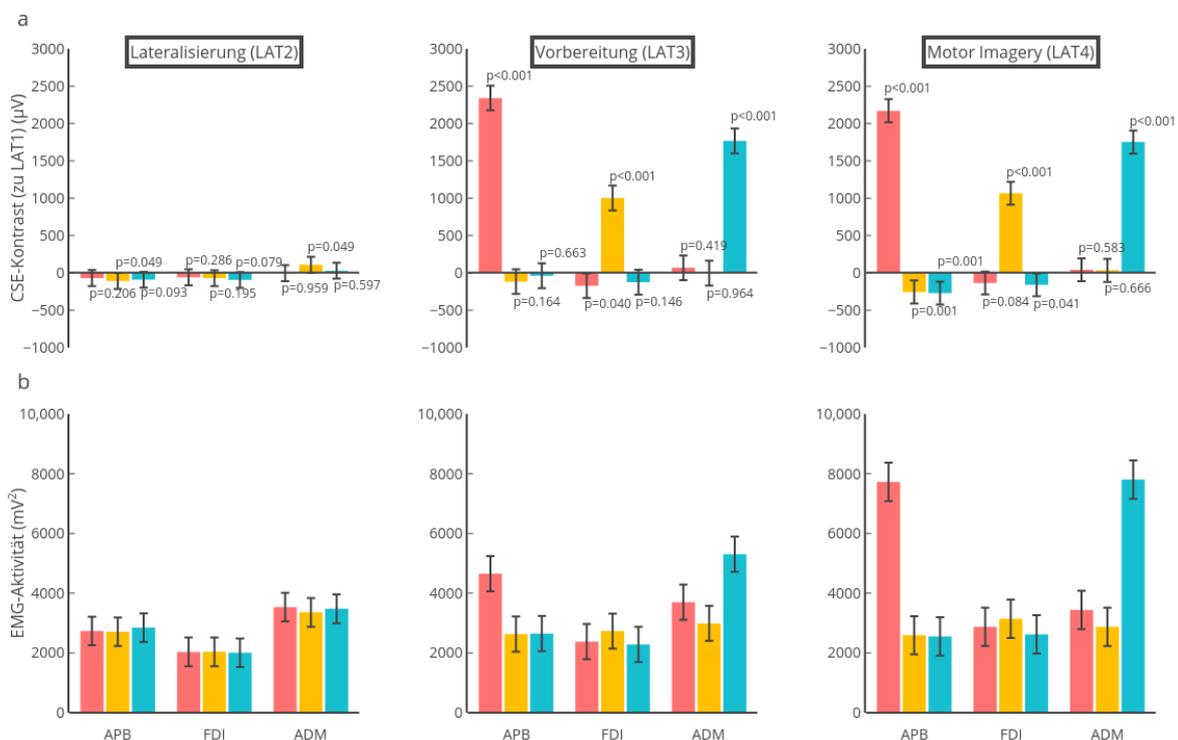
entsprechenden Variablen im nun verkürzten Modell. Ebenso war der Achsenabschnittsterm zu vernachlässigen, weil er im vorhergehenden Modell nicht signifikant unterschiedlich zu Null war. Das Modell wurde für die Subdatensätze LAT2-4 separat aufgestellt, um den Erklärungswert der Interaktion  $\text{DIGIT} \times \text{CUE}$  in diesen Subgruppen individuell beurteilen zu können.

Die Modellstatistiken in der Subgruppe LAT2 waren:  $F_{9;2106} = 2,041, p = 0,032$ .

Die Modellstatistiken in der Subgruppe LAT3 waren:  $F_{9;2112} = 150,949, p < 0,001$ .

Die Modellstatistiken in der Subgruppe LAT4 waren:  $F_{9;2142} = 165,710, p < 0,001$ .

Die CSE-Kontraste zeigten eine Erregbarkeitszunahme für diejenigen Kennmuskeln, die Ziel von Motor Imagery waren (kongruente Hinweisreize). Inkongruente Hinweisreize führten nicht zu signifikanten Erregbarkeitsänderungen gegenüber dem motorischen Ruhezustand (Abbildung 11a).



**Abbildung 11: (a) Effekte von Motor Imagery (CUE) auf um Ruhewert und Vorinnervation korrigierte CSE.** Balken repräsentieren die geschätzten Differenzen der mittleren CSE für LAT2 bis LAT4 gegenüber dem Ruhezustand (LAT1) für den dominanten APB (rot), FDI (gelb) und ADM (blau).  $p$ -Werte für die Regressionskoeffizienten sind direkt jedem Schätzwert zugeordnet. Die dargestellten Effekte sind unabhängig von Vorinnervation vor jedem Stimulus. Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

**(b) EMG-Aktivität zu den Zeitpunkten LAT2-4** (vergleiche Abbildung 5). Die Prädiktoren in diesem Modell entsprechen dem unter (a) vorgestellten Modell. Jeder Schätzwert war signifikant mit  $p < 0,001$ . Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

### 3.2.2 Effekte von Motor Imagery auf die EMG-Aktivität

Analog zum vorhergehenden Modell der CSE-Kontraste untersuchte ich den Einfluss von Motor Imagery auf die (subliminale) EMG-Aktivität (AKT) in den betrachteten Kennmuskeln separat für LAT2-4 mittels des Modells

$$AKT_{ij} = \beta_1(DIGIT_{ij} \times CUE_{ij}) + \varepsilon_{ij},$$

mit analog zum vorhergehenden Modell definierten Variablen.

Die Modellstatistiken in der Subgruppe LAT2 waren:  $F_{9;2160} = 131,925, p < 0,001$ .

Die Modellstatistiken in der Subgruppe LAT3 waren:  $F_{9;2160} = 128,283, p < 0,001$ .

Die Modellstatistiken in der Subgruppe LAT4 waren:  $F_{9;2160} = 185,749, p < 0,001$ .

Schätzwerte für die mittlere EMG-Aktivität waren auch in dieser Analyse bei Kongruenz von Hinweisreiz und zugehörigem Kennmuskel am größten (Abbildung 11b).

Eine zusätzliche Korrelationsanalyse ergab, dass EMG-Aktivität deutlich mit der Erregbarkeitszunahme unter LAT3 und LAT4, jedoch kaum unter LAT2 korrelierte: Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für LAT2 betrug  $\rho = 0,058, p = 0,008$ , für LAT3  $\rho = 0,143, p < 0,001$  und für LAT4  $\rho = 0,241, p < 0,001$ .

### 3.2.3 Gemeinsame Effekte von Motor Imagery und EMG-Aktivität auf die kortikospinale Erregbarkeit

Die primäre Zielstellung der Hauptstudie war, die integrierte motorische Aktivität, definiert als die Wechselwirkung zwischen CSE und subliminaler muskulärer (EMG-)Aktivität, in Abhängigkeit von Motor Imagery zu untersuchen. Zu diesem Zweck suchte ich zu beantworten, inwieweit sich die CSE gegenüber dem motorischen Ruhezustand in Abhängigkeit von Motor Imagery und EMG-Aktivität verändert. Hierzu stellte ich folgendes Modell der – wie zuvor kontrastierten und korrigierten – MEPs, separat für LAT2-4, auf:

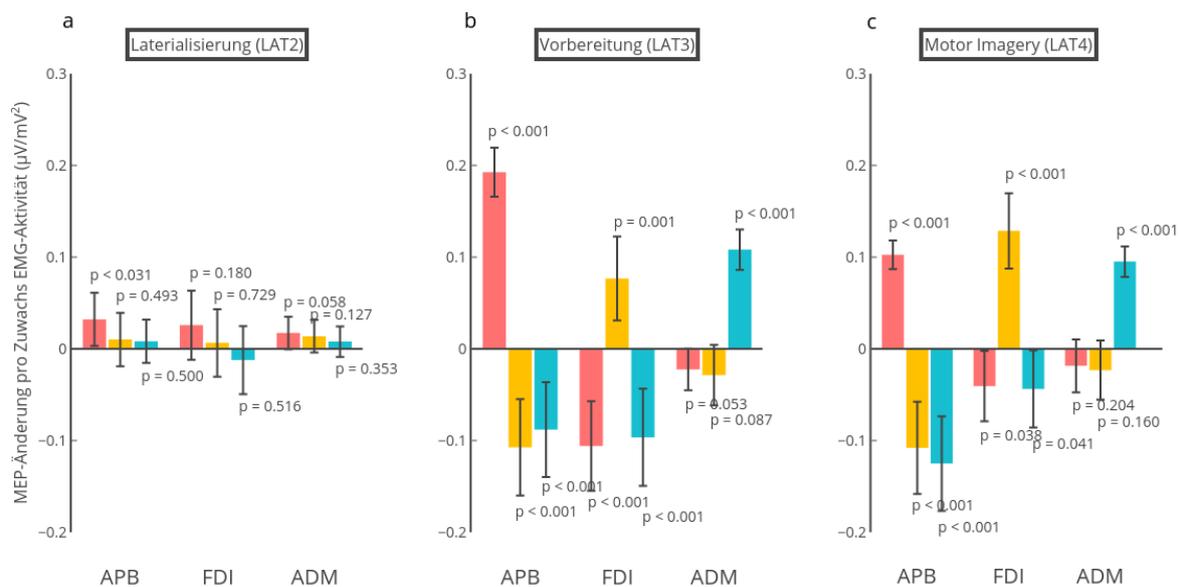
$$MEP_{c_{ij}} = \beta_0 + \beta_1(DIGIT_{ij} \times CUE_{ij} \times AKT_{ij}) + \varepsilon_{ij},$$

mit Variablenbezeichnungen wie zuvor.

Die Interaktion  $DIGIT \times CUE \times AKT$  erklärte die kontrastierten MEPs signifikant unter LAT3 ( $F_{9;2112} = 43,675, p < 0,001$ ) und LAT4 ( $F_{9;2142} = 44,648, p < 0,001$ ), nicht jedoch unter LAT2 ( $F_{9;2106} = 1,360, p = 0,201$ ). Unter LAT3 und LAT4 wirkten im Falle kongruenter Hinweisreize,

also wenn Reiz und betrachteter Kennmuskel übereinstimmten, Motor Imagery und EMG-Aktivität fazilitierend auf MEPs. Dagegen wirkte die Interaktion inhibierend im Falle nicht-kongruenter Hinweisreize, also die funktional benachbarten, nicht abgefragten Kennmuskeln betreffend (Abbildung 12).

Weil die Annahme des Durchgangs der Regressionsgeraden durch den Ursprung nicht gerechtfertigt war, enthielt dieses Modell den Achsenabschnittsterm  $\beta_0$ . Dieser Betrag für die Subgruppe LAT2  $\beta_0 = -74,496 \mu\text{V}$  ( $p = 0,002$ ), für LAT3  $\beta_0 = 464,737 \mu\text{V}$  ( $p < 0,001$ ) und für LAT4  $\beta_0 = 362,561 \mu\text{V}$  ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 12: Vorhersage der CSE-Änderung durch die Interaktion von Motor Imagery und (subliminaler) EMG-Aktivität separat für (a) LAT2, (b) LAT3 und (c) LAT4.** Balken repräsentieren die Schätzwerte mit zugehörigen  $p$ -Werten für die Interaktionskoeffizienten. Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle an.

## 4 Diskussion

### 4.1.1 Primäre Hypothese: Motor Imagery induziert Umgebungsinhibition

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass motorische Repräsentationen, induziert durch Motor Imagery, von einer funktionellen Umgebungsinhibition benachbarter, (hauptsächlich) nicht-synergistisch wirksamer Muskeln begleitet ist. Dieser Mechanismus trat umso deutlicher zutage, je mehr die peripheren Effektoren aktiviert wurden: Mit jeder Zunahme der EMG-Aktivität um einen Einheitschritt nahm die CSE gegenüber dem Ruhezustand für denjenigen Kennmuskel zu, der aktuell Ziel von Motor Imagery war (Fazilitierung); dagegen nahm die CSE gegenüber dem Ruhezustand in denjenigen Muskeln, die nicht Ziel von Motor Imagery

waren und nicht synergistisch zur imaginierten Bewegung beitragen, mit jeder Zunahme der EMG-Aktivität um einen Einheitenschritt ab (Inhibition) (vergleiche Abbildung 12b und c).

In der ersten systematischen Darstellung von (funktionaler) motorischer Umgebungsinhibition durch Sohn und Hallett (Sohn & Hallett, 2004) bildete sich Umgebungsinhibition als eine Minderung der CSE relativ zu einer höheren spinalen Erregbarkeit des betrachteten nicht-synergistischen Muskels (in dieser Studie der ADM gegenüber dem FDI) ab. Auch die vorliegenden Daten liefern Hinweise auf diesen Zusammenhang: Die Effekte von Motor Imagery auf die CSE zeigten eine Fazilitierung der CSE für den Kennmuskel des Fingers, für den eine Bewegung imaginiert wurde, während die CSE für die Kennmuskeln der Reiz-inkongruenten Finger auf Ruhenniveau verblieb (Abbildung 11a); auch dieser Befund ist übereinstimmend mit Ergebnissen anderer Autoren (Facchini *et al.*, 2002). Erst bei Hinzutreten einer subliminalen EMG-Aktivität, also einer a.e. inkompletten Inhibition des Bewegungsbefehls auf kortikaler Ebene (Jeannerod, 1994), wurde Inhibition in den umgebenden, d.h. funktionell nicht-synergistischen Kennmuskeln sichtbar (vergleiche Abbildung 12).

Kassavetis *et al.* stellten fest, dass sich motorische Umgebungsinhibition zwar in einer Suppression der CSE (ebenfalls gemessen im ADM bei einfacher Bewegung des Zeigefingers), nicht jedoch in einer gleichzeitigen Abnahme der EMG-Aktivität in diesem Muskel abbildet. Auch dieser Zusammenhang findet sich vollständig in den vorliegenden Daten wieder, wie die Effekte von Motor Imagery auf die EMG-Aktivität zeigen (vergleiche Abschnitt 3.2.2, bzw. Abbildung 11b). Erst die Betrachtung des Interaktionseffektes von Motor Imagery und EMG-Aktivität auf die Änderung der CSE förderte motorische Umgebungsinhibition zutage. Die vorgestellten Daten fügen sich damit nahtlos in die Ergebnisse von Sohn *et al.* und Kassavetis *et al.* ein und erlauben die zusätzliche Aussage, dass motorische Umgebungsinhibition offenkundig einen Mechanismus darstellt, der motorische Repräsentationen mit zunehmender Aktivierung der peripheren Effektoren stabilisiert. Dies scheint insbesondere plausibel, als eine zunehmende Umgebungsinhibition mit dem Schwierigkeitsgrad komplexer feinmotorischer Aufgaben in Zusammenhang gesetzt wurde (Beck & Hallett, 2010).

Im Falle reiner Motor Imagery mit vollständiger Inhibition des Bewegungsbefehls bildet sich Umgebungsinhibition nicht ab, wie aus dem gezeigten Regressionsmodell folgt. Dies lässt darauf schließen, dass es sich bei der Formierung motorischer Repräsentationen im Kontext einer motorischen Reaktion und der schließlichen Abgrenzung gegenüber nicht-synergistischen Repräsentationen um zwei unabhängige Stadien der Generierung eines Bewegungsbefehls handelt. Ein zeitlicher Verlauf der Entstehung von motorischer SI, der diesen Zusammenhang untermauert, zeichnet sich in der Synopsis von Untersuchungen unterschiedlicher Autoren ab:

Beck *et al.* 2008 fanden signifikante motorische SI 20 ms vor und genau mit der ersten Auslenkung des EMGs zu Beginn einer phasischen Fingerbewegung. Die Daten lieferten Hinweise, dass mit zunehmender CSE des Zielmuskels der Bewegung (FDI) die CSE für den funktional benachbarten Muskel (APB) reziprok abnahm (ohne, dass jedoch ein signifikanter Zusammenhang berichtet wurde) (Beck *et al.*, 2008). In einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie zeigten die Autoren, dass motorische SI während der Phase der motorischen Vorbereitung (ca. 50 ms vor der Bewegung) stärker ausgeprägt ist als während des späten phasischen Anteils der ausgelösten Bewegung selbst (Marquez *et al.*, 2018). Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit fanden sich angesichts der Signifikanzwerte ( $p$ -Werte) bezüglich der Inhibition im FDI Hinweise, dass SI während der motorischen Vorbereitung deutlicher ausgeprägt ist als während der imaginierten Bewegung (vergleiche Abbildung 12b und c). In der Zusammenschau unterstreichen diese Befunde den Zusammenhang, dass motorische SI mit wachsender motorischer Vorbereitung (bzw. Nähe zur ausgelösten Bewegung) sich stärker ausprägt, mit Auslösung des phasischen Bewegungsanteils kulminiert und dann im weiteren Bewegungsverlauf abnimmt, weil eine Kontrastierung der repräsentierenden Neuronennetze nach Initiierung der Bewegung weniger notwendig ist (Marquez *et al.*, 2018). Dabei verhält sich diese zunehmende SI während motorischer Vorbereitung parallel zu einer steigenden CSE während Motor Imagery, welche auf eine zunehmende Aktionsbereitschaft während motorischer Vorbereitung hinweist und gleichzeitig eine mögliche Erklärung für (zunehmende) subliminale motorische Aktivität, bzw. unvollständige Inhibitionseffekte während Motor Imagery bietet (Facchini *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2004).

Durch Auswertung unterschiedlicher Effekte der Richtung des Gewebestroms konnte auf die Entstehung von motorischer Umgebungsinhibition in kortikalen interneuronalen Netzwerken geschlossen werden (Thirugnanasambandam *et al.*, 2015). Durch Verwendung einer monophasischen Spule konnte nicht nur Umgebungsinhibition bei posterior-anteriorer Richtung des Gewebestroms, sondern auch umgekehrt eine Fazilitierung bei anterior-posteriorer Stromrichtung gezeigt werden. Aufgrund der Verwendung einer biphasischen Spulenarchitektur in der vorliegenden Studie ist eine Differenzierung beteiligter Neuronenpopulationen auf vergleichbare Weise nicht möglich. Weil die zweite Halbwelle der Spulenspannung mit dem dominierenden Stimulationseffekt und der Erzeugung eines posterior-anterioren Stimulationsfeldes assoziiert ist, ist allerdings auch im Falle der vorliegenden Daten ein Rückschluss auf interneuronale Netzwerke als Entstehungsort der Inhibitionseffekte gerechtfertigt. In einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie mittels Kombination von TMS und EEG schlossen die Autoren anhand TMS-evozierter kortikaler Potentiale (TEPs) auf einen

gemeinsamen Entstehungsmechanismus von motorischer SI und intrakortikaler Inhibition durch TMS bei kurzen Interstimulusintervallen (engl. *short-interval intracortical inhibition*, SICI); diesbezügliche Hinweise finden sich auch anderorts (Beck *et al.*, 2009). Die Anwendung eines Doppelpuls-Stimulationsprotokolls im Rahmen des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Paradigmas könnte zusätzliche Hinweise auf einen möglichen kortikalen, interneuronalen Ursprung der gezeigten funktionalen motorischen Umgebungsinhibition liefern (Leodori *et al.*, 2019).

#### 4.1.2 Sekundäre Hypothese: Kontextabhängigkeit motorischer Repräsentationen

Die Interpretation von motorischer Umgebungsinhibition als Mechanismus zur Auswahl und Stabilisierung einer motorischen Repräsentation gründet maßgeblich auf der Hypothese, dass die neurophysiologische Repräsentation einfacher Fingerbewegungen im primärmotorischen Handareal im Kontext einer aktuellen motorischen Anforderung veränderlich ist.

Diese Hypothese fand ihre Bestätigung darin, dass Motor Imagery einfacher Bewegungen unterschiedlicher Finger zur einer selektiven Zunahme der CSE für die entsprechenden Kennmuskeln dieser Finger bei Stimulation über einem fixen Hot Spot (dem des FDI) führte, unabhängig von einem angenommenen somatotopischen Gradienten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit verschiedenen Vorarbeiten anderer Autoren: In einer frühen Arbeit zeigte Tomberg eine bemerkenswerte Dissoziation von Fazilitierung und Inhibition der Aktivität zweier Kennmuskeln in Abhängigkeit der motorischen Aufgabe (Tomberg, 1995). In dessen TMS-Experiment mit einer Rundspule zeigten MEPs des M. extensor digitorum bei Extension der Finger II bis V eine Fazilitierung gegenüber einer Ruhebedingung, während sich eine Inhibition der Aktivität des M. extensor indicis darstellte; dagegen bildete sich der umgekehrte Sachverhalt bei isolierter Extension des Zeigefingers ab. Aus diesen Befunden schloss der Autor eine kontextabhängige Programmierung kortikospinaler Motoneurone in der Phase der motorischen Vorbereitung, obgleich die fehlende fokale Stimulation nur sehr eingeschränkte Rückschlüsse über eine mögliche Organisation kortikaler Repräsentationsareale erlaubt. Auch berichtete der Autor keine vergleichenden Statistiken, sodass die Signifikanz der Ergebnisse nicht zu beurteilen ist, insbesondere in Hinblick auf die sich möglicherweise abbildenden Inhibitionseffekte. In Erweiterung dieser Ergebnisse zeigten Sommer *et al.* 2001, dass fokale Stimulation über einem fixen Stimulationsort in Abhängigkeit einer vorgegebenen Bewegung des Daumens in eine von zwei möglichen Richtungen zu einer selektiven Fazilitierung desjenigen Kennmuskels führt, der den Hauptakteur in der motorischen Aufgabe darstellt (Sommer *et al.*, 2001); das Novum dieser Studie war also die kontextabhängige Fazilitierung der Aktivität unterschiedlicher Muskeln, die

jedoch an demselben Gelenk wirksam sind. Gleichzeitig lieferte die fokale Stimulation Hinweise auf eine Reorganisation motorischer Repräsentationen im Kontext unterschiedlicher Bewegungen desselben Fingers. Die vorliegende Arbeit erlaubt darüber hinaus einen direkten Rückschluss auf motorische Repräsentationen unabhängig von möglicherweise systemischen Auswirkungen der Bewegung an sich. Sie zeigt, dass sich kontextabhängige Reorganisationsprozesse innerhalb eines fein umschriebenen Stimulationsareals (d.h. innerhalb eines Radius‘ von 2 mm (Schmidt *et al.*, 2015)) vollziehen und dass diese Prozesse auch Effektoren an unterschiedlichen Gelenken betreffen.

Kontextabhängigkeit ist eine wesentliche Herausforderung in der Interpretation durch TMS erhobener Messgrößen (Siebner *et al.*, 2009). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte ich Kontextabhängigkeit motorischer Repräsentationen. Rückschlüsse auf die Beschaffenheit motorischer Repräsentationen durch TMS-Daten sind daher möglich, weil TMS im aktivierten motorischen System interne motorische Bilder analog zur Ausführung der zugehörigen äußeren Bewegung zur Darstellung bringt, und diese nicht verzerrt oder zerstört, wie in der Vergangenheit vielfach angenommen (Bestmann & Krakauer, 2015; Cros *et al.*, 2007). Dieser Mechanismus kommt einem Auslesen eines momentanen lokalen Hirnzustandes im primärmotorischen Handareal gleich. Tatsächlich sind durch die Forschung über BCIs transiente lokale Hirnzustände innerhalb des primärmotorischen Kortex beschrieben worden, welche sich durch eine komplexe elektrophysiologische Signatur auszeichnen, die ca. 300 ms nach einem Hinweisreiz für kinästhetische Motor Imagery entstehen (Pfurtscheller *et al.*, 2008). Dieses Zeitfenster trifft genau mit den mittleren Reaktionszeiten in der vorliegenden Hauptstudie zusammen, die, über alle Probanden gerechnet, ca. 323,106 ms (Stabw. 43,055 ms) für den APB, 328,587 ms (Stabw. 49,815 ms) für den FDI, 321,772 ms (Stabw. 43,086 ms) für den ADM und 336,161 ms (Stabw. 44,631 ms) für den cFDI betragen. Im Falle von Hirnstimulationsexperimenten mit TES (Starr *et al.*, 1988) und TMS (Chen *et al.*, 1998; Tomberg, 1995) ist eine steile Erregbarkeitszunahme konsistent bereits ca. 100 ms vor einer einfachen, extern per Hinweisreiz abgefragten Bewegung über M1 zu verzeichnen und steht möglicherweise mit dem vorbeschriebenen Hirnzustand in Zusammenhang. Unter den Bedingungen LAT3 and LAT4 fanden sich Änderungen der CSE abhängig von Motor Imagery entweder 73,4 ms (Stabw. 1,776 ms, gerechnet über alle Probanden) vor oder zeitgleich mit dem erwarteten Beginn einer motorischen Reaktion, sodass spekuliert werden kann, dass Änderungen in den Beschaffenheiten motorischer Repräsentationen mit dem vorgenannten Hirnzustand assoziiert waren. Stimuli, die zeitlich vor LAT3 lagen (LAT1, LAT2) lieferten erwartungsgemäß keine signifikanten Effekte.

In weiteren Studien bleibt zu charakterisieren, wie sich diese kontextabhängigen Veränderungen motorischer Repräsentationen in motorischen Karten abbilden, also ob im Kontext von Motor Imagery beispielsweise eine räumliche Verlagerung oder ein Wachstum von Repräsentationsarealen wie bei Bewegungsauslösung (Liepert *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 1995) stattfindet. In jedem Falle setzen die vorgestellten Ergebnisse eine Adaptivität primärmotorischer Mikroschaltkreise im Kontext eines momentanen Bewegungsbefehls voraus. Eine ausführliche Datenlage legt ein mögliches neuronales Substrat kontextabhängiger Mechanismen nahe: Bereits 1991 identifizierten Jacobs *et al.* in einem Tiermodell intrakortikaler Konnektivität weitreichende horizontale, inhibitorische Nervenzellverbindungen, deren Modulation eine rasche Reorganisation der Topographie intrakortikaler motorischer Repräsentationen bewirkte, indem Nervenzellverbände die Funktion benachbarter Netzwerke, bzw. Neurone übernahmen (Jacobs & Donoghue, 1991). Eine solche Plastizität von Repräsentationen (engl. „*representational plasticity*“, Donoghue (1995)) wurde unter anderem basierend auf Läsions-, bzw. Deafferenzierungsstudien mit TMS (Brasil-Neto *et al.*, 1992; Cohen *et al.*, 1991; Liepert *et al.*, 1995; Topka *et al.*, 1991) und Ergebnissen aus Studien mit funktioneller Bildgebung (Ungerleider *et al.*, 2002) auch dem menschlichen Motorkortex zugeschrieben (Donoghue, 1995; Sanes & Donoghue, 2000). Darauf basierend wurden nicht nur im Kontext einer momentanen motorischen Aufgabe auftretende, sondern auch darüber hinaus gehende kurzfristige Veränderungen in motorischen Repräsentationen nach dem Training einfacher Bewegungen gezeigt, welche wahrscheinlich frühe Phasen motorischen Lernens widerspiegeln (Classen *et al.*, 1998) und auf nutzungsabhängigen, GABA-erg vermittelten Plastizitätseffekten basieren (Bütefisch *et al.*, 2000). Angesichts dieser Ergebnisse hat sich analog zum Kolumnenmodell des visuellen Systems die Modellvorstellung von kanonischen Mikroschaltkreisen, bzw. Modulen innerhalb von M1 etabliert, die kontextabhängig unterschiedliche Signale an die Peripherie senden können (Keller, 1993; Poggio & Bizzi, 2004; Sanes & Donoghue, 1997; Sanes *et al.*, 1995).

Eine solche Architektur kann beispielsweise durch die Fähigkeit einzelner Neurone realisiert sein, unterschiedliche Signale mithilfe von dynamischen Synapsen zu übertragen (Abbott & Regehr, 2004). Durch solch einen Mechanismus wird die Kapazität eines einzelnen Netzwerkes, unterschiedliche Informationen oder Zustände abzubilden, drastisch erhöht (Liaw & Berger, 1996).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ich erstmals mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung anhand eines Motor Imagery-Paradigmas zeigen, dass eine solche Adaptivität direkt mit der Induktion motorischer Repräsentationen unabhängig von der tatsächlichen Ausführung einer Bewegung in Verbindung steht. Zur Sicherung dieser Aussage legte ich besonderes Gewicht auf

die Kontrolle von Vorinnervation als Störgröße durch Entwicklung und Anwendung einer validen Kontrollmethode im Rahmen der methodischen Vorstudie.

#### 4.1.3 Stärken und Limitationen der Hauptstudie

Der besondere inhaltliche Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Anwendung eines Motor Imagery-Paradigmas, welches eine Untersuchung motorischer Repräsentationen unabhängig von systemischen Effekten motorischer Aktivierung ermöglichte. Dies war insbesondere zu beachten, als eine funktionelle Äquivalenz von Motor Imagery und primärmotorischer Aktivität während einer Bewegung zwar gut untersucht ist, sich durch eine zunehmende Datenlage zuletzt jedoch neurophysiologische Unterschiede in der Aktivierung von M1 während dieser beiden Zustände herauskristallisierten: Führend wurden bisher die Beteiligung unterschiedlicher Neuronenpopulationen diskutiert, wobei möglicherweise kinematische Aspekte einer Bewegung während Motor Imagery unvollständig kodiert sind und das Gewicht auf funktionalen Aspekten (wie etwa Selektion des zu bewegenden Körperteils) liegt (Carrillo-de-la-Peña *et al.*, 2008). Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit einem fehlenden somatosensorischen Feedback während Motor Imagery, sodass es, gegenüber dem Zustand der Bewegungsauslösung, zu einer relativen Minderaktivierung von Projektionen des primären sensorischen Kortex auf insbesondere rostrale Anteile von M1 kommt (Annett, 1996; Carrillo-de-la-Peña *et al.*, 2008). Diese unterschiedlichen Aktivierungsmuster bilden sich unter anderem in der Amplitude des Bereitschaftspotentials ab (Carrillo-de-la-Peña *et al.*, 2008). Eine Zunahme der CSE, welche in vorhergehenden Studien sowohl bei motorischer Vorbereitung einer Bewegung (Chen *et al.*, 1998; Tomberg, 1995) als auch während Motor Imagery (Facchini *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2004) beobachtet wurde, konnte ich somit direkt Prozessen der motorischen Vorbereitung und Organisation motorischer Repräsentationen zuordnen.

Ein weiterer inhaltlicher Schwerpunkt lag auf der gemeinsamen Betrachtung zentraler (CSE) sowie peripherer (EMG-Aktivität) Aspekte der motorischen Aktivität während Motor Imagery. Nur so war eine möglichst vollständige Beschreibung der zugrundeliegenden neurophysiologischen Phänomene, die eine aktive, jedoch regelhaft unvollständige Inhibition der Bewegungsauslösung beinhaltet, möglich.

Die vorliegende Studie vereint zudem verschiedene methodische Stärken. Allein durch die Nutzung von nTMS war eine valide Stimulation von M1 mit hoher Genauigkeit und Verlässlichkeit, d.h. mit einer akzeptierten Unsicherheit von maximal 2 mm, möglich (Vorgabe des verwendeten Stimulationssystems).

Die Studie adressiert zudem die große Herausforderung, eine mögliche Konfundierung von Veränderungen der CSE aufgrund von mentaler Bewegungsausführung und einer etwaigen (unwillkürlichen) Voraktivierung des zugehörigen Kennmuskels zu kontrollieren. Ohne eine solche Kontrolle könnten die Resultate dieser Studie nicht auf Effekte von Motor Imagery zurückgeführt werden, weil unklar wäre, in welchem Zustand der Aktivierung sich das motorische System zum Messzeitpunkt befindet. Zur Auflösung dieser Unschärfe habe ich die in der Vorstudie berichtete Methode entwickelt, bezüglich ihrer Validität getestet und in der Hauptstudie angewandt.

Schließlich gewinnt die Studie maßgeblich an Aussagekraft aufgrund der Methodik zur Formulierung der statistischen Modelle. Die Komplexität des experimentellen Designs mit einer im Resultat hierarchischen Datenstruktur trifft im Kern den Anwendungsbereich linearer gemischter Modelle; insbesondere ist durch solche die Beschreibung eines Repeated-Measures-Designs, wobei mehr als eine Beobachtung (im vorliegenden Fall nämlich 24) pro Versuchsbedingung und Proband vorliegen, möglich. Trotz einer wesentlichen Limitation der Hauptstudie, der vergleichsweise geringen (jedoch üblichen) Fallszahl von zehn Probanden, waren durch die verwendeten Statistiken und die große Menge gewonnener Daten innerhalb eines Probanden klar signifikante Ergebnisse möglich.

Als eine weitere hauptsächliche Limitation ist zu diskutieren, dass es zwar keinen Anlass gab, an einer Adhärenz an das Motor-Imagery-Paradigma durch die Probanden zu zweifeln, diese jedoch nicht systematisch kontrolliert wurde. So blieb es letztendlich unklar, ob ein Proband eine verdeckte Bewegung ausgeführt oder motorisch bloß geruht oder gar eine minimale Zuckung durchgeführt hat. Zur Kontrolle einer tatsächlichen Bewegung können objektive Maße der Bewegungsamplitude hilfreich sein, z.B. durch Verwendung eines Goniometers. Eine Evaluation der subjektiven Wahrnehmung der Urheberschaft einer Bewegung (engl. *sense of agency*) wiederum kann z.B. Aufschluss darüber geben, ob eine Bewegung verdeckt, also im Sinne von Motor Imagery durchgeführt worden ist oder nicht (Vogt *et al.*, 2013).

Die Inhibition der Reiz-inkongruenten Kennmuskeln bei Aktivierung des ADM erreichte in dieser Arbeit nicht das festgelegte Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ . Wenngleich die *p*-Werte für die Inhibitionseffekte des APB und des FDI nur marginal über dieser Grenze lagen, stellte sich Umgebungsinhibition bei Aktivierung des ADM mit deutlich geringerer Effektgröße dar als bei Aktivierung des APB und des FDI. Diese Diskrepanz könnte einerseits auf Volumenleitungseffekte (engl. *cross-talk*), d.h. Mitableitung der muskulären Potentiale z.B. des FDI durch die Muskelbauchelektrode über dem ADM, zurückzuführen sein. In einer Studie mit peripherer Nervenstimulation fand eine Mitableitung von 24% des ADM-Signals durch die

Ableitelektrode über dem noch weiter entfernten APB statt (Selvanayagam *et al.*, 2012). Eine weitere Methode, Volumenleitungseffekte zwischen Oberflächenableitungen darzustellen, stützt sich auf einen Vergleich der Kreuzkorrelation zwischen den EMG-Signalen benachbarter Muskeln in Ruhe und während Aktivierung: Wenn sich die Ähnlichkeit des Signals in Ruhe gegenüber dem aktivierten Zustand nicht signifikant unterscheidet, kann angenommen werden, dass eine Mitableitung nicht erfolgt. Diesen Ansatz verfolgten Kassavetis *et al.* und trafen somit Aussagen über mögliche Volumenleitungseffekte und spekulierten zudem über reziproke inhibitorische Effekte zwischen zwei nicht-synergistisch gekoppelten Muskeln im Falle einer signifikanten negativen Kreuzkorrelation bei Aktivierung (Kassavetis *et al.*, 2014). Eine solche Analyse könnte in den vorliegenden Daten Aufschluss über mögliche Volumenleitungseffekte geben. Das Fehlen einer Inhibition des APB bei Aktivierung des ADM schließlich erscheint plausibel, als ein funktioneller Agonismus des APB bei Flexion des kleinen Fingers unwahrscheinlich erscheint, während eine agonistische Funktion des APB bei FDI-Aktivierung (z.B. Zeigefingerabdunktion bei abgelegter Hand) durchaus bekannt ist (Beck *et al.*, 2008).

Aus den hier vorgestellten Daten ist eine Differenzierung zwischen einem kortikalen und einem spinalen Anteil der motorischen Aktivität nicht möglich; hierüber könnten zusätzliche Untersuchungen, wie z.B. die F-Wellen-Methode, ein Vergleich zwischen monophasischer TMS (mit posterior-anteriorem Gewebestrom) und anodaler, latero-medialer TES oder eine spinale Stimulation z.B. auf Höhe des Foramen magnum Aufschluss geben (Siebner & Ziemann, 2007, S. 43f). Weil eine spinale Vordepolarisation als Mechanismus bei muskulärer Vorspannung bekannt ist (Siebner & Ziemann, 2007, S. 43), kann davon ausgegangen werden, dass ein bestimmter Anteil der Erzeugung der subliminalen motorischen Aktivität bei Motor Imagery auf eine Steigerung der spinalen Erregbarkeit zurückzuführen ist.

#### 4.1.4 Vorinnervation

Die vorhergehenden Aussagen konnten nur unter valider Kontrolle von Vorinnervation getroffen werden, um die gefundenen Effekte der Organisation motorischer Repräsentationen zuordnen zu können und von den Prozessen bei peripherer motorischer Aktivierung zu unterscheiden. Die hauptsächliche Herausforderung bestand darin, eine Kontrollmethode zu verwenden, die sowohl im ruhenden als auch im aktivierten motorischen System verlässlich und einfach durchzuführen ist. Als Hauptergebnis der methodischen Vorstudie konnte ich zeigen, dass eine lineare Regression bis zu einer willkürlichen isometrischen Kontraktion bis 80% der maximalen Kontraktionskraft die Abhängigkeit von MEPs und Vorinnervation in vergleichbarem Maße beschreibt wie eine

sigmoidale Funktion. Allein im Sättigungsbereich der CSE entstand durch die Anwendung der Boltzmann-Funktion ein zusätzlicher Erklärungswert.

In einer frühen Studie demonstrierten Hess *et al.* unter anderem, dass transkranielle Stimulation mit steigender Intensität zu einem Rekrutierungsverhalten motorischer Einheiten führt, die dem natürlichen Aktivierungsmuster bei zunehmender Muskelvorspannung entspricht (Hess *et al.*, 1987). Es finden sich in der Literatur dementsprechende Hinweise, dass Stimulationsintensität und Muskelvorspannung sich gleichsinnig auf das Rekrutierungsverhalten motorischer Einheiten auswirken (Kiers *et al.*, 1993; Mills *et al.*, 1987); so nutzten Hess *et al.* beispielsweise diesen Zusammenhang, um dem raschen Sättigungsverhalten bei muskulärer Vorspannung durch eine unterschwellige Stimulation (relativ zur absoluten motorischen Schwelle in motorischer Ruhe) entgegenzuwirken. Dies gründete in der Studie der Kollegen auf dem Befund, dass bereits bei 10% der maximalen isometrischen Kontraktionskraft und Stimulation mit 120% der motorischen Schwelle MEPs weitgehend gesättigt waren. In der vorliegenden Studie bildete sich ein weitaus heterogeneres Sättigungsverhalten bei systematisch variiert Vorinnervation ab (vergleiche Abbildung 6): Im Falle einiger Probanden führte die Vorspannung zu einer raschen Fazilitierung mit steilem Anstieg der Regressionsfunktion (maximales  $1/k = 603,136 \text{ 1/mV}^2$  bei Proband Nr. 5), bei anderen zu einem deutlich verzögerten Anstieg (minimales  $1/k = 11,401 \text{ 1/mV}^2$  bei Proband Nr. 10). Diese Streuung der Ergebnisse ist möglicherweise auf eine differenziertere Stimulation motorischer Repräsentationsareale durch Einsatz einer fokalen Achterspule zurückzuführen, gegenüber der Verwendung einer Rundspule in vorgenannter Studie, durch welche mit einem Stimulationspuls möglicherweise mehrere der stark räumlich gestreuten Repräsentationsareale erfasst wurden (Schieber, 2001). Nichtsdestoweniger stimmen die vorliegenden Ergebnisse mit denen aus anderen Studien insofern überein, als sich bei submaximaler Vorspannung oder submaximaler Stimulation eine lineare Beziehung zur CSE darstellt, welche sich in einem einfachen Regressionsverfahren zur Partialisierung der Vorinnervation als Störgröße nutzen lässt (Haug *et al.*, 1992). Meiner besten Kenntnis nach handelt es sich bei der vorgenannten Studie um die bisher einzige Arbeit, in welcher die Autoren TMS-Daten (Messwerte der kortikalen Innervationsstille) mittels einer (schrittweisen) Regression unabhängig von Vorinnervation betrachteten. Eine systematische Entwicklung dieser Methode, bzw. auf welche Weise Vorinnervation quantifiziert wurde, wurde jedoch nicht berichtet.

Im Zustand motorischer Ruhe konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit lineare Modelle weder in kleinen (25 Messungen) noch in großen (100 Messungen) Datensätzen auch nur annähernd einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CSE und Vorinnervation beschreiben. Die Verläufe der nicht-linearen Funktionen unter dieser Bedingung waren denjenigen der linearen

Funktionen sehr ähnlich oder beschrieben eine Konstante. Dieser Umstand lässt darauf schließen, dass im Zustand der motorischen Ruhe Vorinnervation als Störgröße eine untergeordnete Rolle spielt, und diese unter typischen Anwendungsbedingungen durch audiovisuelle Rückkopplung des Vorspannungsniveaus suffizient minimiert werden kann. Einhergehend mit der fehlenden Signifikanz des Zusammenhanges der CSE mit dem Vorinnervationsmaß war der errechnete Erklärungswert ( $R^2$ ) sehr gering, nicht signifikant verschieden von Null und nicht signifikant verschieden von dem Erklärungswert der nicht-linearen Methode. Entsprechend boten sich in der Gegenüberstellung der CSE mit und ohne Einfluss von Vorinnervation in der Hauptstudie keine Hinweise auf eine relevante muskuläre Vorspannung in der Kontrollbedingung für motorische Ruhe (LAT1, vergleiche Abbildung 10).

Weil die Hauptstudie sich der Untersuchung neurophysiologischer Mechanismen motorischer Repräsentation im aktivierten motorischen System widmete (und sich somit zudem auf die kognitionswissenschaftliche Definition der Repräsentation von Bewegung stütze), war also die Anwendung einer linearen Regressionsmethode zur Quantifizierung von Vorinnervation insbesondere geeignet. Es lag somit nahe, das Maß der Vorinnervation als Kontrollvariable in die linearen statistischen Modelle der Hauptstudie zu integrieren, um die durch sie beschriebene Varianz zu partialisieren und eine von ihr unabhängige Darstellung der Zielgröße zu erhalten. Es bleibt zu erwähnen, dass als zusätzlicher Ansatz, Daten auf den störenden Einfluss von Vorinnervation zu untersuchen, ein Vergleich der kortikomuskulären Überleitungszeiten zwischen Ruhe- und Aktivitätsbedingung angestellt werden kann. Dieses Vorgehen basiert auf der bekannten Modulation der Depolarisationsschwelle spinaler Motorneurone durch Vorinnervation, sodass diese in Antwort auf einen transkraniellen Stimulus rascher überschwellig erregt werden (Hess *et al.*, 1987).

#### 4.1.5 Methodische Parameter der Vorinnervation

In dieser Studie beschränkte ich mich auf die Betrachtung unterschiedlicher Intervalllängen zur Quantifizierung der Vorinnervationsmethode über das Flächenintegral des EMG-Verlaufs. Es stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Parametern (AUC100, AUC200, AUC300) dar, sodass die Verwendung eines 100 ms-Zeitabschnittes in der Hauptstudie als gerechtfertigt erschien. In Studien anderer Autoren wurden unterschiedliche Beobachtungszeiträume zur Bestimmung der Vorinnervation herangezogen; willkürlich festgesetzte Zeitabschnitte zwischen 20 ms und 200 ms wurden berichtet (siehe z.B. Beck *et al.* (2008), Kassavetis *et al.* (2014)).

Eine andere Möglichkeit zur Quantifizierung von Vorinnervation ist z.B. die Bestimmung des quadratischen Mittelwertes (engl. *root mean square*, RMS), welche Beck *et al.* 2008 durchführten; die Autoren nutzten diese Werte jedoch nicht zur Partialisierung von Vorinnervation, sondern führten eine kategorische Kontrolle durch, indem sie Messwerte der CSE verwarfen, falls Vorinnervation einen willkürlichen Schwellenwert (0,02 mV RMS über 50 ms vor einem MEP) überschritt. In ähnlicher Weise wurde die RMS-Methode in anderen Studien verwendet (s. z.B. (Kaelin-Lang & Cohen, 2000; Kassavetis *et al.*, 2018; Stinear *et al.*, 2006; Thickbroom *et al.*, 1999)). In zwei Studien wurden Schwellenwerte für kontinuierlich quantifizierte Vorinnervation genutzt, um automatisiert die Freigabe zur Pulsauslösung zu steuern (Kaelin-Lang & Cohen, 2000; Lim & Yiannikas, 1992). Eine Quantifizierung durch eine stetige Variable, welche zur Partialisierung von Vorinnervation hergenommen wurde, fand bisher jedoch nur in Einzelfällen statt (Haug *et al.*, 1992).

#### 4.1.6 Stärken und Limitationen der Vorstudie

In der vorliegenden Arbeit betrachtete ich die prognostische Validität verschiedener Maßzahlen von Vorinnervation, indem ich Regressionsmodelle innerhalb der Individualdaten jedes einzelnen Probanden aufstellte. Daraus ergab sich der Vorteil, dass ein Erkenntnisgewinn über die interindividuelle Variabilität in den Verteilungen der MEP- und Vorinnervationsdaten möglich war. Insbesondere war allein auf diese Weise möglich, Aufschluss über die Verteilung der MEPs in Abhängigkeit der systematisch variierten Vorspannung innerhalb eines Probanden zu gewinnen. Es ergab sich als hauptsächliche Limitation jedoch eine Reduktion der Teststärke (bzw. Trennschärfe) zur Detektion eines signifikanten Zusammenhanges zwischen CSE und Vorinnervation. Diese drückte sich wahrscheinlich, wie diskutiert, in einer fehlenden Detektion eines signifikanten Einflusses von Vorinnervation unter motorischer Ruhebedingung aus; aufgrund der mitunter großen Zahl an Messungen innerhalb einer TMS-Sitzung war somit jedoch die Feststellung möglich, dass Vorinnervation unter üblichen Testbedingungen in motorischer Ruhe eine untergeordnete Rolle spielt.

Eine alternative Herangehensweise wäre, die CSE über die Gruppe aller Probanden für die unterschiedlichen Regressionsmethoden (linear versus nicht-linear) durch lineare, bzw. nicht-lineare gemischte Modelle zu modellieren. Auf diese Weise würde eine größere Teststärke gegenüber der Bestimmung der prognostischen Validität innerhalb der Individualdaten erreicht. Weil das ungleich komplexere Vorgehen in der Datenmodellierung gegenüber der verwendeten Methode jedoch fraglich zu einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn im Vergleich zu den vorliegenden (entweder deutlich signifikanten oder deutlich nicht-signifikanten) Ergebnissen

fürte, entfällt diese Untersuchung in dieser Studie zugunsten der Übersichtlichkeit des Manuskripts.

Ich wählte zur Schätzung der Regressionsgüte das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  als übliches statistisches Standardverfahren, welches eine möglichst intuitive Interpretation der prognostischen Validität, nämlich als den Anteil der durch das Modell erklärten Varianz, erlaubt (Motulsky & Christopoulos, 2003, S. 34). Anwendungsbeispiele für dieses Vorgehen finden sich in der Literatur regelmäßig im Zusammenhang mit simplen, univariaten Modellen, wie sie im Rahmen der Vorstudie verwendet wurden (IBM, aus der Online-Dokumentation: "Nonlinear Regression" (IBM Knowledge Center)). Zur Beantwortung differenzierterer Fragestellungen sollte sich die Bewertung nicht-linearer statistischer Modelle zusätzlich auf weitere Gütekriterien stützen (Motulsky & Christopoulos, 2003), und in komplexeren Modellen kann  $R^2$  zur alleinigen Gütebewertung unzureichend sein (Spiess & Neumeyer, 2010). In diesen Fällen können andere, z.B. informationstheoretisch fundierte Kriterien, wie etwa das etablierte Informationskriterium nach Akaike (AIC) oder Bayes (BIC) zu Rate gezogen werden.

#### *4.1.7 Schlussfolgerungen*

Zusammengefasst kann ich schließen, dass neurophysiologische Repräsentationen von Bewegungen, wie im Sinne der kognitiven Theorie gefordert, im Kontext einer momentanen motorischen Anforderung und unabhängig von der späteren Ausführung einer Bewegung entstehen. Diese Ablösung vom Stadium der Bewegungsausführung durch Anwendung eines Motor-Imagery-Paradigmas (definiert durch visuelle Stimulation innerhalb einer motorischen Reaktionsaufgabe) stellt in dieser Art eine methodische und konzeptionelle Neuheit dar und erlaubt Rückschlüsse auf einen definierten lokalen Hirnzustand im primärmotorischen Handareal (neurophysiologischer Zustand in umschriebenen Neuronennetzwerken zum Reaktionszeitpunkt mit definierter elektrophysiologischer Signatur), der mit der Repräsentation von Bewegung einhergeht. Mit zunehmender Weitergabe der motorischen Aktivität an die peripheren Effektoren entsteht die Notwendigkeit, zur Durchführung komplexer motorischer Aufgaben die kortikalen Erregungsmuster gegen mögliche maladaptive Prozesse zu stabilisieren. Als Mechanismus kommt hierzu motorische Umgebungsinhibition infrage, die im Rahmen dieser Arbeit erstmals mit der zunehmenden muskulären Aktivität (quantifiziert durch das Flächenintegral des 100 ms EMG-Verlaufs zu jedem Stimulationszeitpunkt) in Zusammenhang gesetzt werden konnte.

Die gezeigten Prozesse erfordern neuronale Adaptationsmechanismen innerhalb der Mikroschaltkreise des primärmotorischen Kortex (M1), welche eine dynamische Anpassung des Ausgangssignals ermöglichen. Diese Modellauffassung fügt sich in das postulierte Konzept einer

kontextabhängigen „Netzwerksomatotopie“ innerhalb eines gemeinsamen Neuronennetzwerkes (Sanes & Donoghue, 1997).

## 5 Literaturverzeichnis

- Abbott LF & Regehr WG (2004). Synaptic computation. *Nature*, 431(7010): pp. 796-803. doi:10.1038/nature03010
- Annett J (1996). On knowing how to do things: A theory of motor imagery. *Cognitive Brain Research*, 3(2): pp. 65-69. doi:10.1016/0926-6410(95)00030-5
- Aoyama T, Kaneko F, Ohashi Y, Nagata H (2016a). Corrigendum to "Surround inhibition in motor execution and motor imagery". *Neurosci Lett*, 629. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.061
- Aoyama T, Kaneko F, Ohashi Y, Nagata H (2016b). Surround inhibition in motor execution and motor imagery. *Neurosci Lett*, 629: pp. 196-201. doi:10.1016/j.neulet.2016.07.012
- Awiszus F (2003). TMS and threshold hunting. In Paulus W, Tergau F, Nitsche MA, Rothwell JC, Ziemann U, Hallett M (Eds.), *Supplements to Clinical Neurophysiology: Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation*. (Vol. 56, pp. 13-23). Göttingen, Germany: Elsevier Science B.V.
- Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R (1999). The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *NeuroImage*, 10(6): pp. 682-694. doi:10.1006/nimg.1999.0507
- Beck S & Hallett M (2010). Surround inhibition is modulated by task difficulty. *Clin Neurophysiol*, 121(1): pp. 98-103. doi:10.1016/j.clinph.2009.09.010
- Beck S & Hallett M (2011). Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res*, 210(2): pp. 165-172. doi:10.1007/s00221-011-2610-6
- Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M (2008). Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci*, 28(41): pp. 10363-10369. doi:10.1523/JNEUROSCI.3564-08.2008
- Beck S, Schubert M, Richardson SP, Hallett M (2009). Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia. *J Appl Physiol*, 107(5): pp. 1513-1518. doi:10.1152/jappphysiol.91580.2008
- Bernstein NA (1967). *The co-ordination and regulation of movements* (1st English ed.). Oxford, England: Pergamon Press.

- Bestmann S & Krakauer JW (2015). The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Exp Brain Res*, 233(3): pp. 679-689. doi:10.1007/s00221-014-4183-7
- Blakemore C, Carpenter RH, Georgeson MA (1970). Lateral inhibition between orientation detectors in the human visual system. *Nature*, 228(5266): pp. 37-39. doi:10.1038/228037a0
- Boulton H & Mitra S (2015). Incomplete inhibition of central postural commands during manual motor imagery. *Brain Res*, 1624: pp. 321-329. doi:10.1016/j.brainres.2015.07.031
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M (1992). Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 42(7): pp. 1302-1306. doi:10.1212/wnl.42.7.1302
- Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG (2000). Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(7): pp. 3661-3665. doi:10.1073/pnas.050350297
- Butler AJ & Page SJ (2006). Mental practice with motor imagery: Evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 87(Suppl 2): pp. S2-S11. doi:10.1016/j.apmr.2006.08.326
- Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG (2007). *The handbook of psychophysiology* (3rd ed.). Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Carrillo-de-la-Peña MT, Galdo-Álvarez S, Lastra-Barreira C (2008). Equivalent is not equal: Primary motor cortex (MI) activation during motor imagery and execution of sequential movements. *Brain Res*, 1226: pp. 134-143. doi:10.1016/j.brainres.2008.05.089
- Chen R & Hallett M (1999). The time course of changes in motor cortex excitability associated with voluntary movement. *Can J Neurol Sci*, 26(3): pp. 163-169. doi:10.1017/s0317167100000196
- Chen R, Yaseen Z, Cohen LG, Hallett M (1998). Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol*, 44(3): pp. 317-325. doi:10.1002/ana.410440306
- Chouinard PA & Paus T (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist*, 12(2): pp. 143-152. doi:10.1177/1073858405284255

- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol*, 79(2): pp. 1117-1123. doi:10.1152/jn.1998.79.2.1117
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M (1991). Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain*, 114: pp. 615-627. doi:10.1093/brain/114.1.615
- Cros D, Soto O, Chiappa KH (2007). Transcranial magnetic stimulation during voluntary action: Directional facilitation of outputs and relationships to force generation. *Brain Res*, 1185: pp. 103-116. doi:10.1016/j.brainres.2007.09.003
- d'Avella A & Bizzi E (2005). Shared and specific muscle synergies in natural motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(8): pp. 3076-3081. doi:10.1073/pnas.0500199102
- Darling WG, Wolf SL, Butler AJ (2006). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Exp Brain Res*, 174(2): pp. 376-385. doi:10.1007/s00221-006-0468-9
- Decety J, Jeannerod M, Prablanc C (1989). The timing of mentally represented actions. *Behav Brain Res*, 34(1-2): pp. 35-42. doi:10.1016/s0166-4328(89)80088-9
- deCharms RC & Zador A (2000). Neural representation and the cortical code. *Annu Rev Neurosci*, 23: pp. 613-647. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.613
- Deecke L, Scheid P, Kornhuber HH (1969). Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Exp Brain Res*, 7(2): pp. 158-168. doi:10.1007/bf00235441
- Devanne H, Cassim F, Ethier C, Brizzi L, Thevenon A, Capaday C (2006). The comparable size and overlapping nature of upper limb distal and proximal muscle representations in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 23(9): pp. 2467-2476. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04760.x
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*, 114(2): pp. 329-338. doi:10.1007/pl00005641
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*, 115(2): pp. 255-266. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.009

- Di Russo F, Berchicci M, Bozzacchi C, Perri RL, Pitzalis S, Spinelli D (2017). Beyond the "Bereitschaftspotential": Action preparation behind cognitive functions. *Neurosci Biobehav Rev*, 78: pp. 57-81. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.04.019
- Donoghue JP (1995). Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol*, 5(6): pp. 749-754. doi:10.1016/0959-4388(95)80102-2
- Donoghue JP & Sanes JN (1994). Motor areas of the cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol*, 11(4): pp. 382-396.
- Engel AK, Fries P, Singer W (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2(10): pp. 704-716. doi:10.1038/35094565
- Erdler M, Beisteiner R, Mayer D, Kaindl T, Edward V, Windischberger C, Lindinger G, Deecke L (2000). Supplementary motor area activation preceding voluntary movement is detectable with a whole-scalp magnetoencephalography system. *NeuroImage*, 11(6 Pt. 1): pp. 697-707. doi:10.1006/nimg.2000.0579
- Evarts EV (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol*, 31(1): pp. 14-27. doi:10.1152/jn.1968.31.1.14
- Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M (2002). Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: A transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand*, 105(3): pp. 146-151. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.1o004.x
- Feige B, Aertsen A, Kristeva-Feige R (2000). Dynamic synchronization between multiple cortical motor areas and muscle activity in phasic voluntary movements. *J Neurophysiol*, 84(5): pp. 2622-2629. doi:10.1152/jn.2000.84.5.2622
- Field AP (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4th ed.). Los Angeles: Sage.
- Fitts PM (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *J Exp Psychol*, 47(6): pp. 381-391. doi:10.1037/h0055392
- Fries P, Nikolic D, Singer W (2007). The gamma cycle. *Trends Neurosci*, 30(7): pp. 309-316. doi:10.1016/j.tins.2007.05.005
- Frith C (2010). What is consciousness for? *Pragmatics & Cognition*, 18(3): pp. 497-551. doi:10.1075/pc.18.3.03fri
- Gentner R & Classen J (2006). Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron*, 52(4): pp. 731-742. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.038

- Georgopoulos AP & Massey JT (1987). Cognitive spatial-motor processes. 1. The making of movements at various angles from a stimulus direction. *Exp Brain Res*, 65(2): pp. 361-370.
- Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science*, 233(4771): pp. 1416-1419. doi:10.1126/science.3749885
- Grafton ST & Hamilton AF (2007). Evidence for a distributed hierarchy of action representation in the brain. *Hum Mov Sci*, 26(4): pp. 590-616. doi:10.1016/j.humov.2007.05.009
- Grillner S (1985). Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. *Science*, 228(4696): pp. 143-149. doi:10.1126/science.3975635
- Grillner S & Graybiel AM (2006). *Microcircuits: The interface between neurons and global brain function*. Cambridge, Massachusetts, USA: MIT Press in cooperation with Dahlem University Press.
- Guillot A, Di Rienzo F, Macintyre T, Moran A, Collet C (2012). Imagining is not doing but involves specific motor commands: A review of experimental data related to motor inhibition. *Front Hum Neurosci*, 6: Art. 247. doi:10.3389/fnhum.2012.00247
- Guillot A, Lebon F, Rouffet D, Champely S, Doyon J, Collet C (2007). Muscular responses during motor imagery as a function of muscle contraction types. *Int J Psychophysiol*, 66(1): pp. 18-27. doi:10.1016/j.ijpsycho.2007.05.009
- Haug BA, Schönle PW, Knobloch C, Köhne M (1992). Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(2): pp. 158-160. doi:10.1016/0168-5597(92)90081-1
- Head H & Holmes G (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, 34(2-3): pp. 102–254. doi:doi:10.1093/brain/34.2-3.102
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987). Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*, 388: pp. 397-419. doi:10.1113/jphysiol.1987.sp016621
- Hohlefeld FU, Nikulin VV, Curio G (2011). Visual stimuli evoke rapid activation (120 ms) of sensorimotor cortex for overt but not for covert movements. *Brain Res*, 1368: pp. 185-195. doi:10.1016/j.brainres.2010.10.035

- IBM. (letzter Zugriff: 30.04.2020, 21:59 Uhr). IBM Knowledge Center: Nonlinear Regression. Quelle: [https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/de/SSLVMB\\_25.0.0/statistics\\_ca\\_sesudies\\_project\\_ddita/spss/tutorials/nlr\\_anova\\_advert.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/de/SSLVMB_25.0.0/statistics_ca_sesudies_project_ddita/spss/tutorials/nlr_anova_advert.html)
- Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J (1999). Transcranial magnetic stimulation- A new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*, 27(3-5): pp. 241-284.
- Indovina I & Sanes JN (2001). On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area. *NeuroImage*, 13(6 Pt. 1): pp. 1027-1034. doi:10.1006/nimg.2001.0776
- Jacobs KM & Donoghue JP (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251(4996): pp. 944-947. doi:10.1126/science.2000496
- Jeannerod M (1994). The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behav Brain Sci*, 17: pp. 187-245. doi:10.1017/S0140525X00034026
- Jeannerod M (1995). Mental imagery in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 33(11): pp. 1419-1432. doi:10.1016/0028-3932(95)00073-c
- Jeannerod M (1997). *The cognitive neuroscience of action*. Oxford, UK: Blackwell Publishers.
- Jeannerod M (2001). Neural simulation of action: A unifying mechanism for motor cognition. *NeuroImage*, 14(1 Pt. 2): pp. S103-S109. doi:10.1006/nimg.2001.0832
- Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, Bathe-Peters R, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA (2019). Motor task-dependent dissociated effects of transcranial random noise stimulation in a finger-tapping task versus a go/no-go task on corticospinal excitability and task performance. *Front Neurosci*, 13: Art. 161. doi:10.3389/fnins.2019.00161
- Kadota H, Hirashima M, Nozaki D (2014). Functional modulation of corticospinal excitability with adaptation of wrist movements to novel dynamical environments. *J Neurosci*, 34(37): pp. 12415-12424. doi:10.1523/JNEUROSCI.2565-13.2014
- Kaelin-Lang A & Cohen LG (2000). Enhancing the quality of studies using transcranial magnetic and electrical stimulation with a new computer-controlled system. *J Neurosci Methods*, 102(1): pp. 81-89. doi:10.1016/s0165-0270(00)00284-3
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H (2001). Motor thresholds in humans: A transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms,

- current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol*, 112(2): pp. 250-258. doi:10.1016/s1388-2457(00)00513-7
- Kassavetis P, Sadnicka A, Saifee TA, Belvisi D, van den Bos M, Parees I, Kojovic M, Rothwell JC, Edwards MJ (2014). Motor 'surround inhibition' is not correlated with activity in surround muscles. *Eur J Neurosci*, 40(3): pp. 2541-2547. doi:10.1111/ejn.12613
- Kassavetis P, Sadnicka A, Saifee TA, Parees I, Kojovic M, Bhatia KP, Rothwell JC, Edwards MJ (2018). Reappraising the role of motor surround inhibition in dystonia. *J Neurol Sci*, 390: pp. 178-183. doi:10.1016/j.jns.2018.04.015
- Keller A (1993). Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. *Cereb Cortex*, 3(5): pp. 430-441. doi:10.1093/cercor/3.5.430
- Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89(6): pp. 415-423. doi:10.1016/0168-5597(93)90115-6
- Klapp ST & Jagacinski RJ (2011). Gestalt principles in the control of motor action. *Psychol Bull*, 137(3): pp. 443-462. doi:10.1037/a0022361
- Kraus D & Gharabaghi A (2015). Projecting navigated TMS sites on the gyral anatomy decreases inter-subject variability of cortical motor maps. *Brain Stimul*, 8(4): pp. 831-837. doi:10.1016/j.brs.2015.03.006
- Kraus D & Gharabaghi A (2016). Neuromuscular plasticity: Disentangling stable and variable motor maps in the human sensorimotor cortex. *Neural Plast*, 2016: pp. 7365609. doi:10.1155/2016/7365609
- Kreft IGG & de Leeuw J (1998). *Introducing multilevel modeling*. London, UK: Sage Publications.
- Kuhn YA, Keller M, Lauber B, Taube W (2018). Surround inhibition can instantly be modulated by changing the attentional focus. *Sci Rep*, 8(1): pp. 1085. doi:10.1038/s41598-017-19077-0
- Lacquaniti F, Terzuolo C, Viviani P (1983). The law relating the kinematic and figural aspects of drawing movements. *Acta Psychol (Amst)*, 54(1-3): pp. 115-130. doi:10.1016/0001-6918(83)90027-6
- Latash ML, Scholz JP, Schöner G (2007). Toward a new theory of motor synergies. *Motor Control*, 11(3): pp. 276-308. doi: 10.1123/mcj.11.3.276

- Leo A, Handjaras G, Bianchi M, Marino H, Gabiccini M, Guidi A, Scilingo EP, Pietrini P, Bicchi A, Santello M, Ricciardi E (2016). A synergy-based hand control is encoded in human motor cortical areas. *Elife*, 5. doi:10.7554/eLife.13420
- Leodori G, Thirugnanasambandam N, Conn H, Popa T, Berardelli A, Hallett M (2019). Intracortical inhibition and surround inhibition in the motor cortex: A TMS-EEG study. *Front Neurosci*, 13: Art. 612. doi:10.3389/fnins.2019.00612
- Li S, Latash ML, Zatsiorsky VM (2004). Effects of motor imagery on finger force responses to transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*, 20(2): pp. 273-280. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.03.003
- Liaw JS & Berger TW (1996). Dynamic synapse: A new concept of neural representation and computation. *Hippocampus*, 6(6): pp. 591-600. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:6<591::AID-HIPO4>3.0.CO;2-K
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97(6): pp. 382-386. doi:10.1016/0924-980x(95)00194-p
- Lim CL & Yiannikas C (1992). Motor evoked potentials: A new method of controlled facilitation using quantitative surface EMG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(1): pp. 38-41. doi:10.1016/0168-5597(92)90099-w
- Maas CJM & Hox JJ (2005). Sufficient sample sizes for multilevel modeling. *Methodology*, 1(3): pp. 86-92. doi:10.1027/1614-1881.1.3.86
- Marquez G, Keller M, Lundbye-Jensen J, Taube W (2018). Surround inhibition in the primary motor cortex is task-specifically modulated in non-professional musicians but not in healthy controls during real piano playing. *Neuroscience*, 373: pp. 106-112. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.01.017
- MathWorks (The) (letzter Zugriff: 10.11.2019, 18:02 Uhr). Nonlinear Mixed-Effects Modeling. Quelle: <https://de.mathworks.com/help/simbio/ug/what-is-nonlinear-mixed-effects-modeling.html>
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil: The importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(1): pp. 17-21. doi:10.1016/0168-5597(92)90096-t

- Mills KR, Murray NM, Hess CW (1987). Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: Physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery*, 20(1): pp. 164-168. doi:10.1097/00006123-198701000-00033
- Milner-Brown HS & Stein RB (1975). The relation between the surface electromyogram and muscular force. *J Physiol*, 246(3): pp. 549-569. doi:10.1113/jphysiol.1975.sp010904
- Mokienko OA, Chervyakov AV, Kulikova SN, Bobrov PD, Chernikova LA, Frolov AA, Piradov MA (2013). Increased motor cortex excitability during motor imagery in brain-computer interface trained subjects. *Front Comput Neurosci*, 7: Art. 168. doi:10.3389/fncom.2013.00168
- Mortifee P, Stewart H, Schulzer M, Eisen A (1994). Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(2): pp. 131-137. doi:10.1016/0168-5597(94)90076-0
- Motulsky H & Christopoulos A (2003). *Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting*. San Diego, California, USA: GraphPad Software Inc.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 55(3): pp. 400-409. doi:10.1002/ana.10848
- Oldfield RC & Zangwill OL (1942). Head's concept of the schema and its application in contemporary British psychology. Part II: Critical analysis of Head's theory. *Br J Psychol Gen Sect*, 33(1): pp. 58-64. doi:10.1111/j.2044-8295.1942.tb01039.x
- Overduin SA, d'Avella A, Carmena JM, Bizzi E (2014). Muscle synergies evoked by microstimulation are preferentially encoded during behavior. *Front Comput Neurosci*, 8: Art. 20. doi:10.3389/fncom.2014.00020
- Paninski L, Fellows MR, Hatsopoulos NG, Donoghue JP (2004). Spatiotemporal tuning of motor cortical neurons for hand position and velocity. *J Neurophysiol*, 91(1): pp. 515-532. doi:10.1152/jn.00587.2002
- Parsons LM (1994). Temporal and kinematic properties of motor behavior reflected in mentally simulated action. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 20(4): pp. 709-730. doi:10.1037//0096-1523.20.4.709

- Penfield W & Rasmussen T (1950). *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function* (1st ed.). New York, USA: The Macmillan Company.
- Pfurtscheller G, Scherer R, Muller-Putz GR, Lopes da Silva FH (2008). Short-lived brain state after cued motor imagery in naive subjects. *Eur J Neurosci*, 28(7): pp. 1419-1426. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06441.x
- Poggio T & Bizzi E (2004). Generalization in vision and motor control. *Nature*, 431(7010): pp. 768-774. doi:10.1038/nature03014
- Raffin E, Pellegrino G, Di Lazzaro V, Thielscher A, Siebner HR (2015). Bringing transcranial mapping into shape: Sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area. *NeuroImage*, 120: pp. 164-175. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.024
- Raffin E & Siebner HR (2019). Use-dependent plasticity in human primary motor hand area: Synergistic interplay between training and immobilization. *Cereb Cortex*, 29(1): pp. 356-371. doi:10.1093/cercor/bhy226
- Richter T (2006). What is wrong with ANOVA and multiple regression? Analyzing sentence reading times with hierarchical linear models. *Discourse Processes*, 41(3): pp. 221–250. doi:10.1207/s15326950dp4103\_1
- Ridding MC & Rothwell JC (1995). Reorganisation in human motor cortex. *Can J Physiol Pharmacol*, 73(2): pp. 218-222. doi:10.1139/y95-032
- Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC (1995). The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 487 ( Pt 2): pp. 541-548. doi:10.1113/jphysiol.1995.sp020898
- Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G, Matelli M (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res*, 71(3): pp. 491-507. doi:10.1007/bf00248742
- Rosenbaum DA, Vaughan J, Barnes HJ, Jorgensen MJ (1992). Time course of movement planning: Selection of handgrips for object manipulation. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 18(5): pp. 1058-1073. doi:10.1037//0278-7393.18.5.1058
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Nordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C (1994). Non-invasive electrical and magnetic

- stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2): pp. 79-92. doi:doi:10.1016/0013-4694(94)90029-9
- Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout A, Paulus W, Pauri F (1999). Applications of magnetic cortical stimulation. In Deuschl G & Eisen A (Eds.), *Recommendations for the practice of clinical Neurophysiology: Guidelines of the international federation of clinical physiology (EEG Suppl. 52)* (pp. 171-185). Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science B.V.
- Rossini PM, Marciani MG, Caramia M, Roma V, Zarola F (1985). Nervous propagation along 'central' motor pathways in intact man: Characteristics of motor responses to 'bifocal' and 'unifocal' spine and scalp non-invasive stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 61(4): pp. 272-286. doi:10.1016/0013-4694(85)91094-6
- Roth M, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, Delon-Martin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Decorps M, Jeannerod M (1996). Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, 7(7): pp. 1280-1284. doi:10.1097/00001756-199605170-00012
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JP, Kachi T, Cowan JM, Marsden CD (1987). Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain*, 110 ( Pt 5): pp. 1173-1190. doi:10.1093/brain/110.5.1173
- Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R (2009). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: A comparison of methods. *J Cogn Neurosci*, 21(2): pp. 207-221. doi:10.1162/jocn.2009.21126
- Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I (1997). Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res*, 113(1): pp. 24-32. doi:10.1007/bf02454139
- Sanes JN & Donoghue JP (1997). Dynamic motor cortical organization. *Neuroscientist*, 3(3): pp. 158-165. doi:Doi 10.1177/107385849700300308
- Sanes JN & Donoghue JP (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, 23: pp. 393-415. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.393

- Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S (1995). Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science*, 268(5218): pp. 1775-1777. doi:10.1126/science.7792606
- Sanes JN & Schieber MH (2001). Orderly somatotopy in primary motor cortex: Does it exist? *NeuroImage*, 13(6 Pt. 1): pp. 968-974. doi:10.1006/nimg.2000.0733
- Schellekens W, Petridou N, Ramsey NF (2018). Detailed somatotopy in primary motor and somatosensory cortex revealed by Gaussian population receptive fields. *NeuroImage*, 179: pp. 337-347. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.06.062
- Schieber MH (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol*, 86(5): pp. 2125-2143. doi:10.1152/jn.2001.86.5.2125
- Schmidt S, Bathe-Peters R, Fleischmann R, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA (2015). Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. *Hum Brain Mapp*, 36(1): pp. 40-49. doi:10.1002/hbm.22611
- Schmidt S, Cichy RM, Kraft A, Brocke J, Irlbacher K, Brandt SA (2009). An initial transient-state and reliable measures of corticospinal excitability in TMS studies. *Clin Neurophysiol*, 120(5): pp. 987-993. doi:10.1016/j.clinph.2009.02.164
- Schmidt S, Fleischmann R, Bathe-Peters R, Irlbacher K, Brandt SA (2013). Evolution of premotor cortical excitability after cathodal inhibition of the primary motor cortex: A sham-controlled serial navigated TMS study. *PloS one*, 8(2): Art. e57425. doi:10.1371/journal.pone.0057425
- Schnitzler A, Salenius S, Salmelin R, Jousmaki V, Hari R (1997). Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. *NeuroImage*, 6(3): pp. 201-208. doi:10.1006/nimg.1997.0286
- Schoffelen JM, Oostenveld R, Fries P (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, 308(5718): pp. 111-113. doi:10.1126/science.1107027
- Selvanayagam VS, Riek S, Carroll TJ (2012). A systematic method to quantify the presence of cross-talk in stimulus-evoked EMG responses: Implications for TMS studies. *J Appl Physiol* (1985), 112(2): pp. 259-265. doi:10.1152/jappphysiol.00558.2011
- Shin HW, Kang SY, Hallett M, Sohn YH (2012). Reduced surround inhibition in musicians. *Exp Brain Res*, 219(3): pp. 403-408. doi:10.1007/s00221-012-3102-z

- Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, Rothwell JC (2009). How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex*, 45(9): pp. 1035-1042. doi:10.1016/j.cortex.2009.02.007
- Siebner HR & Ziemann U (2007). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (1st ed.). Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag.
- Sohn YH & Hallett M (2004). Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res*, 158(4): pp. 397-404. doi:10.1007/s00221-004-1909-y
- Sommer M, Classen J, Cohen LG, Hallett M (2001). Time course of determination of movement direction in the reaction time task in humans. *J Neurophysiol*, 86(3): pp. 1195-1201. doi:10.1152/jn.2001.86.3.1195
- Spiess A-N & Neumeyer N (2010). An evaluation of R2 as an inadequate measure for nonlinear models in pharmacological and biochemical research: A Monte Carlo approach. *BMC Pharmacol*, 10(6). doi:10.1186/1471-2210-10-6
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS (1995). Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol*, 73(1): pp. 373-386. doi:10.1152/jn.1995.73.1.373
- Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, Levin O, Swinnen SP (2006). Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res*, 168(1-2): pp. 157-164. doi:10.1007/s00221-005-0078-y
- Tarkka IM & Hallett M (1990). Cortical topography of premotor and motor potentials preceding self-paced, voluntary movement of dominant and non-dominant hands. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75(2): pp. 36-43. doi:10.1016/0013-4694(90)90150-i
- Tarkka IM & Hallett M (1991). Topography of scalp-recorded motor potentials in human finger movements. *J Clin Neurophysiol*, 8(3): pp. 331-341. doi:10.1097/00004691-199107010-00009
- Thakur PH, Bastian AJ, Hsiao SS (2008). Multidigit movement synergies of the human hand in an unconstrained haptic exploration task. *J Neurosci*, 28(6): pp. 1271-1281. doi:10.1523/JNEUROSCI.4512-07.2008

- Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL (1999). A model of the effect of MEP amplitude variation on the accuracy of TMS mapping. *Clin Neurophysiol*, 110(5): pp. 941-943. doi:10.1016/s1388-2457(98)00080-7
- Thirugnanasambandam N, Khera R, Wang H, Kukke SN, Hallett M (2015). Distinct interneuronal networks influence excitability of the surround during movement initiation. *J Neurophysiol*, 114(2): pp. 1102-1108. doi:10.1152/jn.00791.2014
- Ting LH & McKay JL (2007). Neuromechanics of muscle synergies for posture and movement. *Curr Opin Neurobiol*, 17(6): pp. 622-628. doi:10.1016/j.conb.2008.01.002
- Tomberg C (1995). Differential voluntary programming of fingers extensor commands revealed by non-invasive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett*, 185(1): pp. 41-43. doi:10.1016/0304-3940(94)11220-D
- Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M (1991). Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology*, 41(8): pp. 1276-1283. doi:10.1212/wnl.41.8.1276
- Toro C, Deuschl G, Thatcher R, Sato S, Kufta C, Hallett M (1994). Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ECoG and EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5): pp. 380-389. doi:10.1016/0168-5597(94)90126-0
- Umiltà MA, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, Rizzolatti G (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*, 31(1): pp. 155-165. doi:10.1016/s0896-6273(01)00337-3
- Ungerleider LG, Doyon J, Karni A (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*, 78(3): pp. 553-564. doi:10.1006/nlme.2002.4091
- Uy J, Ridding MC, Miles TS (2002). Stability of maps of human motor cortex made with transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*, 14(4): pp. 293-297. doi:10.1023/A:1015752711146
- van Duinen H & Gandevia SC (2011). Constraints for control of the human hand. *J Physiol*, 589(23): pp. 5583-5593. doi:10.1113/jphysiol.2011.217810
- Viviani P & Stucchi N (1992). Biological movements look uniform: Evidence of motor-perceptual interactions. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 18(3): pp. 603-623. doi:10.1037//0096-1523.18.3.603

- Vogt S, Di Rienzo F, Collet C, Collins A, Guillot A (2013). Multiple roles of motor imagery during action observation. *Front Hum Neurosci*, 7: Art. 807. doi:10.3389/fnhum.2013.00807
- Wannier TM, Maier MA, Hepp-Reymond MC (1991). Contrasting properties of monkey somatosensory and motor cortex neurons activated during the control of force in precision grip. *J Neurophysiol*, 65(3): pp. 572-589. doi:10.1152/jn.1991.65.3.572
- Wassermann EM (2002). Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol*, 113(7): pp. 1165-1171. doi:10.1016/s1388-2457(02)00144-x
- Weiss P (1941). Autonomous versus reflexogenous activity of the central nervous system. *Proc Am Philos Soc*, 84(1): pp. 53-64.
- Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993a). Topography of excitatory and inhibitory muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex. *Neurosci Lett*, 154(1-2): pp. 52-56. doi:10.1016/0304-3940(93)90169-1
- Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993b). Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci*, 118(2): pp. 134-144. doi:10.1016/0022-510x(93)90102-5
- Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1995). Comparison of the magnetically mapped corticomotor representation of a muscle at rest and during low-level voluntary contraction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97(5): pp. 246-250. doi:10.1016/0924-980x(95)80001-8
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 120(1): pp. 141-157. doi:10.1093/brain/120.1.141
- Yuste R, MacLean JN, Smith J, Lansner A (2005). The cortex as a central pattern generator. *Nat Rev Neurosci*, 6(6): pp. 477-483. doi:10.1038/nrn1686

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rouven Bathe-Peters, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kontextabhängige Repräsentation und Kontrolle einfacher Fingerbewegungen durch Umgebungsinhibition in Netzwerken des primären motorischen Kortex“ (englisch: *Context-dependent representation and control of simple finger movements through motor surround inhibition in the primary motor cortex*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

- Jooss A, Haberbosch L, Köhn A, Rönnefarth M, *Bathe-Peters R*, Kozarzewski L, Fleischmann R, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA (2019). Motor task-dependent dissociated effects of transcranial random noise stimulation in a finger-tapping task versus a go/no-go task on corticospinal excitability and task performance. *Front Neurosci*, 13: Art. 161. doi: 10.3389/fnins.2019.00161
- Rönnefarth M, *Bathe-Peters R*, Jooss A, Haberbosch L, Scholz M, Schmidt S, Brandt SA (2019). Force increase in a repetitive motor task inducing motor fatigue. *J Mot Behav*, 51(4): pp. 406 – 415. doi: 0.1080/00222895.2018.1495172
- Fleischmann R, Tränkner S, *Bathe-Peters R*, Rönnefarth M, Schmidt S, Schreiber SJ, Brandt SA (2019). Diagnostic performance and utility of quantitative EEG analyses in delirium: confirmatory results from a large retrospective case-control study. *Clin EEG Neurosci*, 50(2): pp. 111 – 120. doi: 10.1177/1550059418767584
- Bellmann B, Fiebach JB, Guttmann S, Lin T, Haeusler KG, *Bathe-Peters R*, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Landmesser U, Rillig A (2017). Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 243: pp. 239 – 243. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.102
- Schmidt S, *Bathe-Peters R*, Fleischmann R, Rönnefarth M, Scholz M, Brandt SA (2015). Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. *Hum Brain Mapp*, 36(1): pp. 40 – 49. doi: 10.1002/hbm.22611
- Schmidt S, Fleischmann R, *Bathe-Peters R*, Irlbacher K, Brandt SA (2013). Evolution of premotor cortical excitability after cathodal inhibition of the primary motor cortex: a sham-controlled serial navigated TMS study. *PLoS One*, 8(2): Art. e57425. doi: 10.1371/journal.pone.0057425

## **Danksagung**

Mit der vorliegenden Dissertation verfolgte ich den Anspruch, einen Beitrag zum Fortschritt in den eng verzahnten Disziplinen der kognitiven Neurowissenschaften und der klinischen Neurophysiologie des motorischen Systems des Menschen zu leisten. Ich berichte Originaldaten, die ich im Rahmen eines durch die Deutsche Forschungsgesellschaft geförderten Forschungsprojektes (Projektnummer BR1691/8-1) und als Teil der *Vision & Motor System Group* unter der Leitung von Prof. Dr. Stephan A. Brandt an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhoben habe. Ich danke herzlich Herrn Prof. Brandt, mir diese Arbeit ermöglicht zu haben, für deren Betreuung, die langjährige Unterstützung, wissenschaftliche Förderung und die Möglichkeit, meine Ideen und Vorhaben in der *Vision & Motor System Group* zu verwirklichen. Ebenso herzlich danke ich Dr. Sein Schmidt, dessen Projektideen und Impulse mich erstmals mit der Materie in Kontakt brachten und dessen vertrauensvolles, unermüdliches Mentoring meine Arbeit Früchte tragen ließ. Lieber Sein, danke für die Ideen zu den ersten Pilotversuchen dieser Studie und die zahlreichen Anregungen im weiteren Verlauf, die umfassende Unterstützung in der Entwicklung und Anwendung der Methodik und den Beistand bei Datenverarbeitung, Softwareentwicklung, statistischer Analyse und Präsentation der Ergebnisse. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle nicht allein für die inhaltliche Förderung, sondern auch für das Vertrauen, den persönlichen Rat, die konstruktive Kritik und die freundschaftliche Zusammenarbeit danke sagen.

In ganz besonders dankbarer Erinnerung trage ich die unzähligen Stunden und Momente, die meine Laborkolleginnen und -kollegen und ich innerhalb unserer Arbeitsgruppe geteilt haben, und ich denke mit viel Vergnügen und etwas Schwermut an unser gemeinsames Experimentieren, Entwickeln, Beraten und Auswerten zurück.

Den sicherlich wichtigsten Beitrag zu dieser Studie haben meine Probandinnen und Probanden geleistet, indem sie mit ihrem Vertrauen, ihrem Mut, ihrer Neugier und ihrer Kritik die Datenerhebung ermöglicht haben. Ihr seid großartig!

Diese Arbeit wäre schließlich nicht zustande gekommen, wenn mir meine Familie, Freunde und engsten Arbeitskollegen nicht kompromisslos mit ihrer Zuversicht, Gelassenheit, ihrem geduldigen Zuspruch, mit Trost und Anfeuern zur Seite gestanden hätten. Meinen herzlichsten Dank an Euch!