

Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

**FMRT-Untersuchungen zur visuomotorischen Integration von
Armbewegungen in der virtuellen Realität des Rehabilitation
Gaming Systems (RGS)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Juliane Schmidt
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.
Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Katrin Amunts

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Herrn **Prof. Dr. med. R. J. Seitz**, der mich als Doktorvater und Themengeber dieser Arbeit stets unterstützt hat und der für Fragen, Hilfestellungen und Probleme immer Zeit hatte. Dabei motivierte er das gesamte Team mit seinem Wissen, seiner Freude an der Forschung, seiner Zuversicht und seiner freundlichen und positiven Wertschätzung.

Frau **Dipl.-Psych. Dr. Denise Potthoff**, die als meine Betreuerin das Gelingen dieser Arbeit mit ihrem enormen Fachwissen, ihren konstruktiven und kritischen Ideen und Verbesserungsvorschlägen, ihrem großen Engagement und ihrer Ausdauer erst ermöglicht hat. Denise, danke für deine stets positive Blickweise, für deine Hilfestellungen und deine Unterstützung nicht nur während der Messungen, sondern auch bei der Auswertung der Daten und beim Schreiben dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch

dem gesamten **Team der Arbeitsgruppe „Funktionelles Neuroimaging“** für die freundschaftliche Zusammenarbeit. Insbesondere gilt mein Dank dem Medizophysiker **Sascha Brunheim** für die technische Unterstützung. Danken möchte ich auch Frau **Erika Rädisch**, die als Medizin-Technische-Assistentin geduldig die fMRT-Messungen mit uns durchführte. Allen **Probanden** dieser Studie danke ich für Ihre Spontanität und Geduld.

Ein ganz persönliches Dankeschön

richte ich an **meine Eltern**. Euch widme ich diese Arbeit.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

PROCHNOW, D., BERMUDEZ I BADIA, S., SCHMIDT, J., DUFF, A., BRUNHEIM, S., KLEISER, R., SEITZ, R. J. & VERSCHURE, P. F. 2013. A functional magnetic resonance imaging study of visuomotor processing in a virtual reality-based paradigm: Rehabilitation Gaming System. *Eur J Neurosci*, 37, 1441-7.

I. Zusammenfassung

Die Rehabilitation von motorischen Behinderungen in Folge eines Schlaganfalls ist von essentieller Bedeutung. Ein computerbasiertes Programm zur Neurorehabilitation motorischer Defizite in einer virtuellen Realität ist das *Rehabilitation Gaming System* (RGS). Durch funktionelle Magnetresonanztomographie- (fMRT)-Untersuchungen sollten die Hirnregionen identifiziert werden, die beim visuomotorisch koordinierten Ausführen, Beobachten und Vorstellen von zielgerichteten Armbewegungen in der virtuellen Realität des RGS aktiviert werden. In dieser als *Mixed Design* angelegten fMRT-Studie wurden die Hirnaktivierungsmuster von 18 gesunden Probanden identifiziert, die in der virtuellen Realität des RGS aktiv Bälle fingen, das Fangen passiv beobachteten und es sich aktiv vorstellten. Anhand gleichzeitig erhobener Verhaltensdaten ergab sich hypothesenkonform, dass das aktive Fangen unter Sichtkontrolle korrekter und schneller ausgeführt wurde als unter motorischer Vorstellung. Die mit der Software BrainVoyager™ QX statistisch und anatomisch ausgewerteten fMRT-Daten zeigten, dass aktives Fangen mit einem Anstieg der Hirnaktivierung im Gyrus frontalis superior, im Gyrus fusiformis, im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus einherging. Motorische Vorstellung führte zu frontalen, parietalen, temporalen, cingulären und zerebellären Aktivierungen. Der Gyrus frontalis superior, der Gyrus frontalis inferior, der Gyrus supramarginalis und die Area cingularis ventralis anterior waren beim motorischen Vorstellen aktiver als beim Ausführen und Beobachten. Passive Beobachtung des Fangens ergab bilaterale Aktivierungen in frontalen, temporalen, cingulären und parahippocampalen Regionen sowie im Cuneus, im Nucleus caudatus und im Cerebellum. Aus der Perspektive der ersten Person wurde im Vergleich zu Perspektive der dritten Person signifikant schneller gefangen, was den Einfluss der Perspektive auf das motorische System bestätigte. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass entsprechend der Arbeitshypothese für diese Studie sowohl die motorische Vorstellung als auch die korrespondierende Beobachtung des Fangens im RGS zu Aktivierungen in Regionen des humanen Spiegelneuronensystems führten. Dabei aktivierte das Fangen vermutlich aufgrund der kurzen Bewegungszeit und der relativ geringen Anzahl motorischer Ereignisse in diesem Paradigma keine primär motorischen Hirnareale, jedoch Areale der motorischen Planung, Intention und Kontrolle. Diese Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven für das visuomotorische Training in der motorischen Rehabilitation.

II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Anteriore Kommissur
ACC	Anterior cingulate cortex (Area cingularis anterior)
BA	Brodmann-Areal
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CMRO₂	Cerebral metabolic rate of oxygen consumption (zerebrale Sauerstoffmetabolisierungsrate)
df	Degrees of freedom (Freiheitsgrade)
EPI	Echo planar imaging
FID	Free induction decay (freier Induktionsabfall)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fMRI	Functional magnetic resonance imaging (funktionelle Magnetresonanztomographie)
GLM	General Linear Model (Generalisierte Lineare Modelle)
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
HRF	Hemodynamic response function (Hämodynamische Antwortfunktion)
IFG	Inferior frontal gyrus (Gyrus frontalis inferior)
IPL	Inferior parietal lobule (Lobus parietalis inferior)
ITI	Inter-Trial-Intervall
L	links
M	Mittelwert
M1	Primär motorischer Kortex
Md	Median
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden

Ncl.	Nucleus
PC	Posteriore Kommissur
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R	rechts
rCBF	regional Cerebral Blood Flow (regionaler zerebraler Blutfluss)
RGS	Rehabilitation Gaming System
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
s	Sekunden
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
SMA	Supplementary motor area (Supplementär-motorische Area)
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
T1	Längsrelaxationszeit
T2	Querrelaxationszeit
vgl.	vergleiche
vPM	Ventraler prämotorischer Kortex
VR	Virtuelle Realität
ZNS	Zentrales Nervensystem

III. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Schlaganfall	1
1.2	Neurorehabilitation und kortikale Plastizität	2
1.2.1	Neurorehabilitation mittels virtueller Realität.....	3
1.3	Das Rehabilitation Gaming System (RGS)	5
1.4	Ziele der Arbeit	7
1.4.1	Hypothesen	8
2	Theoretische Grundlagen	11
2.1	Neurophysiologische Grundlagen.....	11
2.1.1	Spiegelneuronensystem	11
2.1.1.1	Humanes Spiegelneuronensystem.....	11
2.1.1.2	Einfluss der Beobachtungsperspektive auf das Spiegelneuronensystem	12
2.1.2	Motorische Vorstellung (Motor Imagery)	13
2.2	Methodische Ansätze	15
2.2.1	Magnetresonanztomographie.....	15
2.2.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).....	17
2.2.2.1	BOLD-Effekt und hämodynamische Antwortfunktion.....	18
2.2.3	Studiendesigns in der funktionellen Magnetresonanztomographie.....	20
3	Material und Methoden	23
3.1	Probanden	23
3.1.1	Auswahlkriterien für die Teilnahme an der Studie.....	23
3.1.2	Vorbereitendes Training der Probanden am Computer	24
3.2	Experimentelles Design	25
3.3	Versuchsdurchführung.....	30
3.3.1	Einstellungen der Messung.....	30
3.3.2	Versuchsablauf	31

3.3.3	Technischer Versuchsaufbau	31
3.4	Auswertung der Versuchsdaten	33
3.4.1	Auslesen der Messwerte und Erstellen der Stimulationsprotokolle	33
3.4.2	Vorverarbeitung der anatomischen 3D-Bilder	33
3.4.2.1	Räumliche Normalisierung nach Talairach.....	33
3.4.3	Vorverarbeitung der funktionellen Daten (Preprocessing).....	34
3.4.3.1	Bewegungskorrektur (Realignment)	34
3.4.3.2	Ausgleich der Schicht-Scan-Zeiten (Slice scan time correction).....	34
3.4.3.3	Zeitliche Filterung (Temporal filtering).....	35
3.4.3.4	Räumliche Glättung (Spatial smoothing).....	35
3.4.3.5	Koregistrieren (Coregistration)	35
3.4.4	Erstellen der Generalisierten Linearen Modelle (GLMs).....	35
3.4.5	Dekonvolutions-Analyse (Deconvolution analysis).....	36
3.4.6	Region-Of-Interest Analysis (ROI)	36
3.4.7	Statistische Auswertung der Verhaltensdaten	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Verhaltensdaten	38
4.1.1	Korrektheit des Fangens	38
4.1.2	Reaktionszeiten in der Aktions- und Vorstellungsbedingung	39
4.1.3	Effekt der Beobachtungsperspektive auf die Reaktionszeiten	41
4.2	Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie.....	44
4.2.1	Aktive motorische Handlung.....	44
4.2.2	Beobachtungsbedingung.....	46
4.2.3	Motorische Vorstellung	48
4.3	Post-hoc-Analyse der aktivierten Hirnregionen	50
5	Diskussion	54
5.1	Limitationen der Studie	60
5.2	Problematik der realen klinischen Anwendung des RGS.....	62

5.3	Schlussfolgerungen.....	63
5.4	Ausblick.....	65
6	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	67
7	Anhang.....	73
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	73

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

Als unvermittelt einsetzende und per Definition länger als 24 Stunden bestehende fokale oder diffuse Störung zerebraler Funktionsabläufe, stellt der Schlaganfall ein ernst zu nehmendes globales Gesundheitsproblem dar (Langhorne et al., 2011). Er zählt zu den weltweit häufigsten Todesursachen und wird global betrachtet als Hauptursache von bleibender Behinderung angesehen (Donnan et al., 2008, Mukherjee & Patil, 2011). Seine klinischen Zeichen und Symptome können Korrelat einer subarachnoidalen oder intrazerebralen Blutung sowie eines zerebralen Infarktes sein (Thorvaldsen et al., 1997). Die Folgen reichen von spontanen oder durch Therapie reversiblen Störungen der neuronalen Funktionen bis hin zu schweren strukturellen Hirnschäden und einem Funktionsverlust des betroffenen Areals. Befunde legen nahe, dass das Ausmaß der Beeinträchtigung mit der Schwere der Hirnschädigung des betroffenen Areals kovariiert (Cho et al., 2012). Motorische, sensorische, kognitive und emotionale Defizite als Folge eines Schlaganfalls haben einen erheblichen negativen Effekt auf die soziale und berufliche Teilhabe betroffener Menschen (Seitz & Donnan, 2010).

Mit den weltweit steigenden Schlaganfallinzidenzen gehen auch ökonomische Belastungen einher. So entstehen weltweit bereits zwischen zwei bis vier Prozent der Gesundheitsausgaben durch Schlaganfälle, in Industrieländern deutlich mehr (Donnan et al., 2008). Aus diesen Gründen wird inzwischen von der globalen Last des Schlaganfalls (*the Global Burden of Stroke*) gesprochen (Tu, 2010, Mukherjee & Patil, 2011, Feigin et al., 2014). Im Zuge des zunehmenden Alterns der Bevölkerung wird die Inzidenz des Schlaganfalls weiter steigen, insbesondere in Entwicklungsländern und Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommensverhältnissen (Mukherjee & Patil, 2011, Krishnamurthi et al., 2013). Da die Mehrheit der Betroffenen die initiale Erkrankung durch verbesserte medizinische Interventionsmöglichkeiten wie die Thrombolyse, radiologische oder neurochirurgische Eingriffe überlebt, sind an die Akuttherapie anschließende Rehabilitationsmaßnahmen zur Verbesserung des klinischen Bildes zunehmend in den Fokus der Schlaganfallstherapie gerückt (Seitz & Donnan, 2010, Langhorne et al., 2011). So wird der Neurorehabilitation eine herausragende Rolle an der Schlaganfalltherapie zuteil.

1.2 Neurorehabilitation und kortikale Plastizität

Das adulte Gehirn besitzt die Fähigkeit zur lebenslangen zerebralen Reorganisation. Diese kortikale bzw. neuronale Plastizität ist die Fähigkeit neuronaler Netzwerke, sich in Funktion und Morphologie zu verändern (Bütefisch, 2004). Die kortikale Plastizität konnte sowohl anhand von neurophysiologischen und neuroanatomischen Tierexperimenten als auch durch nicht-invasive elektrophysiologische und bildgebende Studien beim Menschen nachgewiesen werden (Donoghue, 1995, Bütefisch, 2004, Seitz & Donnan, 2010).

Sie ermöglicht lebenslanges Erlernen motorischer Fähigkeiten (Hosp & Luft, 2011). Dafür ist das Ausmaß kortikaler Aktivierung beispielsweise durch den Gebrauch oder Nichtgebrauch einer Körperregion entscheidend. Evidenz für diese Fähigkeit des Gehirns zur zerebralen Reorganisation lieferten Studien an Amputationspatienten. So konnte gezeigt werden, dass eine Expansion von kortikalen motorischen Repräsentationen von intakten, erhaltenen Muskeln auf kortikale Repräsentationsareale von Muskeln des Amputationsgebietes möglich ist (Ojemann & Silbergeld, 1995, Schwenkreis et al., 2003). Da zerebrale Schädigung insbesondere nach einem Schlaganfall zu den Hauptursachen von Behinderung bei Erwachsenen zählt, ist die kortikale Plastizität auch für die zerebrale Reorganisation und Regeneration von Bedeutung (Ward, 2011). So kann sie im Falle einer Hirnschädigung dazu beitragen, dass gesunde Hirnareale, je nach Schwere der Hirnschädigung, die Funktion der geschädigten Hirnteile übernehmen. Durch diese Reorganisation des motorischen Systems können motorische Funktionen partiell oder sogar vollständig wiedererlangt werden (Bütefisch, 2004, Hosp & Luft, 2011). Dieser komplexe Regenerationsprozess wird höchstwahrscheinlich durch eine Kombination von spontanen Umbauprozessen und motorischen Lernvorgängen ermöglicht (Langhorne et al., 2011). Die zerebrale Reorganisation, beispielsweise im Infarktgebiet eines Ischämieareals und darüber hinaus, ist ein dynamischer Prozess und setzt direkt im Anschluss an das Schlaganfallereignis ein (Bütefisch et al., 2006). Während dieser zerebralen Umbildungsphase ist das Unterstützen des natürlichen Reorganisationsprozesses mithilfe therapeutischer, neurorehabilitativer Ansätze besonders wirksam (Hosp & Luft, 2011). Mit zahlreichen Neurorehabilitationstechniken wird versucht, die kortikale Plastizität und zerebrale Reorganisation nach einem Schlaganfall bestmöglich zu fördern (Cameirao et al., 2010, Cho et al., 2012). Wie effektiv dieser Ansatz ist und inwiefern das Wiedererlangen motorischer Funktionen nach einem Schlaganfall durch Neurorehabilitation gefördert wird, ist nicht vollständig geklärt. Je besser die Erkenntnisse zur zerebralen Reorganisation sind,

desto wirkungsvoller können diese in der klinischen Neurorehabilitation eingesetzt werden (Ward, 2011).

1.2.1 Neurorehabilitation mittels virtueller Realität

Insbesondere das Bewältigen von Alltagssituationen stellt für viele Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, eine Herausforderung dar. Häufig liegen nicht nur Einschränkungen der Motorik, sondern auch der Wahrnehmung und des Gedächtnisses zugrunde (Laver et al., 2011).

Ein neuartiger Ansatz in der Rehabilitation dieser Defizite ist der Einsatz virtueller Realitäten (Holden, 2005). Obwohl ursprünglich für die Unterhaltungsindustrie und nicht für die Schlaganfalltherapie entwickelt (Cho et al., 2012), sind virtuelle Realitäten zunehmend im klinischen und experimentellen Einsatz zu finden (Weiss & Katz, 2004) und haben in der therapeutischen Medizin folgende Hauptanwendungsgebiete: die Neurorehabilitation von kognitiven (Kim et al., 2010) und motorischen Defiziten (Holper et al., 2010, Cameirao et al., 2011, Cho et al., 2012) sowie die Therapie von Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems (Burdea, 2003).

Eine virtuelle Realität wird mit einem Computer als interaktive Simulation erschaffen. Dadurch soll ein möglichst reales Bild einer Umgebung generiert werden. Der Proband empfängt computergenerierte sensorische Informationen, meist visueller oder auditorischer Art, die vergleichbar mit Ereignissen und Objekten aus der realen Welt sind (Weiss et al., 2004). Ziel ist es, den Probanden in die simulierte Umgebung hineinzusetzen, in der er aktive Handlungen ausführen kann, die wiederum als motorische Antwort verarbeitet werden. Dazu ist es erforderlich mit der zugrundeliegenden Computersoft- und Hardware die Interaktion mit dem Probanden zu ermöglichen (Weiss & Katz, 2004, Holden, 2005). Ein entscheidender Vorzug der virtuellen Realitäten gegenüber herkömmlichen Therapieverfahren ist die Trias aus repetitiver Wiederholung, Rückmeldung über den Trainingserfolg und Motivation (Holden, 2005). Während in der konventionellen motorischen Rehabilitation das stetige, häufig monotone Wiederholen einer motorischen Aufgabe zum Therapieerfolg führt, werden die Probanden in der Sicherheit einer virtuellen Umgebung spielerisch dazu motiviert, aktiv zu lernen und Erfahrungen zu sammeln. Die Umgebung virtueller Realitäten ermöglicht es dem Patienten Bewegungen auszuführen, die in der realen Welt nicht bzw. nur unter unsicheren Umständen möglich wären (Laver et al., 2011). So wurde von Kim et al. (2010) ein Paradigma für Patienten mit visuellem Neglect

nach Schlaganfall entwickelt, mit dem das Verhalten im virtuellen Straßenverkehr mit Hilfe eines Avatars trainiert werden kann. Das Trainieren mittels virtueller Computersimulation wird von Patienten als neuartig und interessant wahrgenommen und bereitet Spaß. Dieser positive Einfluss auf die Patientenzufriedenheit wurde u.a. von Thornton et al. (2005) beschrieben. Virtuelle Realitäten zeichnen sich im Vergleich zu traditionellen Therapieverfahren durch ihre flexiblen Einsatzmöglichkeiten in der Rehabilitation aus. Sie ermöglichen es den Patienten, bereits in der Frühphase der Rehabilitation selbstständig verschiedene Alltagssituationen zu trainieren. Zu den entscheidenden Vorzügen der Rehabilitation mittels virtueller Realität zählt die Möglichkeit, das Trainingsparadigma an individuelle Behandlungsziele anzupassen (Cameirao et al., 2010). Der Trainingsprozess kann durch eine individuelle Präsentation der Stimuli auf den Patienten abgestimmt werden. So können das Schwierigkeitsniveau und die Komplexität der Aufgaben je nach Fortschritt gesteigert werden. Durch kontinuierliches Aufzeichnen der Trainingseinheiten wird eine Evaluation des Rehabilitationserfolgs möglich (Cameirao et al., 2009). Beim Patienten kann der objektiv messbare Rehabilitationserfolg die Motivation steigern (Weiss & Katz, 2004).

In Anbetracht der hohen Schlaganfallinzidenz ist der Kostenfaktor des Einsatzes virtueller Realitäten in der Neurorehabilitation nicht zu vernachlässigen. Noch im Jahr 2003 beschrieben Burdea et al. in ihrer Rezension, dass virtuelle Realitäten trotz sinkender Preise der technischen Ausrüstung und Software im klinischen Einsatz kaum etabliert waren (Burdea, 2003). Aktuell gibt es jedoch zunehmend Lösungen, mit denen eine individuelle und finanzierbare Rehabilitation mit virtueller Realität auch im häuslichen Bereich ermöglicht wird, beispielsweise mit dem im Internet verfügbaren Schlaganfallrehabilitationsprogramm von Bermudez und Cameirao (2012) oder dem Bewegungstherapieprogramm für die Nintendo Wii von Mouawad et al. (2011). Hinsichtlich des klinischen Ergebnisses ist in der Literatur keine eindeutige Überlegenheit der virtuellen gegenüber der konventioneller Rehabilitation belegt (Lucca, 2009, Laver et al., 2011, Lohse et al., 2014). So gibt es sowohl Studien, die eine Überlegenheit des virtuellen Trainings zeigen (Cameirao et al., 2010) als auch Studien, bei denen kein Vorteil der virtuellen im Vergleich zur konventionellen Schlaganfallrehabilitation gezeigt werden konnte (Yin et al., 2014). Folglich ergibt sich weiterer Untersuchungsbedarf (Lucca, 2009, Laver et al., 2011).

1.3 Das Rehabilitation Gaming System (RGS)

Ein interaktives Paradigma zur Neurorehabilitation von motorischen Defiziten nach einem Schlaganfall ist das *Rehabilitation Gaming System* (RGS) (Cameirao et al., 2007a). Basierend auf einer virtuellen Realität, wird das RGS zur Rehabilitation von motorischen Defiziten nach Schädigungen des zentralen Nervensystems eingesetzt (Cameirao et al., 2010). Die dem RGS zugrundeliegende Technologie ist eine Entwicklung der *Synthetic Perceptive, Emotive and Cognitive Systems group* (SPECs) der Universität Pompeu Fabra in Barcelona, Spanien (Verschure, 2016a, Verschure, 2016b). Im Fokus des Rehabilitationsparadigmas RGS steht die Therapie von Defiziten der oberen Extremität und Handfunktion (Cameirao et al., 2010). Das RGS ermöglicht ein an spezifische motorische Defizite angepasstes Training in der virtuellen Realität einer Computersimulation (Cameirao et al., 2007a). Dazu wird eine virtuelle Landschaft auf einem Monitor abgebildet, in der sich ein menschlicher Avatar befindet. Die Aufgabe des Nutzers ist es, mit dem virtuellen Arm des Avatars farbige Bälle zu fangen, die in unterschiedlicher Geschwindigkeit, in variablen Abständen und aus unterschiedlichen Richtungen kommend auf den Avatar zufliegen. Das aktive Fangen wird durch bewegungssensitive Handschuhe ermöglicht, mit denen Finger- und Armbewegungen des Nutzers aufgezeichnet und in die virtuelle Realität übersetzt werden. So kann der Patient die Arme des Avatars aus dem perspektivischen Betrachtungspunkt der ersten Person, der Ich-Perspektive, steuern (Cameirao et al., 2008). Die Therapiestrategie des RGS liegt in der virtuellen Repräsentation des eigenen Körpers durch den Avatar. So wird das aktive Ausführen von Armbewegungen mit der Beobachtung der entsprechenden Bewegungen kombiniert (vgl. Abb. 1). Zugrunde liegt die Annahme, dass dabei das humane Spiegelneuronensystem aktiviert und so die kortikale Reorganisation angeregt wird (Cameirao et al., 2007a). Eine Schlüsselkomponente des RGS ist das personalisierte, individuelle Training. Da der Trainingsfortschritt im RGS kontinuierlich überwacht und aufgezeichnet wird, kann das Szenario des RGS flexibel an spezifische Bedürfnisse, Fähigkeiten und Defizite des Patienten angepasst werden. So können das Schwierigkeitsniveau und die Komplexität der Aufgaben individuell gesteigert werden (Cameirao et al., 2009, Verschure, 2016a).

In klinischen Studien wurde der Trainingseffekt des RGS sowohl in der akuten (Cameirao et al., 2008, Cameirao et al., 2011) als auch in der chronischen Phase des Schlaganfalls (Cameirao et al., 2012) evaluiert. Durch das Training mit dem RGS war eine nachhaltig

verbesserte Handfunktion beim Ausführen von Alltagsaktivitäten zu verzeichnen (Cameirao et al., 2008), auch im Vergleich zur Kontrollgruppe, die lediglich konventionelle Rehabilitation erhielt (Cameirao et al., 2011). Von einer Übertragbarkeit des Rehabilitationserfolges aus der Virtualität des RGS in die Realität ist auszugehen (Cameirao et al., 2010). So wurden identische Evaluationsaufgaben von sechs Patienten im chronischen Stadium des Schlaganfalls in der virtuellen Realität und in der realen Welt in gleichem Maße absolviert (Cameirao et al., 2007a). Anhand von physiologischen Parametern wie der Herzfrequenz und der elektrodermalen Aktivität als Bioindikatoren für Stress und Erregung beim Training mit dem RGS konnten spezifische Effekte des RGS auf das autonome Nervensystem gezeigt werden und mithilfe dieses Biofeedbacks die Einstellungen des RGS und das Schwierigkeitsniveau optimal an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden (Cameirao et al., 2007b).



Abb. 1 Das Rehabilitation Gaming System (RGS)

Der Nutzer steuert mithilfe von bewegungssensitiven Handschuhen einen Avatar im virtuellen Szenario des RGS. Die Bewegungen werden mit einer auf dem Bildschirm befestigten Kamera aufgezeichnet. Abbildung mit freundlicher Genehmigung übernommen aus CAMEIRAO, M. S., BERMUDEZ, I. B. S., DUARTE OLLER, E. & VERSCHURE, P. F. 2009. The rehabilitation gaming system: a review. *Stud Health Technol Inform*, 145, 65-83, Fig. 1.

1.4 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit zur experimentellen Evaluation des RGS mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) entstand in einem Kooperationsprojekt mit der *Synthetic Perceptive, Emotive and Cognitive Systems group (SPECS)* der *Universitat Pompeu Fabra*, Barcelona, Spanien und der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland.

Das *Rehabilitation Gaming System (RGS)* wurde unter der Annahme entwickelt, dass die Intention eine Handlung auszuführen, das aktive Handeln und die entsprechende Handlungsbeobachtung die motorische Regeneration nach einem Schlaganfall fördern (Cameirao et al., 2010). Grundvoraussetzung für motorische Regenerationsfähigkeit ist die kortikale Plastizität. Diese zerebrale Regenerationskapazität ermöglicht es, geschädigte Hirnareale durch gesunde primäre und sekundäre motorische Hirnareale zu ersetzen oder zur Kompensation motorischer Defizite weitere Hirnnetzwerke auszubilden (Cameirao et al., 2009). Welche kortikalen Areale für das Verarbeiten von visuellen Informationen und das Übertragen der visuellen Eindrücke in motorische Handlungen zuständig sind, ist bisher wenig verstanden (Dohle et al., 2011). So können die neuronalen Mechanismen, die dem Rehabilitationserfolg des RGS zugrunde liegen, bisher nur vermutet werden.

Ziel dieser Studie war es, Erkenntnisse über die neuronalen Korrelate des RGS zu gewinnen. Unser Interesse lag insbesondere darin, diejenigen Hirnareale zu untersuchen, die bei der visuomotorischen Handkoordination in der virtuellen Realität des RGS aktiv sind. Dabei stützten wir unsere Überlegungen auf die Existenz eines neuronalen Netzwerkes zur Beobachtung, Vorstellung und Ausführung einer Handlung. Wir mutmaßten, dass insbesondere das humane Spiegelneuronensystem involviert ist.

Zielstellung war es, durch funktionelle Magnetresonanztomographie Erkenntnisse über diejenigen Hirnareale zu gewinnen, die beim Ausführen der Aufgaben in der virtuellen Realität des RGS aktiviert werden. Dazu wurde das Paradigma des RGS an die Anwendung in der fMRT adaptiert und das aktive Fangen durch Betätigung eines Tastschalters ermöglicht. Zudem wurde der Effekt von Bewegungsbeobachtung und

Bewegungsvorstellung im Paradigma des RGS mit besonderem Augenmerk auf das humane Spiegelneuronensystem untersucht.

1.4.1 Hypothesen

Vor dem Hintergrund der nachfolgenden theoretischen Grundlagen wurden folgende Hypothesen für diese Arbeit entwickelt.

1. ***Präzision des Fangens:*** *Der Ball wird beim aktiven Fangen unter Sichtkontrolle genauer gefangen als bei der aktiven motorischen Vorstellung des Fangens.*

Die Hypothese zur Genauigkeit des Fangens stützt sich auf Ausführungen von Hanakawa et al. (2003), in deren Studie Fingertippbewegungen im Vorstellungsmodus ungenauer ausgeführt wurden als im Bewegungsmodus.

2. ***Reaktionszeiten bei motorischer Handlung und motorischer Vorstellung:*** *Die Reaktionszeiten beim aktiven Fangen des Balls und beim aktiven Vorstellen des Ballfangens sind gleich.*

Davon ausgehend, dass motorische Vorstellung und motorische Ausführung einer Aufgabe ähnliche Netzwerke aktivieren, wird angenommen, dass die Reaktionszeiten identisch sind (Jeannerod, 1995, Sirigu et al., 1996, Raffin et al., 2012).

3. ***Einfluss der Betrachtungsperspektive auf die Reaktionszeit:*** *Das Fangen aus der Perspektive der ersten Person ist effektiver als das Fangen aus der Perspektive der dritten Person, was sich in einer kürzeren Reaktionszeit und einer geringeren Fehlerquote des Fangens aus der Perspektive der ersten Person widerspiegelt. Eine Erklärung dafür ist die visuell räumliche Ähnlichkeit von Avatar und Imitator, was die Integration von kinästhetischen Informationen vereinfacht.*

Jackson et al. (2006) zeigten, dass die Latenzzeit bis zur Bewegungsinitiation von einfachen Hand- und Fußbewegungen aus der Perspektive der ersten Person kürzer war als bei Imitation aus der Perspektive der dritten Person. Dabei war die Fehlerhäufigkeit beim Fangen aus der Perspektive der ersten Person geringer (Jackson et al., 2006).

4. **Aktive motorische Handlung:** *Das aktive Ausführen des Ballfangens vor dem Hintergrund der virtuellen Realität involviert das motorische System aus primär motorischem Kortex (M1), prämotorischem Kortex (PMC) und der supplementärmotorischen Area (SMA).*

Grundlage der Hypothese sind Ausführungen von Hanakawa et al. (2003). Sie fanden diese Hirnareale stärker an der motorischen Ausführung beteiligt als an der motorischen Vorstellung (Hanakawa et al., 2003).

5. **Passives Beobachten der Handlung:** *Das Beobachten des Ballfangens führt zu Hirnaktivierungen in Regionen des humanen Spiegelneuronensystems. Dazu zählen der Gyrus frontalis inferior, genauer bezeichnet das Broca-Areal (BA44), sowie der inferiore Parietallappen, der ventrale prämotorische Kortex, der Sulcus temporalis superior und der Sulcus intraparietalis.*

Diese Hypothese stützt sich auf Studien zum humanen Spiegelneuronensystem (Buccino et al., 2001, Rizzolatti & Craighero, 2004, Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008, Cattaneo & Rizzolatti, 2009, Sale & Franceschini, 2012). Beim Menschen existiert ein kortikales neuronales Netzwerk, das sowohl bei der Handlungsbeobachtung als auch bei der Handlungsausführung in Form eines Spiegelmechanismus aktiviert wird. Hauptanteile dieses humanen Spiegelneuronensystems befinden sich im Gyrus frontalis inferior (IFG) und im inferioren Parietallappen (IPL). Das Spiegelnetzwerk umfasst zudem den ventralen prämotorischen Kortex (vPMC) und temporale Hirnanteile wie das optische Interpretationszentrum im Sulcus temporalis superior (STS). Buccino et al. (2001) konnten nachweisen, dass die Beobachtung einer zielorientierten Bewegung zu somatotopisch organisierten Aktivierungen im prämotorischen Kortex und im Parietallappen führt. Aktivierungen für zielorientierte Handbewegungen liegen im Sulcus intraparietalis in der BA 40 (Buccino et al., 2001).

6. **Aktive motorische Vorstellung:** *Beim aktiven Vorstellen des Ballfangens wird ein Netzwerk von Hirnregionen aktiviert, das der motorischen Vorstellung (Motor Imagery) dient. Dazu gehören der Gyrus frontalis inferior, der posteriore parietale Kortex, die supplementär-motorische Area und okzipitale Areale.*

Es wird von der Existenz eines zerebralen Netzwerkes ausgegangen, das dem Erzeugen von motorischer Vorstellung (*Motor Imagery*) dient (Jeannerod & Frak, 1999). In der

Literatur wird ein Parallelismus zwischen motorischer Vorstellung und der aktiven Handlungsausführung beschrieben (Decety et al., 1994, Porro et al., 1996, Crammond, 1997, Sirigu & Duhamel, 2001). Demnach führt beides zu Aktivierungen in ähnlichen zerebralen Strukturen, insbesondere in Arealen, die der motorischen Kontrolle dienen. Dazu zählen u.a. der supplementärmotorische Kortex (SMA), das Zerebellum, der prämotorische Kortex, der superiore und inferiore Parietallappen, der somatosensorische und der primärmotorische Kortex sowie der cinguläre Kortex (Jeannerod & Frak, 1999, Hanakawa et al., 2003, Gaggioli et al., 2004, Raffin et al., 2012)

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Neurophysiologische Grundlagen

2.1.1 Spiegelneuronensystem

Spiegelneurone (*Mirror neurons*) sind Nervenzellen, die sowohl entladen, wenn eine bestimmte Handlung ausgeführt wird, als auch, wenn diese oder eine ähnliche Handlung bei einem anderen Individuum beobachtet wird (Sale & Franceschini, 2012).

Visuomotorische Spiegelneurone wurden erstmals in der Area F5 im prämotorischen Kortex von Affen entdeckt (Gallese et al., 1996). Sie sind aktiv, wenn der Affe eine bestimmte Handlung ausführt, und auch, wenn er eine ähnliche Handlung bei einem anderen Affen oder sogar bei einem Menschen beobachtet (Rizzolatti et al., 1996, Rizzolatti & Craighero, 2004, Sale & Franceschini, 2012).

2.1.1.1 Humanes Spiegelneuronensystem

Auch beim Menschen wird von der Existenz eines neuronalen Systems für einen sensomotorischen Spiegelneuronmechanismus ausgegangen (Rizzolatti & Craighero, 2004, Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008, Cattaneo & Rizzolatti, 2009, Mukamel et al., 2010). Das humane Spiegelneuronensystem ist unter anderem dann aktiv, wenn motorische Fähigkeiten erlernt werden (Cattaneo & Rizzolatti, 2009). Dieser Lernprozess kann auf verschiedenen Wegen erzielt werden: durch die Handlungsausführung im Sinne des konventionellen Lernens, durch Beobachtung und Imitation einer Bewegung, gleich dem Lernen durch Beobachtung, (Cattaneo & Rizzolatti, 2009) oder allein durch motorische Vorstellung (Rizzolatti & Craighero, 2004, Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008, Sale & Franceschini, 2012).

Im Rahmen der Bewegungsbeobachtung wird von einer funktionellen Homologie zwischen der Area F5 des Affen und dem menschlichen Broca-Areal, dem sich im Bereich der Brodmann-Areale (BA) 44 und 45 befindlichen humanen Sprachzentrum, ausgegangen (Gallese et al., 1996). Eine mögliche Erklärung für die Broca-Areal-Aktivierung während der Handlungsbeobachtung lieferten Buccino et al. (2001). Sie mutmaßten, dass diese beobachtungsassoziierten Aktivierungen im Broca-Areal von einer innerlichen Verbalisierung der beobachteten Handlung herrühren könnten. Sie gingen davon aus, dass

die Spiegelneurone in einem zusammenhängenden System mit Zuständigkeit für die Handlungsbeobachtung und Handlungsausführung verbunden sind, und konnten zeigen, dass bei der Handlungsbeobachtung die gleichen neuronalen Strukturen aktiviert werden, die auch bei der tatsächlichen Ausführung der beobachteten Handlung aktiv sind (Buccino et al., 2001, Sale & Franceschini, 2012). Diese aktivierten Strukturen bilden ein Netzwerk aus okzipitalen, temporalen, parietalen und visuellen Arealen (Rizzolatti & Craighero, 2004). Die Regionen, die den Kern des humanen Spiegelneuronensystems bilden, sind der kaudale Teil des Gyrus frontalis inferior (IFG), der rostrale Teil des inferioren Parietallappens sowie der ventrale Prämotorische Kortex (Rizzolatti & Craighero, 2004, Sale & Franceschini, 2012). Es wird angenommen, dass die Hauptfunktion dieser parietofrontalen Spiegelneurone darin besteht, motorische Handlungen, die von anderen automatisiert ausgeführt werden, nachzuvollziehen und die Intention der beobachteten Handlung zu verstehen (Cattaneo & Rizzolatti, 2009, Sale & Franceschini, 2012).

Buccino et al. (2001) differenzierten zwischen der Beobachtung von objektbezogenen und nicht-objektbezogenen Handlungen, die beide somatotopisch organisierte Aktivierungen im prämotorischen Kortex zur Folge hatten, vergleichbar denen im somatotopischen Homunkulus des Motorkortex (M1) bei der Bewegungsausführung. Im Fall, dass ein Objekt das Handlungsziel der beobachteten Bewegung war, führte die Bewegungsobservation zusätzlich zu somatotopisch angeordneten Aktivierungen im posterioren Parietallappen. Dabei lagen die Aktivierungen bei der Beobachtung von Handbewegungen im posterioren Bereich des Brodmann-Areals 40 im Sulcus intraparietalis (Buccino et al., 2001). Jackson et al. (2006) postulierten die Existenz dieses motorischen Resonanzmechanismus im prämotorischen Kortex und im posterioren Parietalkortex, wenn Menschen zielorientierte Handlungen beobachten, die von anderen ausgeführt werden oder wenn das Ziel der Handlung ersichtlich ist.

2.1.1.2 Einfluss der Beobachtungsperspektive auf das Spiegelneuronensystem

Die Hirnaktivität während der Handlungsbeobachtung wird vom Blickwinkel des Beobachters beeinflusst (Kobashi et al., 2012). Inwiefern sich eine Veränderung der visuellen Perspektive auf das humane Spiegelneuronensystem auswirkt, ist nicht hinreichend geklärt (Jackson et al., 2006). In der Literatur sind Spiegelneurone hauptsächlich aus der Perspektive der dritten Person (*third-person perspective*) beschrieben (Cameirao et al., 2010). In dieser Perspektive der dritten Person betrachtet der

Beobachter ein eigenständiges Objekt, beispielsweise aus der Verfolger- oder Vogelperspektive. Dagegen sind der Beobachter und das beobachtete Objekt in der Perspektive der ersten Person (*first-person perspective*), auch Ich-Perspektive oder Egoperspektive genannt, anatomisch kongruent. So kann das Objekt mit dem eigenen Körper identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass das Beobachten (Maeda et al., 2002), das Ausführen (Jackson et al., 2006) und das Vorstellen (Lorey et al., 2009) von Armbewegungen vom Blickwinkel der ersten Person aus betrachtet stärkere neuronale Aktivierungen hervorruft als aus der Perspektive der dritten Person (Kobashi et al., 2012). Es scheint einfacher zu sein sich die Armbewegung eines virtuellen Arms vorzustellen, wenn dieser durch die Perspektive der ersten Person als eigen angenommen werden kann (Ehrsson et al., 2004, Kobashi et al., 2012). Watanabe et al. untersuchten die neuronalen Aktivierungen bei der Bewegungsimitation in Abhängigkeit von der Perspektive und beschrieben folgendes Ergebnis: die Perspektive der ersten Person kann das Imitieren und motorische Lernen vereinfachen (Watanabe et al., 2011). Cameirao et al. mutmaßten, dass die Beobachtung der Armbewegungen im RGS aus der Perspektive der ersten Person effektiver sei. Sie begründeten ihre Vermutung mit der Annahme, dass die erste Person der perspektivische Betrachtungspunkt ist, dem das Spiegelneuronensystem häufiger ausgesetzt ist (Cameirao et al., 2010).

Aussagen zum Einfluss der Perspektive auf motorische Reaktionszeiten lieferte eine Studie von Jackson et al. (2006), in der Probanden Videos von einfachen Hand- und Fußbewegungen sahen, die sie entweder passiv beobachten oder aktiv imitieren sollten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen Unterschied der Reaktionszeiten der Bewegungsimitation in Abhängigkeit von der Perspektive. Aus der Analyse der behavioralen Daten ergab sich, dass die Latenzzeit bis zur Bewegungsinitiation aus der Perspektive der ersten Person kürzer war. Die Probanden machten bei der Imitation aus der Ich-Perspektive weniger Fehler. Zudem zeigten sich bei der Bewegungsimitation aus der Perspektive der ersten Person stärkere Hirnaktivierungen im sensomotorischen Kortex im Vergleich zur Perspektive der dritten Person (Jackson et al., 2006).

2.1.2 Motorische Vorstellung (Motor Imagery)

Die motorische Vorstellung (*Motor Imagery*) ist die mentale Probe einer motorischen Handlung. Sie führt zur unterbewussten Aktivierung des motorischen Systems und geht jedoch nicht mit sichtbaren Muskelaktivierungen einher (Porro et al., 1996, Gaggioli et al.,

2004). In Abhängigkeit von der Perspektive der mentalen Vorstellung einer motorischen Handlung werden zwei Arten der Vorstellung von Motorik unterschieden: die motorische Vorstellung (*Motor Imagery*) und die visuelle Vorstellung (*Visual Imagery*), die voneinander abzugrenzen sind (Gaggioli et al., 2004, Mulder, 2007). Während sich die Probanden bei der motorischen Vorstellung von Handlungen aus der Perspektive der ersten Person selbst an der Handlung beteiligt sehen, überwiegt bei der visuellen Handlungsvorstellung aus der Perspektive der dritten Person das rein visuelle Verarbeiten der Handlung (Porro et al., 1996, Sirigu & Duhamel, 2001). Jackson et al. (2001) gehen davon aus, dass die motorische Vorstellung einen größeren Effekt auf die Bewegungskontrolle hat als die reine visuelle Vorstellung.

Es wird angenommen, dass ein zerebrales Netzwerk zur Erzeugung motorischer Vorstellung existiert (Jeannerod & Frak, 1999). Demnach kommt es beim Vorstellen einer Bewegung und bei der tatsächlichen Ausführung dieser zur Aktivierung überlappender Hirnnetzwerke (Decety et al., 1994, Decety & Jeannerod, 1995, Jeannerod, 1995, Porro et al., 1996, Sirigu & Duhamel, 2001). So konnte gezeigt werden, dass bei der motorischen Vorstellung Teile des Motorik-ausführenden Systems aktiv sind. Dazu zählen die supplementär motorische Area (SMA), der prämotorische und primär motorische Kortex, der parietale Kortex und das Zerebellum (Jeannerod & Frak, 1999, Hanakawa et al., 2003, Gaggioli et al., 2004). Ebenso scheint die motorische Vorstellung Areale, die der motorischen Kontrolle dienen, zu aktivieren (Crammond, 1997). Die Rolle des primär motorischen Kortex (M1) an motorischer Vorstellung ist nicht endgültig geklärt. Porro et al. (1996) fanden Anhaltspunkte dafür, dass es bei motorischer Vorstellung zu einem Aktivitätsanstieg im primär motorischen Kortex kommt. Dagegen sprechen Erkenntnisse von Deiber et al. (1998), Binkofski et al. (2000) und Dechent et al. (2004), die keinen Effekt von motorischer Vorstellung auf die M1-Aktivierung zeigen konnten. In denjenigen Studien, in denen M1-Aktivität unter *Motor Imagery* zu finden war, war der prämotorische Kortex während der Vorstellung einer Bewegung weniger aktiv als bei der Ausführung derselben (Porro et al., 1996, Dechent et al., 2004, Raffin et al., 2012).

Mithilfe des kortikalen Netzwerkes zur Erzeugung von *Motor Imagery* kann eine unmittelbar folgende motorische Handlung mental vorbereitet werden, was der Bewegungsplanung und dem motorischen Lernen dient (Georgopoulos, 2000). Anhand dieser Erkenntnisse über den engen Zusammenhang der Hirnnetzwerke, die beim Vorstellen und Ausführen von Bewegungen involviert sind, kann man davon ausgehen, dass das mentale Training von Bewegungen und Handlungsabläufen förderlich ist, neue

motorische Fertigkeiten zu erlernen und zu trainieren. Klinisch und experimentell konnte nachgewiesen werden, dass motorisches Vorstellen einer Bewegung zu einer Verbesserung der tatsächlichen Bewegungsausführung beiträgt (Gentili et al., 2010). So kommt die motorische Vorstellung im Sport und in der Musik als Übungsmethode zum Einsatz (Lotze et al., 2003, Guillot et al., 2013). Das mentale Aktivieren des motorischen Systems dient nicht nur dem motorischen Lernen und Wiedererlernen, sondern kann einen positiven Einfluss auf motorische Funktionsverbesserung nach einer Hirnschädigung haben. Diese Erkenntnisse finden in der Neurorehabilitation in Form von mentalem motorischen Training Anwendung (Gaggioli et al., 2004).

2.2 Methodische Ansätze

2.2.1 Magnetresonanztomographie

Der folgende Abschnitt erklärt die grundlegenden Mechanismen der Magnetresonanztomographie und bezieht sich in wesentlichen Teilen auf Publikationen von Siedentopf (2006), Uhlenrock und Forsting (2007), Jansen et al. (2008) und Schneider und Fink (2013).

Die Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, dem das physikalische Phänomen der Kernspinresonanz zugrunde liegt.

Atomkerne mit ungerader Protonenanzahl haben eine spontane Eigenrotation um ihre Achse, den sogenannten Kernspin. Der Wasserstoff im menschlichen Körper besteht aus einem Proton im Atomkern. Durch den Eigendrehimpuls (Spin) des positiv geladenen Protons entsteht ein magnetisches Feld in der Umgebung des Wasserstoffkerns, das magnetische Moment. Die magnetischen Momente der Protonen sind in Ruhe, d.h. ohne Einwirken eines äußeren Magnetfeldes, zufällig ausgerichtet und kompensieren sich gegenseitig (Schneider & Fink, 2013). Werden die Protonen des Wasserstoffs einem statischen äußeren Magnetfeld ausgesetzt, richtet sich die Mehrzahl der Protonen parallel, ein geringerer Protonenanteil antiparallel zur Feldachse des äußeren magnetischen Feldes aus (Schneider & Fink, 2013). Zusätzlich zu dieser Längsmagnetisierung werden die Protonen durch das statische äußere Magnetfeld zu einer kreisenden Präzisionsbewegung angeregt. Diese Rotation des Protons um die Achse des äußeren Magnetfeldes wird als Präzision, die Frequenz der Kreiselbewegung als Larmor-Frequenz bezeichnet. Die

Larmor-Frequenz hängt neben kernspezifischen Faktoren von der örtlichen Feldstärke des angelegten Magnetfeldes ab (Jansen et al., 2008). Da die Wasserstoffkerne asynchron präzidieren, heben sich die magnetischen Momente gegenseitig auf, sodass die Längsmagnetisierung (Longitudinalmagnetisierung) maximal, die Quermagnetisierung (Transversalmagnetisierung) gleich Null ist. Nach Anlegen eines zusätzlichen hochfrequenten Magnetfeldes wird die Längsmagnetisierung in Querrichtung gedreht. Dazu wird Energie in Form eines hochfrequenten elektromagnetischen Impulses (Hochfrequenzpuls, HF-Puls) mit einer zur Larmor-Frequenz identischen Resonanz eingestrahlt. So werden die magnetischen Momente abhängig von Dauer und Stärke des HF-Pulses angeregt und um 90° transversal in die höherenergetische antiparallele Lage „geflipt“. Die Wasserstoffkerne präzidieren synchron. Dieser als Quermagnetisierung bezeichnete Vorgang induziert eine elektrische Spannung, das MR-Signal. Der Winkel der Auslenkung im Bezug zur Hauptfeldachse (Flipwinkel) wird durch Umfang und Dauer der Energieübertragung bestimmt (Jansen et al., 2008). Direkt nach der Anregung durch HF-Einstrahlung setzt der Relaxationsvorgang ein, bei dem die Protonen vom angeregten Zustand in den Grundzustand zurückkehren. Während der Relaxation nimmt die Längsmagnetisierung bis hin zum Ausgangswert zu, die Quermagnetisierung ab. Diese gleichzeitig ablaufenden Relaxationsmechanismen werden als Längsrelaxation (longitudinale Relaxation) und Querrelaxation (transversale Relaxation) bezeichnet (Jansen et al., 2008). Bei der Längsrelaxation (Spin-Gitter-Relaxation) kehren die Protonen von der antiparallelen in die parallele Lage zurück, die Längsmagnetisierung baut sich exponentiell mit der Zeitkonstanten T_1 auf. Die Zeit, in der 63 % der energetisch günstigen Längsmagnetisierung wieder erreicht sind, wird als T_1 -Relaxationszeit bezeichnet. Zeitgleich kommt es zur Dephasierung der synchronisierten Präzision der Protonen in die Asynchronie, die Quermagnetisierung nimmt ab. Dieser Zerfall der Präzision wird als Querrelaxation (Spin-Spin-Relaxation) bezeichnet. Es wird zwischen der gewebeabhängigen T_2 -Relaxationszeit und der auf Magnetfeldinhomogenitäten beruhenden T_2^* -Relaxationszeit differenziert. Da die T_2 -Relaxationszeit in der Regel von der kürzeren T_2^* -Relaxationszeit überlagert wird, findet vornehmlich die T_2^* -Relaxationszeit Anwendung, insbesondere in der funktionellen Magnetresonanztomographie. Während der Querrelaxation wird die zuvor zugeführte Energie als HF-Signal mit der Larmor-Frequenz abgestrahlt. Dieser Signalabfall wird als freier Induktionsabfall FID (*free induction decay*) bezeichnet und kann mit Hilfe einer Antenne oder Empfängerspule detektiert und lokalisiert werden. Dabei kennzeichnet die

Zeitkonstante $T2^*$ die Zeit, bei der die Quermagnetisierung auf 37 % ihres Maximums abgenommen hat. Da die $T1$ - und die $T2$ -Relaxationszeit gewebespezifische Größen sind, wird durch die verschiedenen Relaxationszeiten unterschiedlicher Gewebe das Entstehen des Bildkontrastes möglich.

Die Zeit zwischen zwei Anregungen ist die Repetitionszeit (TR). Als Echozeit (TE) wird die Zeit vom Beginn der Anregung bis zum Empfang des Echosignals bezeichnet (Uhlenbrock & Forsting, 2007). Durch Variation dieser Messparameter können Gewebekontraste dargestellt werden. $T1$ -gewichtete Kontraste lassen sich durch eine kurze Repetitionszeit (TR) erzielen. Durch Variation der Echozeit (TE) wird der $T2$ -gewichtete Kontrast verändert. In $T1$ -gewichteten Aufnahmen erscheint Gewebe mit einer kurzen $T1$ -Zeit (fettreiches Gewebe) hell, Wasser erscheint aufgrund seiner langen $T1$ -Zeit dunkel. In $T2$ -gewichteten Bildern stellt sich Gewebe mit langer $T2$ -Zeit (Flüssigkeiten) hell dar, Gewebe mit kurzer $T2$ -Zeit erscheint dunkel (Abschnitt in inhaltlichen Auszügen übernommen aus Siedentopf, 2006, Uhlenbrock & Forsting, 2007, Jansen et al., 2008, Schneider & Fink, 2013).

2.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein etabliertes nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Hirnaktivitätszuständen. Die fMRT ermöglicht es, funktionelle Repräsentationen von Hirnfunktionen und Funktionsabläufen wie Bewegung, Kognition, Wahrnehmung und Emotion darzustellen (Carey & Seitz, 2007). Vorteil der fMRT im Vergleich zu invasiven funktionsbildgebenden Verfahren wie Positronen-Emission-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) ist die bessere zeitliche und räumliche Auflösung. Die fMRT hat keinerlei schädigende Nebenwirkungen für den menschlichen Organismus und ist deshalb vorbehaltlos einsetzbar. Neben dem klinischen Einsatz findet die fMRT Anwendung in der Hirnforschung.

Unter der Prämisse, dass Nervenzellaktivität aufgrund des erhöhten Energiebedarfs aktivierter Nervenzellen über neurovaskuläre Regulationsmechanismen mit einer Erhöhung der lokalen Hirndurchblutung einhergeht, wird bei der fMRT die Änderung der lokalen Hirndurchblutung (regional cerebral blood flow, kurz rCBF) als Reaktion auf einen gezielten Stimulus gemessen (Jansen et al., 2008).

Dafür macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin zunutze. Desoxyhämoglobin hat aufgrund der ungepaarten Elektronen in der Häm-Gruppe paramagnetische Eigenschaften und führt zu Änderungen der magnetischen Suszeptibilität im Vergleich zu seiner Umgebung. Es erzeugt in den Blutgefäßen und in deren Umgebung kleine lokale Magnetfeldinhomogenitäten (Buxton et al., 2004). Wird Hämoglobin mit Sauerstoff angereichert, geht das Eisenzentrum mit vier Sauerstoffmolekülen eine kovalente Bindung ein, sodass alle freien Elektronenpaare am Eisen gepaart werden. Die Häm-Gruppe des oxygenierten Hämoglobins wird diamagnetisch. Aktivierte Neurone haben während der Depolarisation einen erhöhten Stoffwechsel (Metabolisierung), was mit einer Erhöhung ihres Sauerstoffbedarfs einhergeht. Erfasst wird der Sauerstoffverbrauch als kortikale Metabolisierungsrate von Sauerstoff ($CMRO_2$). Der Mehrbedarf an Sauerstoff führt zur Steigerung des lokalen zerebralen Blutflusses (neurovaskuläre Kopplung). Im venösen Teil des Kapillarbettes führt die erhöhte zerebrale Perfusion kurzzeitig zu einem überschießenden Angebot von diamagnetischem, oxygeniertem Hämoglobin, wodurch desoxygeniertes, paramagnetisches Hämoglobin ausgewaschen wird (Siedentopf, 2006). Die Veränderung des Verhältnisses zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut führt zu Veränderungen der magnetischen Feldinhomogenität, was in der fMRT als Veränderung der $T2^*$ -Relaxationszeit erfasst werden kann. Paramagnetisches desoxygeniertes Hämoglobin hat durch die Reduktion der $T2^*$ -Relaxationszeit einen lokalen Signalabfall zur Folge und fungiert so als endogenes Kontrastmittel. Diamagnetisches Oxyhämoglobin führt nicht zu einer Veränderung des Bildsignals. In aktiviertem Hirngewebe kommt es so durch das vorübergehende Überwiegen von oxygeniertem Hämoglobin zu einem äußerst geringen Signalanstieg von 1-15 %, abhängig von der Art der Stimulation und der Magnetfeldstärke (Jansen et al., 2008). Dieser sog. BOLD-Effekt (*Blood Oxygenation Level Dependent*) ist aufgrund der hämodynamischen Veränderungen ein indirekter Indikator für neuronale Aktivität (Kornak et al., 2011).

2.2.2.1 BOLD-Effekt und hämodynamische Antwortfunktion

Der Begriff BOLD-Effekt (*Blood Oxygenation Level Dependent*) wurde von Ogawa et al. (1990) geprägt. Ein Anstieg der Konzentration von Oxyhämoglobin bewirkt einen Anstieg des BOLD-Signals (Kornak et al., 2011). So kann der BOLD-Effekt dazu genutzt werden die zerebrale Blutoxygenierung nichtinvasiv zu messen (Ogawa et al., 1990). Der BOLD-

Effekt erfasst keine direkte neuronale Aktivität, sondern detektiert Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF), des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO₂) und des zerebralen Blutvolumens (CBV). Er zeigt ausschließlich relative Signalveränderungen und ist somit nur indirekter Indikator neuronaler Aktivität (Buxton et al., 2004).

Der BOLD-Effekt ist durch die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) (vgl. Abb. 2) grafisch darzustellen (Schneider & Fink, 2013). Diese hat eine typische Verlaufsform (Siedentopf, 2006): Im Anschluss an eine Stimulation kommt es in der Regel zu einem kurzzeitigen Signalabfall (*initial dip*), der wahrscheinlich auf eine Sauerstoffabnahme durch verstärkt einsetzenden Metabolismus zurückzuführen ist. Mit einer Latenz von einer bis zwei Sekunden nach neuronaler Aktivität kommt es zum Signalanstieg durch die vermehrte zerebrale Durchblutung. Die BOLD-Kurve erreicht nach ca. sechs Sekunden das Maximum des Signalanstiegs (*overshoot*). Das Maximum der BOLD-Antwort ist der Zeitpunkt, der als Antwort auf einen Stimulus erfasst wird. Im Anschluss kommt es zu einem Signalabfall mit einer Dauer von bis zu 30 s, der in der Regel unter das Ausgangsniveau (*post-stimulus undershoot*) fällt und bis zur Ausgangssignalintensität ansteigt (Siedentopf, 2006).

Bei fMRT-Messungen muss der zeitliche Verlauf der BOLD-Antwort berücksichtigt werden. Es gilt zu beachten, dass die hämodynamische Antwort mit einer Latenz zum Stimulus auftritt und die Signalantwort ebenfalls mit einer Verzögerung erfasst werden sollte. Dazu ist es notwendig ein Paradigma zu verwenden, mit dem die zu untersuchende zerebrale Reaktion stimuliert werden kann. Das kann beispielsweise durch Demonstration von visuellen, akustischen oder motorischen Reizen erfolgen. Das Paradigma sollte dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort sowohl in der Stimulus-Präsentation als auch in der Antwort-Detektion angepasst sein. Bei schneller Abfolge der Stimuli können sich einzelne BOLD-Antworten aufsummieren. Deshalb muss die Frequenz der Stimulus-Präsentation so gewählt werden, dass der nächste Stimulus erst dann präsentiert wird, wenn die Signaländerung der vorangegangenen Aktivierung abgeklungen ist.

Zeitlicher Verlauf der BOLD-Antwort

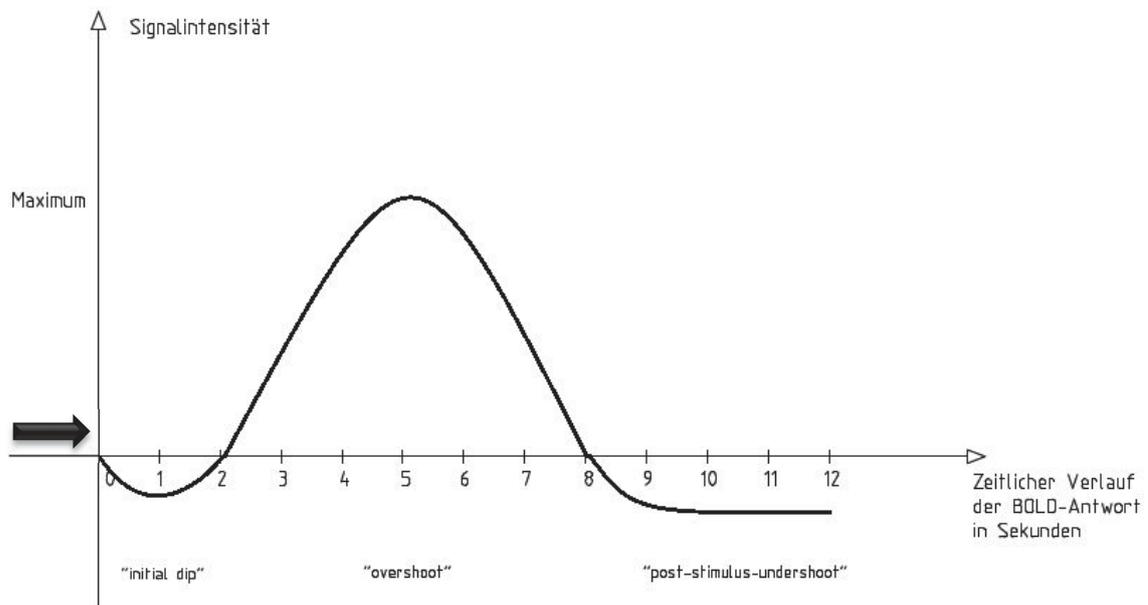


Abb. 2 Zeitlicher Verlauf einer BOLD-Antwort

Nach einem Stimulus (schwarzer Pfeil) zum Zeitpunkt Null kommt es zunächst zu einem zwei Sekunden andauernden Signalabfall, dem *initial dip*. Danach steigt die BOLD-Antwort-Kurve an. Das Maximum wird zwischen vier und sechs Sekunden nach dem Stimulus erreicht, was als *overshoot* bezeichnet wird. Etwa acht Sekunden nach dem Stimulus fällt die BOLD-Antwort-Kurve als sogenannter *post-stimulus-undershoot* erneut unter das Ausgangsniveau ab (Abbildung modifiziert nach Siedentopf, 2006, Kornak et al., 2011, Schneider & Fink, 2013).

2.2.3 Studiendesigns in der funktionellen Magnetresonanztomographie

In kognitiven experimentellen fMRT-Studien kommen vornehmlich drei Arten von experimentellen Designs zur Anwendung. Das Blockdesign (*Block Design*) und das ereignisbezogene Design (*Event-related Design*) (Chee et al., 2003) sowie die Kombination beider Studiendesigns als sogenanntes gemischtes Studiendesigns (*Mixed Design*) (Petersen & Dubis, 2012).

Beim Blockdesign werden Stimuli in zwei oder mehr Konditionen in Form von alternierenden Blöcken präsentiert (Amaro & Barker, 2006). Blockdesigns haben sich insbesondere in Studien etabliert, deren primäres Ziel es ist, eine generelle Hirnaktivität nachzuweisen (Liu, 2004). Trotz ihrer hohen statistischen Power und hohen Sensitivität besteht ihre Schwäche in der fehlenden Darstellung des zeitlichen Verlaufs der hämodynamischen Antwort (*estimation efficiency*) (Friston et al., 1999, Liu, 2004, Schneider & Fink, 2013). Beim Blockdesign werden die Stimuli in festen Zeitintervallen und unabhängig von der Reaktion auf die Stimuli präsentiert. Da jeder Block eine Einheit

bildet, gehören alle Stimuli nur zu einer Bedingung (Schneider & Fink, 2013). Nachteil der Blockdesigns ist die Erwartungsbildung und Habituation an die Stimuli (Schneider & Fink, 2013), die auch die Gefahr der Vermengung mit anderen (auch mit versuchsirrelevanten) kognitiven Prozessen birgt.

Das ereignisbezogene Versuchsdesign (*Event-related Design*) in der fMRT ist neben dem Blockdesign ein gängiges experimentelles Verfahren, um die neuronale Aktivität, die ein bestimmter Stimulus oder eine Handlung erzeugt, als hämodynamische Antwort zu erfassen (Buckner, 1998, Josephs & Henson, 1999). Das typische ereignisbezogene Versuchsdesign beinhaltet eine Abfolge mehrerer experimenteller Versuche, die sogenannten *Trials*. Jedes *Trial* enthält eine bestimmte Anzahl von Ereignissen, die als Stimuli oder *Events* bezeichnet werden. Diese *Events* können zum einen im experimentellen Versuchsaufbau definiert sein, beispielsweise durch die Präsentation eines Bildes. Zum anderen können sie durch den Probanden selbst erzeugt werden und damit in Dauer und Zeitpunkt differieren, so beispielsweise im Rahmen von visuellen und motorischen Aufgaben (Josephs & Henson, 1999, Chee et al., 2003). Im Unterschied zum Blockdesign wird beim ereignisbezogenen Design eine Stimulus-Präsentation ermöglicht, deren Sequenz variabel gestaltet werden kann (Josephs & Henson, 1999). Die Stimuli werden in unterschiedlicher Reihenfolge randomisiert oder pseudorandomisiert präsentiert (Buckner, 1998). Zeitintervalle zwischen den einzelnen Stimuli (*Inter-Stimulus-Intervalle*) und zwischen den *Trials* (*Inter-Trial-Intervalle*) können flexibel gewählt werden (Schneider & Fink, 2013). Die Verwendung des ereignisbezogenen Versuchsdesigns ermöglicht es, die Stimuli einzeln zu analysieren und in alltagsnäheren Szenarios zu präsentieren (vgl. Abb. 3). Insbesondere bei den sogenannten *Rapid Event-related-fMRT*-Studien mit einer schnellen zeitlichen Abfolge von *Events* ist es für die spätere Datenanalyse wichtig, im *Inter-Trial-Intervall* einen *Jitter* zu nutzen, eine zeitliche Schwankung zur Modifikation des Zeitintervalls zwischen den *Trials* oder den Stimuli. Ziel des *Jitters* ist es, die BOLD-Antworten zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu erfassen (Schneider & Fink, 2013), um so auch bei kurzen *Inter-Trial*- und *Inter-Stimulus-Intervallen* eine hohe statistische Aussagekraft zu gewährleisten. Verglichen mit Blockdesigns haben ereignisbezogene Studiendesigns eine geringere Sensivität, also eine geringere Nachweiskraft für neuronale Aktivierungen (Chee et al., 2003, Schneider & Fink, 2013). Sie zeichnen sich dafür durch die hohe Beurteilungskraft des zeitlichen Verlaufs (*estimation efficiency*) der neuronalen Aktivierungen (Liu, 2004, Schneider & Fink, 2013), durch realitätsnähere Szenarios und deutlich geringere Habituationseffekte

aus. In fMRT-Studien mit gemischtem Studiendesign (*Mixed Design*) werden die Trials in variabel auftretenden Intervallen innerhalb alternierender Aufgabenblöcke und Kontrollblöcke präsentiert (Visscher et al., 2003). Die Stimuli erscheinen repetitiv wie beim Blockdesign. Zusätzlich können zeitlich variable Stimuli wie beispielsweise die aktive Handlung eines Probanden ähnlich dem ereignisbezogenen Studiendesign erfasst werden. Das gemischte Design ist eine gute experimentelle Methode, um sowohl gegenstandsbezogene als auch aufgabenbezogene neuronale Aktivitäten zu erfassen (Amaro & Barker, 2006). Gemischte Studiendesigns ermöglichen das Erfassen handlungsabhängiger Ereignisse mit hoher statistischer Aussagekraft durch die repetitiven alternierenden Blöcke (Liu, 2004). *Mixed Designs* eignen sich daher besonders, um kurzzeitig auftretende aufgabenbezogene Hirnaktivität von länger andauernder Hirnaktivität zu unterscheiden (Visscher et al., 2003).

Studiendesigns in der fMRT

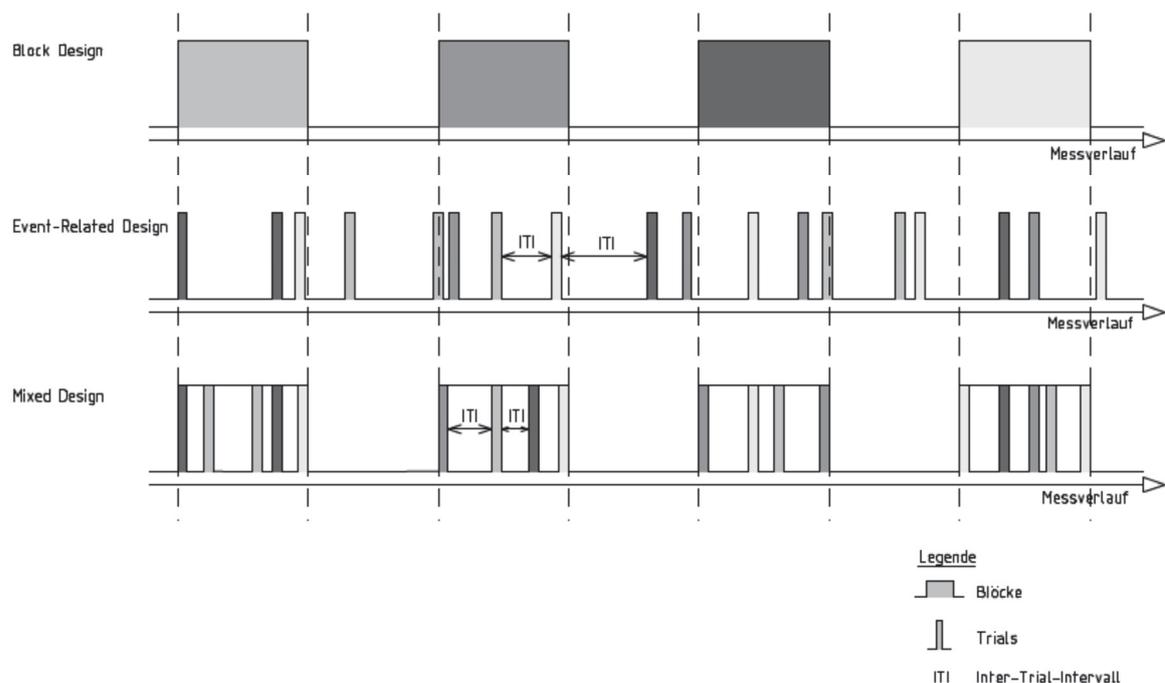


Abb. 3 Studiendesigns in der fMRT

Schematischer Vergleich von Blockdesign, ereignisbezogenem Design (*Event-related Design*) und gemischtem Design (*Mixed Design*). Während die verschiedenen Stimuli beim Blockdesign in alternierenden Blöcken (graue Kästen) präsentiert werden, werden die Stimuli beim ereignisbezogenen Design in *Trials* (graue Säulen) mit variablem *Inter-Trial-Intervall (ITI)* während des gesamten Messverlaufs (Pfeile) präsentiert. Das gemischte Design ist eine Kombination von Blockdesign und ereignisbezogenem Design, bei dem die Stimuli in unterschiedlichen *Trials* innerhalb von Blöcken präsentiert werden (Abbildung modifiziert nach Amaro & Barker, 2006, Petersen & Dubis, 2012).

3 Material und Methoden

Die Experimente der Studie erhielten ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Aktenzeichen 3221).

3.1 Probanden

An den fMRT-Untersuchungen nahmen 18 gesunde Probanden zwischen 21 und 30 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 24,3 (SD = 2,9) Jahren teil, darunter acht Frauen (44,4 %) und zehn Männer (55,6 %). Die Probanden waren Studenten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einer Bildungsdauer, die im Median 16,5 (Spanne: 12-19) Jahre betrug. Jeder Proband erhielt eine einmalige pauschale Aufwandsentschädigung von 20 Euro.

3.1.1 Auswahlkriterien für die Teilnahme an der Studie

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Rechtshändigkeit der Probanden, die anhand des Edinburgh-Fragebogens zur Erfassung der Händigkeit (Oldfield, 1971) ermittelt wurde. So wurde anhand von 14 Fragen die Händigkeit beim Ausführen konkreter Alltagstätigkeiten für jeden Probanden erfasst und der Händigkeitsquotient (HQ) nach der Formel

$$\text{HQ} = \frac{\text{Summe rechte Hand} - \text{Summe linke Hand}}{\text{Summe rechte Hand} + \text{Summe linke Hand}} \times 100$$

berechnet.

Mit einem durchschnittlichen Händigkeitsquotienten von HQ = 90,8 (SD = 9,8) lagen alle Probanden über dem Mindestwert von HQ = 71, konnten als Rechtshänder identifiziert werden und an der Studie teilnehmen. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der fMRT-Messung waren Tätowierungen, elektrische Geräte und Metallteile im Körper. Einschränkungen der Sehstärke der Probanden wurden mit Kontaktlinsen oder einer MRT-tauglichen Brille mit auswechselbaren Gläsern ausgeglichen.

Die Probanden wurden ausführlich über die geplante fMRT-Untersuchung aufgeklärt und unterzeichneten eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie und die

Publikation der Ergebnisse. Ferner erhielt jeder Proband eine schriftliche und mündliche Instruktion zur Aufgabenstellung und zum Versuchsablauf.

3.1.2 Vorbereitendes Training der Probanden am Computer

Vor der Teilnahme an der fMRT-Messung nahmen die Probanden an einer vorbereitenden Trainingssitzung teil. An einem PC mit dem Betriebssystem Linux Fedora (Version 8) wurde den Probanden das Paradigma des RGS vorgeführt. Das vorbereitende Training beinhaltete von jeder der drei Bedingungen „Aktion“, „Vorstellung“ und „Beobachtung“ zehn Durchgänge (*Trials*), in denen jeder Proband mit der Computertastatur aktiv fangen oder beobachten sollte. Zum Erlernen des korrekten Fangens sahen die Probanden während des Trainings der Bedingung „Vorstellung“ im Gegensatz zur tatsächlichen fMRT-Messung den Erfolg des richtigen Fangens durch eine gerichtete Armbewegung des Avatars und das Fangen des Balls.

3.2 Experimentelles Design

Das Rehabilitation Gaming System (RGS) ist eine interaktive Computersimulation. Ziel der Computersimulation war es, durch das Betätigen eines Tasters eine trajektorielle Armbewegung eines Avatars auszulösen und so in der virtuellen Realität des Computerspiels Bälle zu fangen. In Kooperation mit der *Synthetic Perceptive, Emotive and Cognitive Systems group (SPECS)* der *Universitat Pompeu Fabra*, Barcelona wurde das Paradigma des RGS in der Programmiersprache C zur Anwendung in der fMRT adaptiert. Als Studiendesign wurde aus Gründen der Durchführbarkeit ein Mixed Design mit den Blöcken „Aktion“, „Beobachtung der Aktion“ und „Vorstellung“ in pseudorandomisierter Abfolge gewählt (vgl. Abb. 4). In jedem der drei Blöcke sahen die Probanden eine blockspezifische Szenerie, die in jedem Block mit einer anderen Instruktion verknüpft war. Die blockweise Struktur ermöglichte es den Probanden sich auf die jeweilige Aufgabe einzustellen. Zudem wurden so Verwechslungsfehler, wie sie etwa in einem ausschließlich ereignisbezogenen Design hätten auftreten können, vermieden.

Block 1:	„Aktion“	Aktionsbedingung
Block 2:	„Beobachtung der Aktion“	Kontrollbedingung
Block 3:	„Vorstellung“	Vorstellungsbedingung

Experimentelles Design

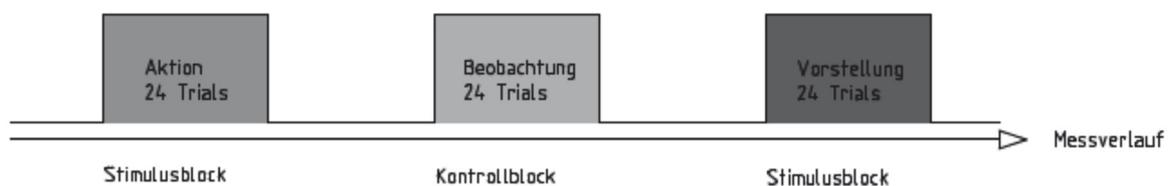


Abb. 4 Experimentelles Versuchsdesign

Während des Messverlaufs (Pfeil) der als *Mixed Design* angelegten fMRT-Studie sahen die Probanden drei verschiedene Blöcke mit jeweils 24 *Trials*. Zwei der Blöcke waren aktive Aufgaben (Aktion und Vorstellung) als Stimulusblöcke. Als Kontrollblock diente die Beobachtung. Sowohl die drei Blöcke als auch die 24 *Trials* innerhalb eines Blocks wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

Die Probanden wurden im Rahmen der aktiven Aufgaben in den Stimulusblöcken „Aktion“ und „Vorstellung“ aufgefordert, die vom linken oder rechten Horizont der virtuellen Realität auf den Avatar zufliegenden Bälle mit einem linken bzw. rechten Tastendruck zu fangen. Im Block „Aktion“ erfolgte dieses unter visueller Kontrolle. Das bedeutete, dass sowohl der Prozess des Fangens als auch der Erfolg des Fangens von den Probanden visuell verfolgt werden konnten. Aufgrund der in der Enge des Kernspintomographen eingeschränkten Bewegungsfreiheit und der Notwendigkeit, Bewegungsartefakte zu vermeiden, war es anders als im Originalparadigma des RGS in der fMRT- Studie nicht möglich, die Probanden reale Armbewegungen ausführen zu lassen. Stattdessen musste im fMRT-adaptierten RGS-Szenario auf die minimierte motorische Reaktion des Tastendrucks zurückgegriffen werden.

Verglichen mit der soeben beschriebenen Aktionsbedingung wurde der Ball in der Bedingung „Vorstellung“ im Verlauf seiner Flugbahn unsichtbar. Die Probanden hatten sich die Flugkurve des Balls und das Fangen aktiv vorzustellen und das Fangen am als richtig erachteten Zeitpunkt mit einem linken oder rechten Tastendruck auszuführen. Hierbei erhielten die Probanden keine Rückmeldung über richtiges oder falsches Fangen.

Der dritte Block „Beobachtung“, wo die Probanden aufgefordert wurden, den Prozess des Fangens ausschließlich aufmerksam zu beobachten, war eine reine Kontrollbedingung, die insbesondere für die Datenanalyse als Referenzbedingung erforderlich war.

In jedem der drei Blöcke gab es 24 Durchgänge, auch *Trials* genannt, die wie folgt aufgebaut waren. Zu Beginn eines jeden *Trials* sahen die Probanden eine virtuelle Landschaft mit einer Grünfläche und einem blauen Horizont, in der nach 3 s ein Avatar in pseudorandomisierter Reihenfolge entweder in der Perspektive der ersten (vgl. Abb. 5) oder der dritten (vgl. Abb. 6) Person auftauchte. Aus Sicht der ersten Person (Ich-Perspektive) waren lediglich die Arme des Avatars vor dem Horizont der virtuellen Realität sichtbar, sodass diese vom Probanden als die eigenen angenommen werden konnten. In der Perspektive der dritten Person sahen die Probanden den Avatar aus der Vogelperspektive in der simulierten Landschaft stehen.

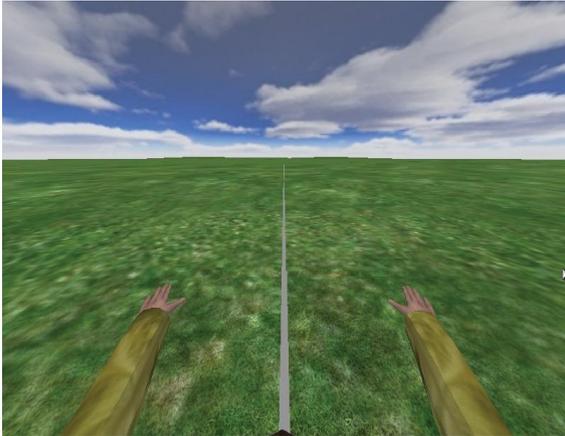


Abb. 5 Virtuelle Landschaft mit Avatar in der Perspektive der ersten Person

Virtuelle Realität des RGS mit dem Avatar, dessen Arme als eigen angenommen aus der Perspektive der ersten Person betrachtet werden.



Abb. 6 Virtuelle Landschaft mit Avatar in der Perspektive der dritten Person

Virtuelle Realität des RGS mit dem Avatar, der aus der Perspektive der dritten Person betrachtet wird.

Eine Sekunde nach Erscheinen des Avatars bzw. 4 s nach Beginn des *Trials*, zeigte sich ein farbiger Ball pseudorandomisiert entweder am linken oder am rechten Horizont, der in der virtuellen Landschaft der Computersimulation auf den Beobachter zuflog. Nach einer Flugzeit von 4 s mit einem vernachlässigbar kleinen Jitter von $\pm 0,1$ s sollte der Ball mit einer Toleranz von $\pm 0,5$ s durch Betätigen des Tastschalters gefangen werden. Der korrekt ausgeführte Tastendruck hatte eine trajektorielle rechte oder linke Armbewegung des Avatars in Richtung des Balls zur Folge. Nach korrektem Fangen waren der Avatar mit dem gefangenen Ball in der Hand für eine Dauer von 7,5 s und anschließend die Landschaft ohne den Avatar weitere 8 s sichtbar.

In den Blöcken „Aktion“ und „Beobachtung“ hatte der Ball eine Flugzeit von maximal 4,5 s. Im Gegensatz dazu wurde der Ball im Block „Vorstellung“ nach 2,5 s auf seiner Flugbahn unsichtbar. Die Probanden sollten sich den weiteren Flugverlauf und das Fangen durch Betätigen des Tastschalters aktiv vorstellen. In allen drei Blöcken wurde das Fangen in einer Zeitspanne von 3,5 s bis 4,5 s nach Erscheinen des Balls am Horizont als korrekt gewertet, vorausgesetzt, dass mit der der Seite des Ballfluges entsprechenden Hand gefangen wurde (vgl. Abb. 7).

Die drei Blöcke beinhalteten je 24 *Trials* einer Dauer von 24 s. Innerhalb der einzelnen *Trials* wurde mit $\pm 0,1$ s gejittert. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen *Trials* (*Inter-Trial-Intervall*) war variabel.

Es gab folgende vier Kombinationen der *Trials*, die pseudorandomisiert je sechsmal innerhalb eines Blocks präsentiert wurden:

Avatar in der Perspektive der ersten Person / Ballflug von links

Avatar in der Perspektive der ersten Person / Ballflug von rechts

Avatar in der Perspektive der dritten Person / Ballflug von links

Avatar in der Perspektive der dritten Person / Ballflug von rechts

Die Reihenfolge der drei Blöcke, die Abfolge der vier Kombinationen der *Trials* sowie Farbe und Fluggeschwindigkeit des zu fangenden Balls waren pseudorandomisiert.

Zeitlicher Verlauf der Trials

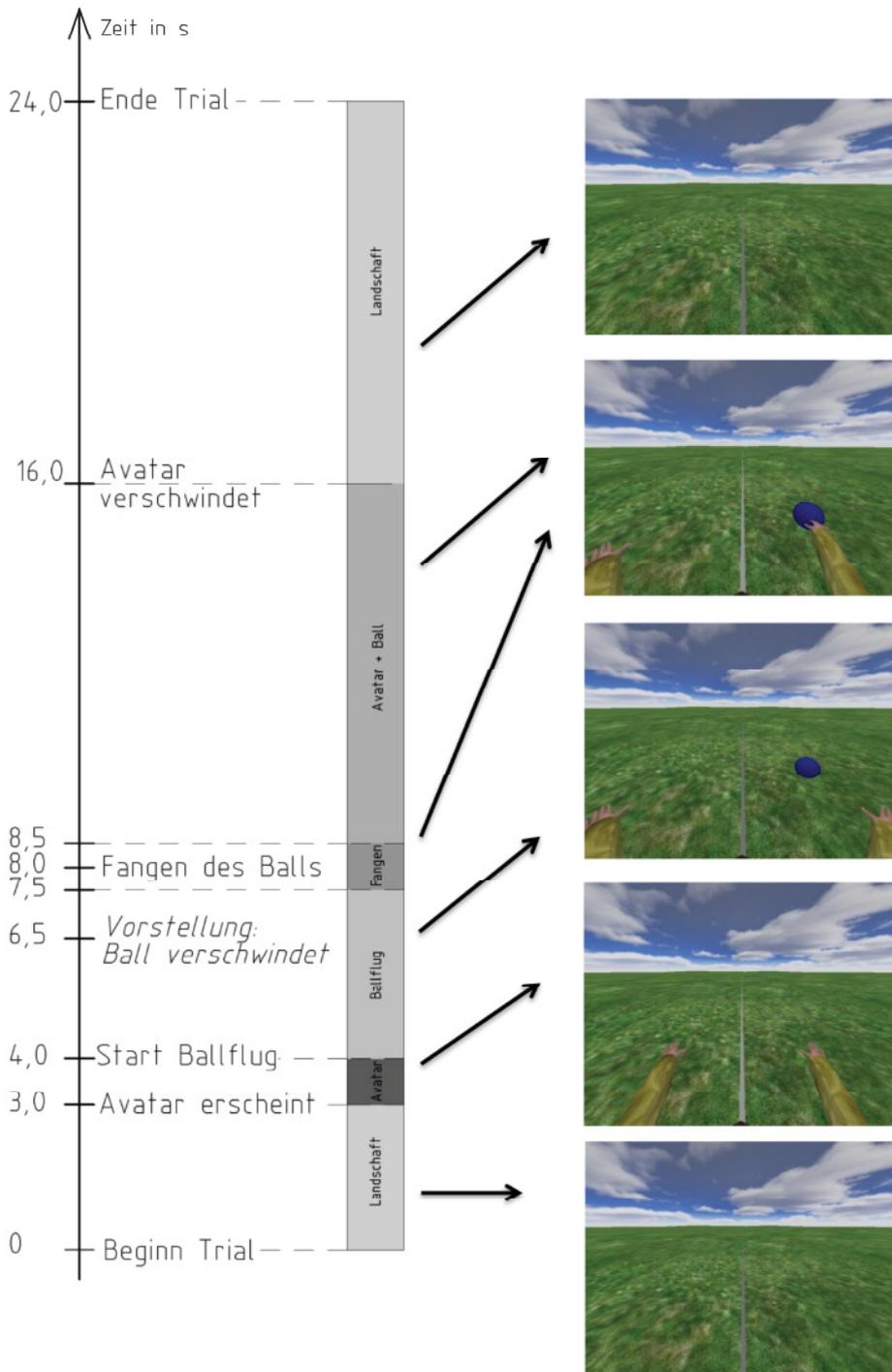


Abb. 7 Zeitlicher Verlauf eines Trials exemplarisch gezeigt an der Bedingung „Aktion“

Jeder Versuch (*Trial*) hatte eine Dauer von 24 Sekunden. Der Zeitverlauf eines *Trial*s mit den jeweiligen Ereignissen (*Events*) ist entlang des Pfeils in Sekunden (s) dargestellt. In den ersten drei Sekunden war lediglich die Landschaft der virtuellen Realität sichtbar (Bild 1, von unten). Nach drei Sekunden erschien der Avatar (Bild 2). Vier Sekunden nach Beginn des *Trial*s begann ein Ball auf den Avatar zuzufiegen (Bild 3). Dieser konnte im Zeitraum zwischen 3,5 und 4,5 Sekunden nach Beginn des Ballflugs korrekt gefangen werden (Bild 4). Der optimale Fangzeitpunkt lag bei acht Sekunden nach Beginn des *Trial*s. Nach erfolgreichem Fangen war der Avatar mit dem Ball in der Hand bis zur 16. Sekunde des *Trial*s sichtbar (Bild 6) und verschwand danach, sodass für weitere acht Sekunden bis zum Ende des *Trial*s erneut die Landschaft zu sehen war (Bild 7).

3.3 Versuchsdurchführung

Die fMRT-Messungen fanden im MRT 2 des „Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie“ des Universitätsklinikums Düsseldorf statt.

3.3.1 Einstellungen der Messung

Für die ereignisbezogenen fMRT-Untersuchungen wurde ein 3,0 Tesla Siemens Magnetom Trio MR-Scanner (Erlangen, Germany) mit einem A TIM System (*total imaging matrix*), der Seriennummer 35204 und der Software Numaris 4, Version syngo MR B 17, genutzt.

Die Probanden wurden auf dem Scannertisch so platziert, dass der Kopf auf Höhe des äußeren Gehörgangs in koronarer Schnitfführung zentriert wurde.

Zur Erfassung des gesamten Kortex wurde zu Beginn jeder Messung eine kurze Messsequenz zur topografischen Orientierung durchgeführt. Diese 27 Sekunden dauernde Lokalisierungsmessung hatte das Ziel, das Sichtfeld (*field of view*, FOV) von 192 Pixeln einzustellen, um das gesamte Großhirn, insbesondere die kranialen Hirnanteile komplett zu erfassen. Zur Ausrichtung des Sichtfeldes (FOV) wurde die Verbindung zwischen vorderer und hinterer Kommissur als Orientierungslinie genutzt.

Bei der funktionellen MRT-Messung fand eine EPI-GE-Sequenz mit einer Repetitionszeit (TR) von 4000 ms, einer Echozeit (TE) von 40 ms und einem Flip-Winkel von 90° Anwendung. Zur Orientierung wurde die Transversalebene parallel zur Verbindung zwischen der Commissura anterior und der Commissura posterior herangezogen, in der das gesamte Hirn in 44 parallelen Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Schichtzwischenraum von 0 mm dargestellt wurde. Die Auflösung in der Schichtebene betrug 1,5 x 1,5 mm pro Pixel. In jedem der drei Konditionsblöcke wurden 180 Scans durchgeführt, was einem Bildvolumen von 180 Aufnahmen des gesamten Hirns und einer Messdauer (bei einer TR = 4000 ms) von 12 Minuten pro Block entsprach. Die gesamte Messdauer betrug für $3 \times 180 = 540$ Scans etwa 36 Minuten. Da sich das Magnetfeld vor Beginn jeder Messung stabilisieren musste, gingen die ersten drei Sättigungsscans nicht in die Aufzeichnungen ein.

Auf die funktionelle MRT-Messung folgte eine anatomische T1 gewichtete, dreidimensionale *MP-RAGE*-Messung einer Dauer von 4,08 Minuten. Das FOV der anatomischen Messung umfasste 256 Pixel und hatte eine Matrixauflösung von 256 x 256

Bildpunkten. Es wurden 192 sagitale Schnitte in hoher Auflösung von 1 x 1 x 1 mm angefertigt: TR = 2300 ms, TE = 2,98 ms, Flip-Winkel = 90°.

3.3.2 Versuchsablauf

Im Magnetresonanztomographen lagen die Probanden in Rückenlage. Der Kopf wurde in einer Kopfspule mit Schaumstoffkissen fixiert, an der ein Spiegel (10 cm x 7 cm, Neigungswinkel ca. 45°) befestigt wurde. Mit Hilfe des Spiegels konnten die Probanden eine vor dem Tomographen stehende Leinwand (Projektionsfläche: 100 cm x 75 cm) betrachten, auf die die Computersimulation des RGS mithilfe eines Projektors projiziert wurde. Die Versuchsanweisungen wurden über eine zwischen dem Scanner- und dem Kontrollraum befindliche Gegensprachanlage übermittelt.

3.3.3 Technischer Versuchsaufbau

Die Entwickler des RGS der *Synthetic Perceptive, Emotive and Cognitive Systems group (SPECS)* der *Universitat Pompeu Fabra* in Barcelona programmierten das Paradigma des RGS in der Programmiersprache C zur Anwendung auf einen Computer mit dem Betriebssystem Linux Fedora (Version 8) und erstellten eine Platine. Diese Platine wurde in eine Messbox eingebaut und während der fMRT-Messungen über eine USB-Verbindung mit dem Linux-PC synchronisiert. Die Projektion der Computersimulation des RGS erfolgte über einen mit dem Linux-PC verbundenen Projektor mit Weitwinkelobjektiv der Firma NEC (MT 1050) auf die im Scanner-Raum befindliche Leinwand, um die Simulation mithilfe des an der Kopfspule des Tomographen befestigten Spiegels für die Probanden sichtbar zu machen.

Nach Empfangen eines Signals, das vom MRT generiert und als Lichtimpuls ausgehend vom MRT in den Kontrollraum geleitet wurde, startete die Präsentation der Computersimulation des RGS automatisch in Abhängigkeit vom MR-Signal. Dazu wurde das MR-Signal über ein Lichtleiterkabel aus dem Scanner auf einen optoelektrischen Wandler übertragen, in einen TTL-Puls umgewandelt und von dort über eine 50-Ω-BNC-Messleitung über einen zwischengeschalteten *Pulse-Stretcher* an eine 32-Kanal-USB-Box (MH GmbH, Erfstadt) weitergeleitet. In dieser wurde das Signal umgeschaltet und über eine BNC-Messleitung auf eine 16-Kanal-BNC-auf-Parallelport-Box übertragen. Vom Parallelport ausgehend wurde das Signal über BNC-Messleitungen in die Messbox mit der

RGS-Platine, an den Linux-Rechner und zum Messrechner weitergeleitet. Eine weitere BNC-Verbindung wurde zwischen dem Linux-Computer und dem Messrechner hergestellt. Aufgezeichnet wurden die Ereignisse auf dem Messrechner (Dell Optilex 748, Betriebssystem Windows XP Professional) mit der Aufzeichnungssoftware EdWinMH (MH-GmbH, Erfstadt), die der Echtzeiterfassung und Auswertung von Messwerten dient. Mit dieser Software war es möglich, auf acht definierten Kanälen zeitliche Ereignisse aufzuzeichnen. Zur Echtzeitdarstellung der Zeitpunkte der Trigger nutzen wir das Programm RTEWin (MH-GmbH, Erfstadt). Um das aktive Fangen der Bälle während der fMRT-Messung zu ermöglichen, wurde anstelle der bewegungssensitiven Handschuhe des Originalparadigmas ein Tastschalter eingesetzt, der bei jedem Tastendruck einen Trigger im zugeordneten Kanal der EdWinMH-Software erzeugte. Dazu wurde das Signal des Tastendrucks über Lichtleiterkabel aus dem Scanner-Raum geleitet, umgewandelt und über BNC-Messleitungen in die 32-Kanal-USB-Box übertragen, von wo aus das Signal an den Messrechner weitergeleitet und von der EdWinMH -Software erfasst wurde.

Durch das Aufzeichnungsprogramm EdWinMH wurden folgende Daten generiert und aufgezeichnet: die Zeitpunkte des Erscheinens des Avatars in der virtuellen Landschaft in der Perspektive der ersten bzw. dritten Person, das Erscheinen des Balls auf der linken bzw. rechten Seite des Horizonts, linker bzw. rechter Tastendruck, Zeitpunkte des korrekten Fangens. Des Weiteren wurden die Scanner-Trigger einer Repetitionszeit (TR) von 4000 ms aufgezeichnet.

Den Kanälen der Aufzeichnungssoftware EdWinMH war folgende Belegung zugeordnet:

- Kanal 0: Aufzeichnen der Scanner-Trigger, TTL-Puls (5 V) alle 4000 ms
- Kanal 1: Erscheinen des Avatars in der Perspektive der dritten Person
- Kanal 2: Ball von links
- Kanal 3: Ball von rechts
- Kanal 4: Erscheinen des Avatars in der Perspektive der ersten Person
- Kanal 5: Startzeitpunkt der Armbewegung des Avatars als Indikator für erfolgreiches Fangen
- Kanal 6: linker Tastendruck
- Kanal 7: rechter Tastendruck

3.4 Auswertung der Versuchsdaten

Die Auswertung der funktionellen und anatomischen fMRT-Daten wurde mit der Software BrainVoyager™ QX, Version 2.0 (Brain Innovation B.V. Maastricht, Niederlande) durchgeführt.

3.4.1 Auslesen der Messwerte und Erstellen der Stimulationsprotokolle

Zum Auslesen der vom Programm EdWinMH dokumentierten Messwerte nutzten wir das Ausleseprogramm Edas-Viewer. Dieses wurde für unsere Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. rer. nat. Raimund Kleiser entwickelt, basierend auf dem Programm MATLAB, Version 2011b (MathWorks, Massachusetts).

Anhand der ausgelesenen Messwerte erstellten wir für jede Bedingung je Proband ein Stimulationsprotokoll, in dem Zeitintervalle für die einzelnen Ereignisse definiert wurden. Die Stimulationsprotokolle wurden mit den funktionellen Daten synchronisiert, um so einen zeitlichen Ablauf festzulegen, der es ermöglichte diejenigen Hirnareale zu identifizieren, die während der definierten Zeitpunkte im Versuch aktiviert waren.

3.4.2 Vorverarbeitung der anatomischen 3D-Bilder

Die anatomischen Bilder der hochauflösenden T1-Messung wurden mit dem Bildbetrachtungs- und Bearbeitungsprogramm eFilm (Merge Healthcare, Chicago) ausgelesen.

3.4.2.1 Räumliche Normalisierung nach Talairach

Mit dem Programm BrainVoyager™ QX konnten die anatomischen, dreidimensionalen, T1-gewichteten Bilder vorverarbeitet und in das stereotaktische, computerbasierte Hirnatlasssystem nach Talairach (Talairach & Tournoux, 1988) überführt werden. Dazu wurde das individuelle Hirn in ein standardisiertes Koordinatensystem überführt, sodass spezifischen anatomischen Strukturen der individuellen Gehirne universelle Koordinatenpunkte zugeordnet werden konnten. Für die Transformation in den Standardraum nach Talairach waren zwei Schritte notwendig. Zum einen wurde der Bilddatensatz eines jeden Probanden in die AC-PC-Linie, die Verbindungslinie zwischen der vorderen und hinteren Commissur, verschoben und rotiert. Dabei bildet die vordere

Kommissur per Definition den Koordinatenursprung des Talairach-Raums. Im zweiten Schritt wurden in den T1-gewichteten anatomischen MRT-Bildern die äußeren Abgrenzungen des Gehirns festgelegt. Dazu wurden die am weitesten kranial und kaudal, links und rechts sowie anterior und posterior liegenden Punkte des Großhirns markiert. Anhand der definierten Punkte wurden die Talairach-Transformation, eine trilineare Interpolation, durchgeführt und die Abmessungen des Gehirns denen des standardisierten Talairach-Gehirns angepasst. Aufgrund dieser Standardisierung war es möglich, die Daten mehrerer Versuchspersonen zu mitteln und Ergebnisse in Form von Voxeln unabhängig von der individuellen Anatomie der Probanden statistisch zu vergleichen.

3.4.3 Vorverarbeitung der funktionellen Daten (Preprocessing)

Um die Qualität der funktionellen MR-Daten zu verbessern, wurde eine Vorverarbeitung der Bilder mit der Software BrainVoyager™ QX durchgeführt. Dabei wurden die Daten in sechs Schritten für die statistische Auswertung vorverarbeitet.

3.4.3.1 Bewegungskorrektur (Realignment)

Da bereits geringe Bewegungsartefakte zu falschen Ergebnissen führen können, wurde eine Bewegungskorrektur der funktionellen MRT-Bilder durchgeführt. Die Bewegungskorrektur ermöglichte u.a. die Korrektur von Kopfbewegungen und physiologischen Artefakten. Referenzbild war das erste Bild der Messserie. Es wurde eine Bewegungskorrektur für diejenigen Bildsätze durchgeführt, die sich während der Messung um mehr als 1-2 Voxel zum Referenzbild verschoben hatten. Um die verschobenen Voxel wieder zur Deckungsgleichheit zu bringen, wurde das Hirn, das im Rahmen der Bewegungskorrektur als theoretisches Modell einer Kugel angenommen wurde, um die eigene Achse translatiert und rotiert.

3.4.3.2 Ausgleich der Schicht-Scan-Zeiten (Slice scan time correction)

Da das Gehirn während der funktionellen MRT-Messung nicht als Ganzes aufgenommen wird, sondern in einer Serie aus zweidimensionalen Schichten, entstehen zeitliche Differenzen zwischen den Aufnahmezeitpunkten der Schichten. Es wurden 44 Hirnschichten bei einer TR = 4000 ms aufgenommen. Daraus ergab sich eine zeitliche Differenz zwischen den Aufnahmezeitpunkten von erster und letzter Schicht von nahezu

vier Sekunden. Berücksichtigt man die Trägheit der hämodynamischen Antwort ist es insbesondere bei schnell aufeinander folgenden Ereignissen erforderlich, die Aufnahmezeitpunkte der einzelnen Hirnschichtaufnahmen durch Interpolation anzugleichen und auf ein zeitliches Niveau zu mitteln. Das geschah im Rahmen der *Slice scan time correction*, mit dem Ziel der höchstmöglichen statistischen Genauigkeit der Ergebnisse (Goebel, 2014).

3.4.3.3 Zeitliche Filterung (Temporal filtering)

Das zeitliche Filtern dient dazu Spitzenfrequenzabweichungen auszugleichen. Zur Anwendung kam die Fourier-Transformation. Dabei wurden unsere fMRT-Daten zeitlich mit einem Hochpassfilter (*High-Pass, GLM-Fourier*) von 2 Sinus/Cosinus gefiltert, um Niedrigfrequenzabweichungen aus jedem Voxel zu eliminieren.

3.4.3.4 Räumliche Glättung (Spatial smoothing)

Die räumliche Glättung erfolgte mit einem Gauß-Filter von FWHM (*Full Width at Half Maximum*) = 8 mm. Durch den Effekt eines Tiefpassfilters wurden hohe Signalfrequenzabweichungen aus den Bilddaten entfernt. Dadurch konnte das Verhältnis von Signal und Rauschen verbessert werden, sodass mögliche Aktivierungen besser detektiert wurden.

3.4.3.5 Koregistrieren (Coregistration)

Im Anschluss wurden die funktionellen und anatomischen Hirndaten koregistriert, das heißt zur Deckungsgleichheit gebracht. Um die aktivierten Hirnareale anatomisch darzustellen, wurde ein dreidimensionales, anatomisches Hirn des Talairach-Systems mit den funktionellen Hirndaten überlagert. Das Hirn wurde dazu in dreidimensionale Würfel, sogenannte Voxel (Volumetrische Bildelemente) unterteilt. Dadurch konnten die Aktivierungen, dargestellt als aktivierte Voxel, auf Hirnregionen überlagert werden.

3.4.4 Erstellen der Generalisierten Linearen Modelle (GLMs)

Es wurden Generalisierte Lineare Modelle (GLMs) erstellt und so die Stimulationsprotokolle mit den Hirndaten verknüpft. Die Berechnung der GLMs entsprach

mathematisch einer multiplen Regressionsanalyse und ermöglichte das Durchführen statischer parametrischer Tests an den fMRT-Daten. So konnten die Hirnaktivierungen in Form von aktivierten Voxeln zu definierten Zeitpunkten statistisch verglichen werden.

3.4.5 Dekonvolutions-Analyse (Deconvolution analysis)

Resultierend aus der zeitlich dichten Abfolge der Ereignisse kann es zu einem Überlappen der hämodynamischen Antworten kommen. Zugunsten der Genauigkeit kam beim Erstellen der GLMs der Bedingungen „Aktion“ und „Vorstellung“ die *Dekonvolution-Analyse* zum Einsatz. Voraussetzung dafür war der „unechte“ zeitliche *Jitter*, der durch die variablen Zeitpunkte der Tastendrücke induziert wurde. Mit Hilfe der *Dekonvolution-Analyse* wurde es möglich, Messwerte zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der linearen Funktion einer hämodynamischen Antwort (*Hemodynamic Response Function*, HRF) zu beurteilen. Bei der zugrunde liegenden TR konnte alle vier Sekunden ein Wert auf der HRF abgelesen werden. Unter der Prämisse, dass die Zeitspanne einer hämodynamischen Antwort etwa 20 Sekunden beträgt, wurden 5 Punkte (nach 4 s, 8 s, 12 s, 16 s und 20 s) auf der HRF erfasst. Anhand der Änderung der Voxelgröße der aktivierten Hirnregionen im Verlauf der hämodynamischen Antwort, konnten so Aussagen zum zeitlichen Verlauf des Grades an Hirnaktivierung nach einem Ereignis gemacht werden.

3.4.6 Region-Of-Interest Analysis (ROI)

Es wurde eine randomisierte Effektanalyse (*Random Effects Analysis*, RFX) durchgeführt. Dabei wurde ein Schwellenwert $p < 0,05$ (unkorrigiert) gewählt. Um von den gewonnenen individuellen fMRT-Daten auf Repräsentativität für die gesamte Studienpopulation schließen zu können, wurden im Rahmen der RFX starke individuelle statistische Abweichungen der Messdaten ausgeglichen. Die *Region-Of-Interest Analysis* (ROI) ermöglichte es, diejenigen Hirnareale zu identifizieren, die zu definierten Messzeitpunkten aktiviert waren. Die Aktivierungen wurden in Form von dreidimensionalen Clustern dargestellt, die sich je nach Größe des aktivierten Areals aus einer bestimmten Anzahl an Voxeln zusammensetzten, was den *Volumes-Of-Interest* (VOIs) entspricht. Um die begrenzte räumliche Auflösung der fMRT-Daten zu kompensieren und für die hohe Zahl der Vergleiche in der Bildmatrix zu korrigieren, wurden nur aktivierte Hirnareale bei einer

Clusterschwelle von mindestens 15 zusammenhängenden Voxeln (je 3 x 3 x 3 mm), also mit einer Größe von mindestens 405 mm³, berücksichtigt. Aufgrund der räumlichen Standardisierung der fMRT-Bilddaten war es möglich, die Talairach-Koordinaten für die Spitzenaktivierung in jedem Cluster zu extrahieren. Mithilfe der ROIs konnten Aktivierungsparameter (Beta-Werte) extrahiert werden, die indirekt das Ausmaß der Hirnaktivierung angeben und es ermöglichten, den Grad der Hirnaktivität hinsichtlich unserer Fragestellungen quantitativ zu erfassen.

3.4.7 Statistische Auswertung der Verhaltensdaten

Zur statistischen Analyse der Verhaltensdaten nutzten wir das Programm IBM SPSS Statistics für Windows, Version 20 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen). Im Vorfeld der Datenanalyse wurden alle Werte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung hin überprüft. In Abhängigkeit von der Normalverteilung der Messdaten kamen parametrische und nichtparametrische statistische Tests zur Anwendung. Bei normalverteilten Werten berechneten wir Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD). Für diejenigen Werte, die nicht normalverteilt waren, wurden anstelle der Mittelwerte Mediane (Md) berechnet und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test als nicht-parametrische Alternative zum t-Test angewendet. Zur Analyse der aktivierten Regionen wurden die Beta-Werte spezifischer aktivierter Regionen miteinander verglichen. Dafür nutzen wir den paarweisen t-Test bei einer verbundenen Stichprobe. Zur Berechnung von Korrelationen verwendeten wir den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman's Rho, r_s). Um eine Kumulation des α -Fehlers mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu vermeiden, führten wir bei statistischen Signifikanztests mit multiplen Paarvergleichen eine Bonferroni-Korrektur durch. Das Signifikanzniveau wurde durch Division des α -Fehlers ($\alpha = 0,05$) durch die Anzahl der durchgeführten Tests korrigiert. Wir berechneten zusätzlich zu den paarweisen t-Tests Effektstärken nach Cohens d zur Untermauerung der Signifikanz.

4 Ergebnisse

4.1 Verhaltensdaten

Verhaltensdaten wurden für die Vorstellungsbedingung für $N = 18$ und aufgrund eines nicht auswertbaren Datensatzes für die aktive Fangbedingung mit einer Stichprobe von $N = 17$ ausgewertet.

4.1.1 Korrektheit des Fangens

Der Ball wurde in der aktiven Fangaufgabe unter Sichtkontrolle im Mittel zu 93,9 % korrekt gefangen. Die Standardabweichung (SD) betrug 8,7 % bei einer statistischen Reichweite (Spanne) von 66,7 % bis 100 % korrekt gefangener Bälle.

Die aktive motorische Vorstellungsleistung des Ballfangens wurde im Mittel zu 75 % mit einer Standardabweichung (SD) von 28,7 % korrekt absolviert. Bei aktiver Vorstellung des Fangens lag die statistische Reichweite zwischen 0% und 100% korrekt gefangener Bälle.

Damit wurde der Ball bei einer Signifikanz von $p = 0,018$ in der Aktionsbedingung signifikant häufiger gefangen als in der Vorstellungsbedingung (vgl. Abb. 8).

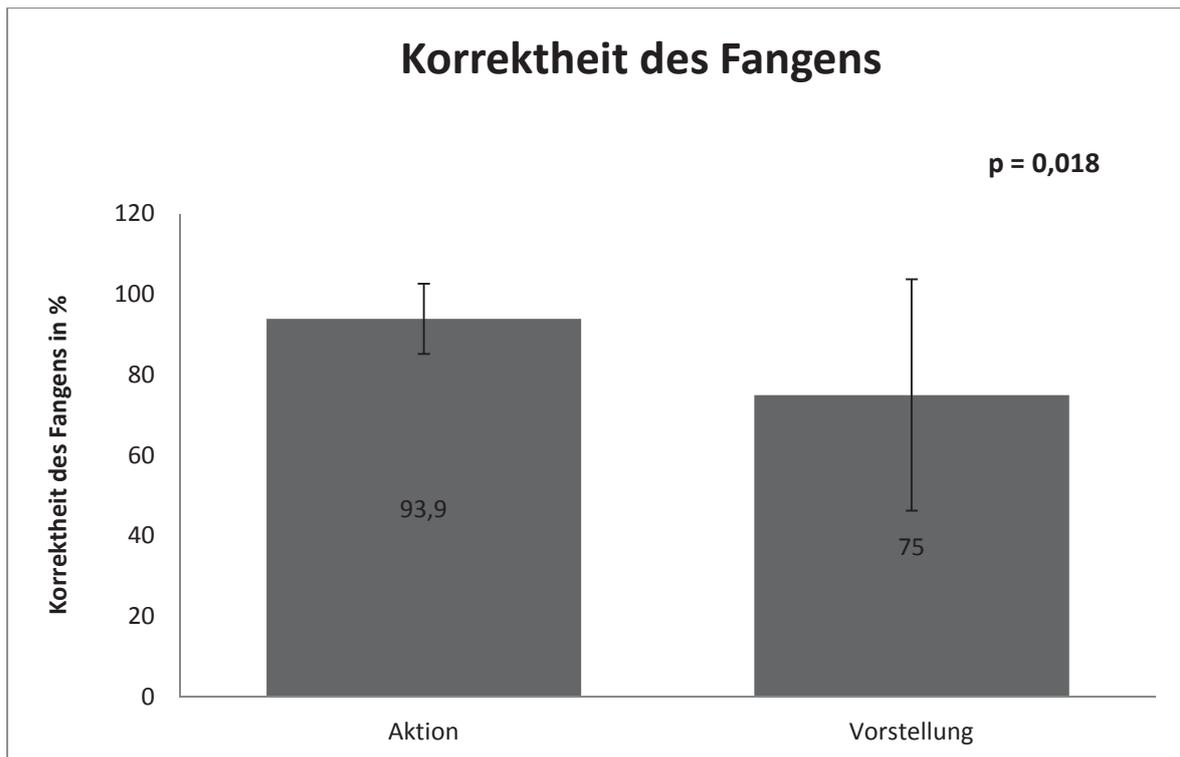


Abb. 8 Korrektheit des Fangens bei aktivem Fangen und aktivem Vorstellen

Prozentuale Korrektheit des Fangens unter Sichtkontrolle (Aktion) und bei motorischer Vorstellung (Vorstellung). Bei der Aktion wurde signifikant häufiger gefangen als bei der Vorstellung (Signifikanzwert $p = 0,018$).

Sowohl die Händigkeit (Fangen mit der rechten oder linken Hand) als auch die Perspektive (Avatar in der Perspektive der ersten oder dritten Person) des Fangens hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Korrektheit des Fangens ($p > 0,05$).

4.1.2 Reaktionszeiten in der Aktions- und Vorstellungsbedingung

Der Ball hatte eine Flugzeit von 4000 ms. In der Zeitspanne zwischen 3500 und 4500 ms nach Beginn des Ballfluges konnte der Ball gefangen werden.

Da die Reaktionszeiten in der Vorstellungsbedingung nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests als nicht normalverteilt identifiziert wurden, wurden anstelle von Mittelwerten Mediane berechnet. In der Aktionsbedingung betrug die Fangzeit im Median 3752 ms (Spanne: 2888-4049 ms). Gefangen wurde im Median 248 ms vor dem tatsächlichen Fangzeitpunkt, an dem der Ball die Hand des Avatars berührt. Dabei lag die statistische Reichweite (Spanne) des Tastendrucks zwischen 1112 ms vor und 49 ms nach dem festgelegten Fangzeitpunkt von 4000 ms.

In der Vorstellungsbedingung lag der Zeitpunkt für vorstellungsassoziiertes Fangen im Median bei 4055 ms (Spanne: 3692-6620 ms), also 55 ms nach dem Zeitpunkt, an dem der Ball die Hand des Avatars berührt hätte. Die Bälle wurden mit einer Variationsbreite von 308 ms vor und 2620 ms nach dem definierten Fangzeitpunkt gefangen (vgl. Abb. 9).

Der Unterschied der Reaktionszeiten in der Aktions- und in der Vorstellungsbedingung war signifikant ($p \leq 0,001$; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test). So wurde der Ball in der Aktionsbedingung antizipatorisch vor dem festgesetzten Fangzeitpunkt gefangen. Beim Fangen in der Vorstellungsbedingung war die Reaktionszeit verzögert. Es wurde nach dem definierten Fangzeitpunkt gefangen.

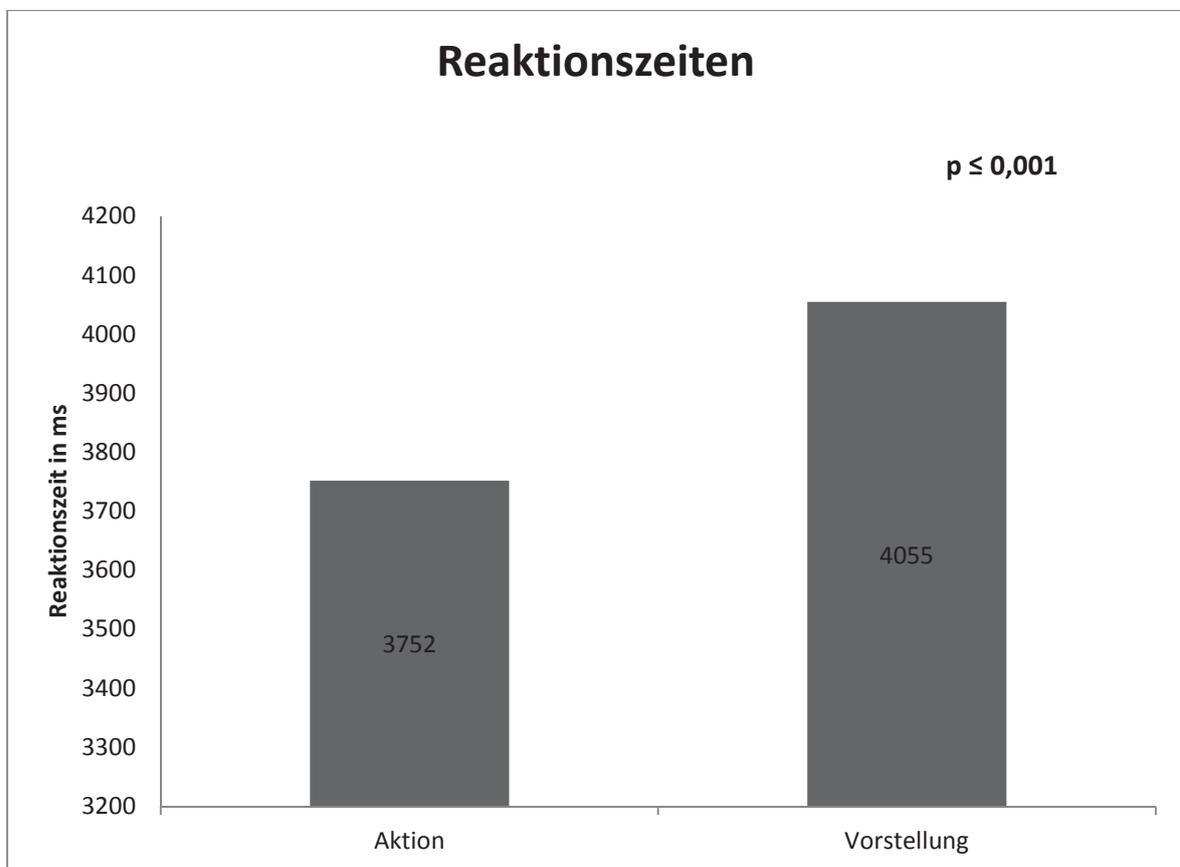


Abb. 9 Reaktionszeiten bei aktivem Fangen und bei aktiver Vorstellung

Die Reaktionszeiten (Medianwerte) in Millisekunden (ms) beim Fangen unter Sichtkontrolle (Aktion) und bei motorischer Vorstellung (Vorstellung) unterschieden sich signifikant (Signifikanzwert $p \leq 0,001$).

Die Reaktionszeiten im Vergleich des Fangens mit rechter oder linker Hand unterschieden sich sowohl in der Aktionsbedingung (rechts 3712 ms; links 3700 ms) als auch in der Vorstellungsbedingung (rechts 4172 ms; links 4183 ms) nicht ($p > 0,05$).

4.1.3 Effekt der Beobachtungsperspektive auf die Reaktionszeiten

Die Reaktionszeiten unterschieden sich in Abhängigkeit von der Beobachtungsperspektive. Beim Fangen aus perspektivischer Sicht der ersten Person betrug der Median der Reaktionszeiten berechnet aus der Aktions- und Vorstellungsbedingung 3869 ms (Spanne: 2703-6565 ms). Beim Fangen aus der Perspektive der dritten Person lag der Median der Reaktionszeiten bei 3968 ms (Spanne: 3073-6565 ms). Unter Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests konnte auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,001$ gezeigt werden, dass die Reaktionszeiten beim Fangen aus der Perspektive der ersten Person signifikant kürzer waren als die Reaktionszeiten beim Fangen aus der Perspektive der dritten Person (vgl. Abb. 10).

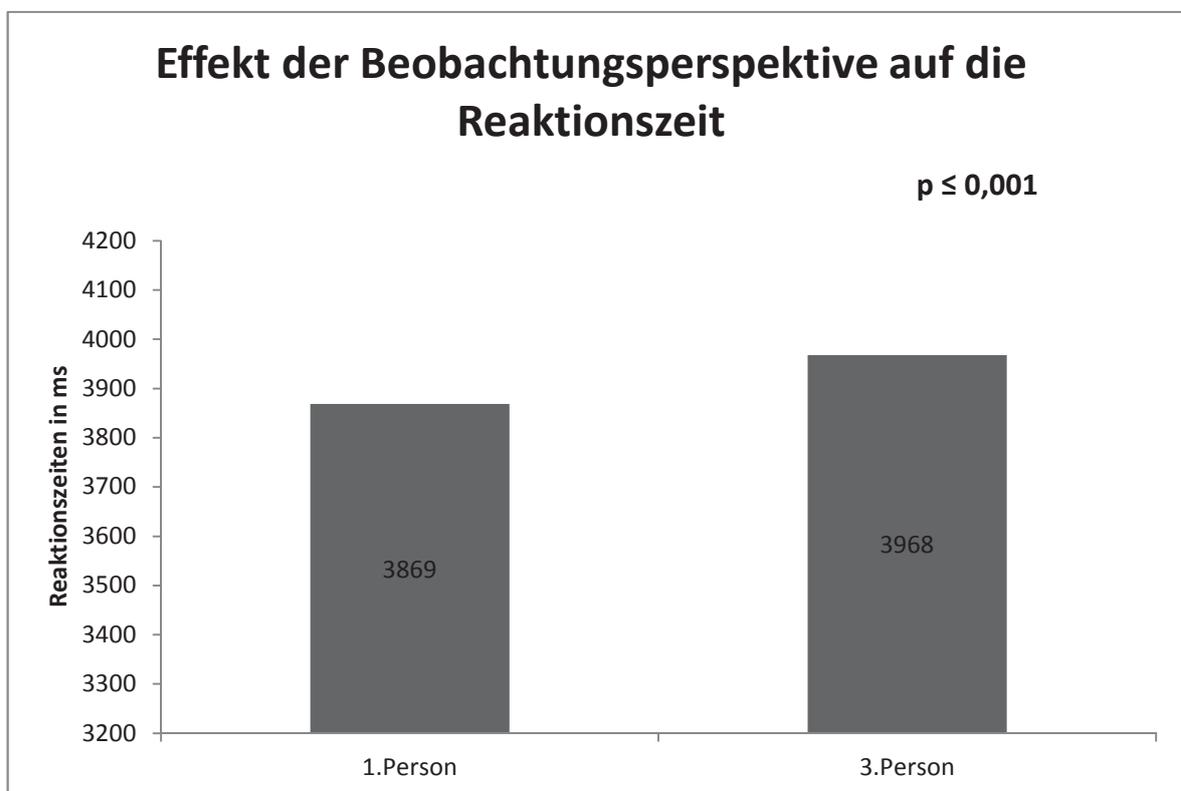


Abb. 10 Effekt der Beobachtungsperspektive auf die Reaktionszeit

Die Reaktionszeiten (Medianwerte) in Aktion und Vorstellung in Millisekunden (ms) in Abhängigkeit von der Perspektive der ersten oder dritten Person unterschieden sich signifikant (Signifikanzwert $p \leq 0,001$).

Im Ergebnis des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests konnte dieser signifikante Effekt der Perspektive auf die Reaktionszeiten auch innerhalb der einzelnen Bedingungen „Aktion“ und „Vorstellung“ nachgewiesen werden. In der Aktionsbedingung betrug die Reaktionszeit beim Fangen aus der Perspektive der ersten Person im Median 3709 ms (Spanne: 2703-3988 ms) und aus der Perspektive der dritten Person im Median 3847 ms (Spanne: 3073-4144 ms) (vgl. Abb. 11). Der Tastendruck in der Vorstellungsbedingung erfolgte aus perspektivischer Sicht der ersten Person im Median nach 3953 ms (Spanne: 3446-6565 ms) und aus der Perspektive der dritten Person im Median nach 4106 ms (Spanne: 3673-6675 ms) (vgl. Abb. 12). Damit wurden die aus der Perspektive der ersten Person gefangenen Bälle sowohl in der Aktionsbedingung ($p \leq 0,001$) als auch in der Vorstellungsbedingung ($p = 0,004$) signifikant schneller gefangen.

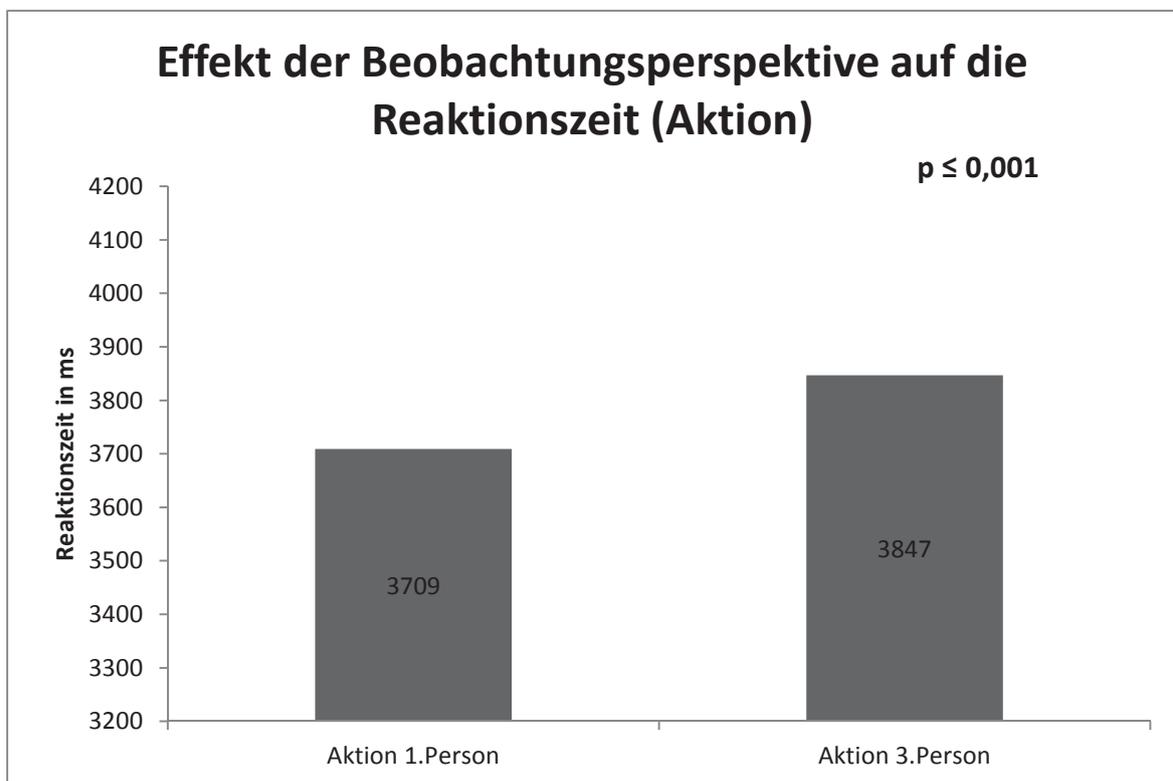


Abb. 11 Effekt der Perspektive beim aktiven Fangen auf die Reaktionszeit

Die Reaktionszeiten (Medianwerte) beim aktiven Fangen (Aktion) in Millisekunden (ms) in Abhängigkeit von der Perspektive der ersten oder dritten Person unterschieden sich signifikant (Signifikanzwert $p \leq 0,001$).

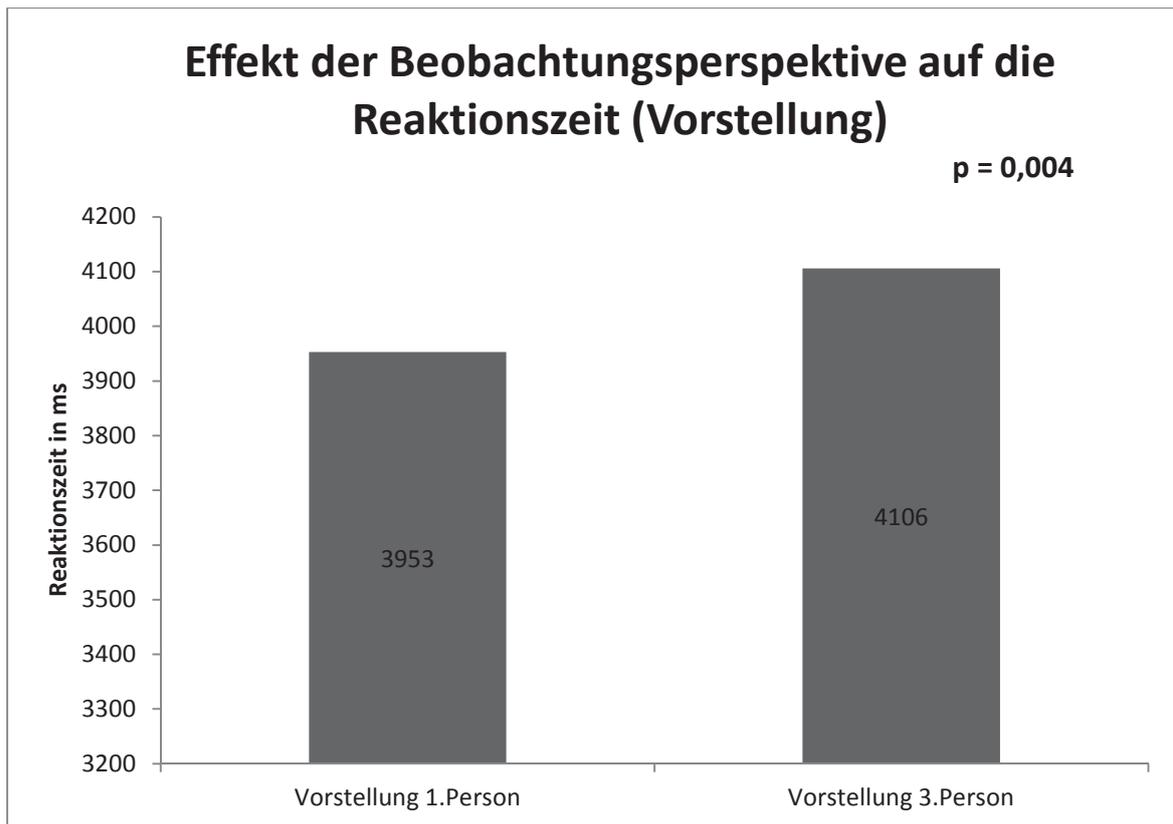


Abb. 12 Effekt der Perspektive beim aktiven Vorstellen des Fangens auf die Reaktionszeit

Die Reaktionszeiten (Medianwerte) beim aktiven Vorstellen (Vorstellung) in Millisekunden (ms) in Abhängigkeit von der Perspektive der ersten oder dritten Person unterschieden sich signifikant (Signifikanzwert $p = 0,004$).

4.2 Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie

Sämtlichen im Ergebnisteil genannten Aktivierungsarealen liegt ein Schwellenwert von $p < 0,05$ der *Random Effects Analysis* mit Aktivierungsarealen (Clustern) von mindestens 15 zusammenhängenden Voxeln zugrunde.

4.2.1 Aktive motorische Handlung

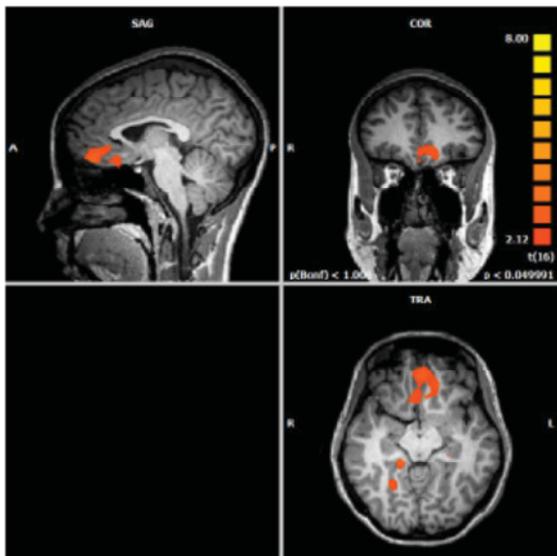
Beim aktiven Fangen der Bälle vor dem Hintergrund der virtuellen Realität wurde ein signifikanter Anstieg an Hirnaktivität im Gyrus frontalis superior, im Gyrus fusiformis, im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus gefunden (vgl. Tabelle 1/Abb. 13).

Tabelle 1 Hirnaktivierungen bei aktivem motorischen Fangen

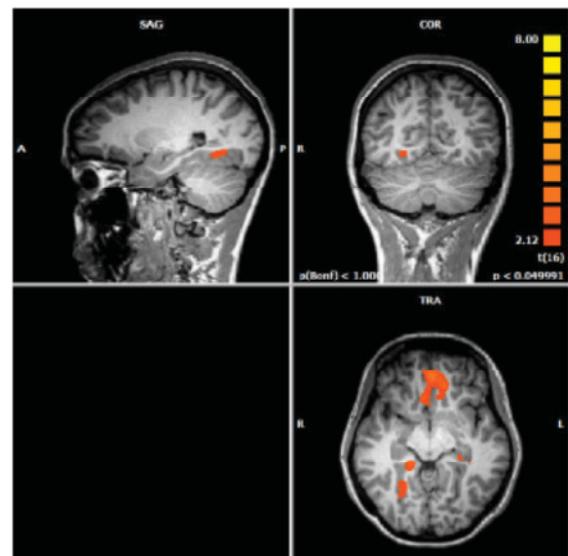
Auflistung der linken (L) und rechten (R) aktivierten Hirnareale bei aktiver motorischer Handlung mit Zuordnung von zugehörigem Brodmann-Areal (BA), Größe des Aktivierungsareals in Voxeln, t-Wert und Koordinaten der Spitzenaktivierung, angegeben in den räumlichen Koordinaten (x,y,z) des dreidimensionalen Talairach-Raumes.

Region	BA	Größe (Voxel)	t	Koordinaten der Spitzenaktivierung		
				x	y	z
R/L Gyrus frontalis superior	10	6425	4.67	2	43	-9
R Gyrus fusiformis	19	517	3.38	26	-59	-6
R Gyrus parahippocampalis	36	529	3.73	20	-38	-6
L Hippocampus		1460	3.41	-31	-41	3

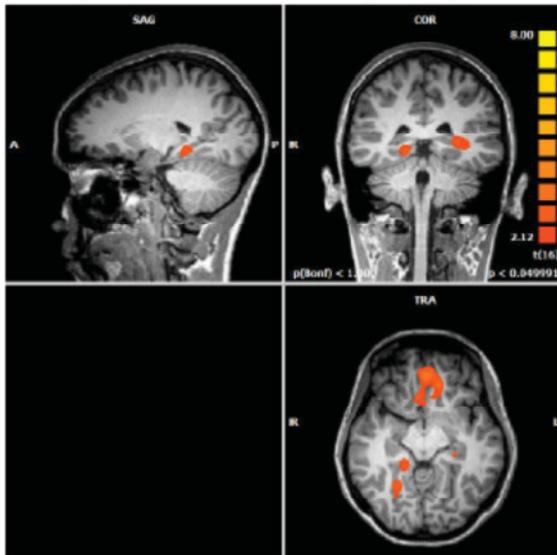
$p < 0,05$; Clusterschwelle > 15 Voxel



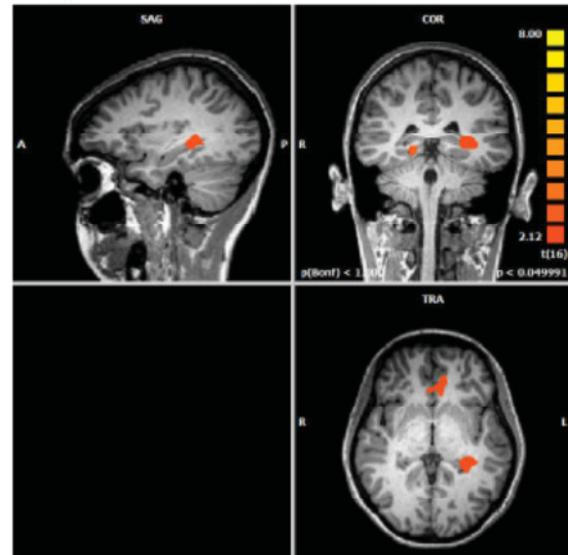
R/ L Gyrus frontalis superior (2/43/-9)



R Gyrus fusiformis (26/-59/-6)



R Gyrus parahippocampalis (20/-38/-6)



L Hippocampus (-31/-41/3)

$p < 0,05$; Clusterschwelle > 15 Voxel

Abb. 13 Hirnaktivierungen bei aktivem motorischen Fangen

Rechtshemisphärische (R) und linkshemisphärische (L) Hirnaktivierungen bei aktiver motorischer Handlung im Gyrus frontalis superior, im Gyrus fusiformis, im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus.

4.2.2 Beobachtungsbedingung

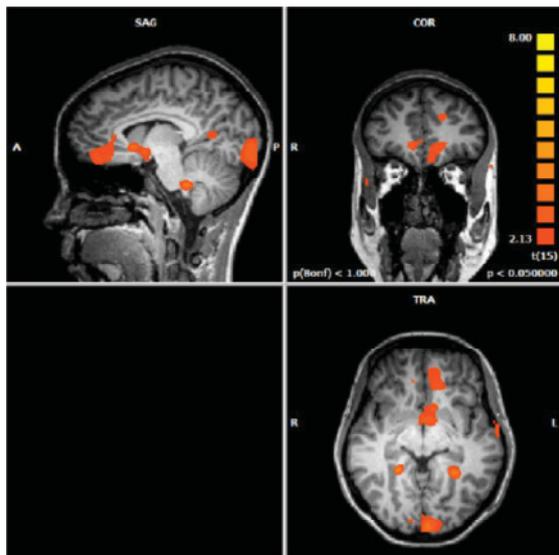
Das passive Beobachten des Fangens der Bälle durch den Avatar führte zu bilateralen Hirnaktivierungen im Gyrus parahippocampalis, im Gyrus frontalis superior, im Gyrus temporalis superior und im Nucleus caudatus. Des Weiteren führte die Handlungsbeobachtung zu einem Anstieg der Hirnaktivierungen in der rechten Area cingularis anterior und der linken Area cingularis posterior, im linken Gyrus temporalis medius, im rechten Cuneus und im linken Cerebellum (vgl. Tabelle 2/Abb. 14).

Tabelle 2 Hirnaktivierungen bei Beobachtung der motorischen Handlung

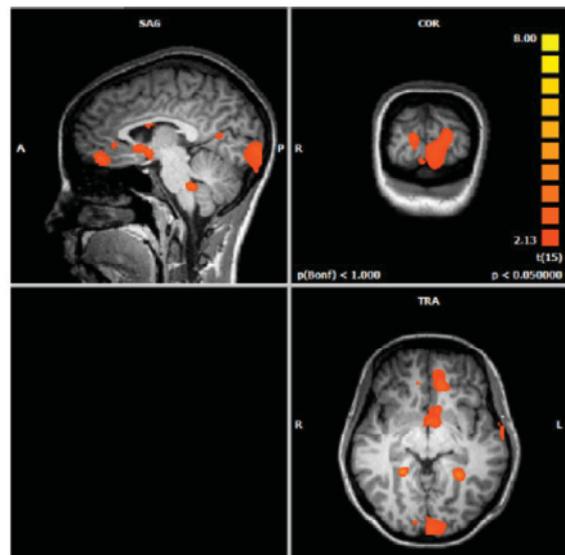
Auflistung der linken (L) und rechten (R) aktivierten Hirnareale bei passiver Beobachtung von motorischer Handlung mit Zuordnung von zugehörigem Brodmann-Areal (BA), Größe des Aktivierungsareals in Voxeln, t-Wert und Koordinaten der Spitzenaktivierung, angegeben in den räumlichen Koordinaten (x,y,z) des dreidimensionalen Talairach-Raumes.

Region	BA	Größe (Voxel)	t	Koordinaten der Spitzenaktivierung		
				x	y	z
R Gyrus parahippocampalis	37	1360	5.23	26	-44	-6
L Gyrus parahippocampalis	19	2163	4.58	-28	-47	-6
R Area cingularis anterior		4627	3.78	11	37	0
L Area cingularis posterior	30	986	2.88	-10	-59	12
R Gyrus frontalis superior	8	453	3.06	8	52	42
L Gyrus frontalis superior	9	601	3.40	-16	37	27
L Gyrus temporalis medius	21	1197	3.72	-40	-5	-24
L Gyrus temporalis superior	22	1065	3.44	-67	-5	0
R Gyrus temporalis superior	38	4076	4.46	53	22	-21
R Cuneus	18	10126	4.41	14	-98	9
R Ncl. caudatus		507	3.47	5	-2	21
L Ncl. caudatus		2075	4.27	-7	13	0
L Cerebellum		3755	5.86	-13	-35	-39
L Cerebellum		406	4.28	-25	-62	-15

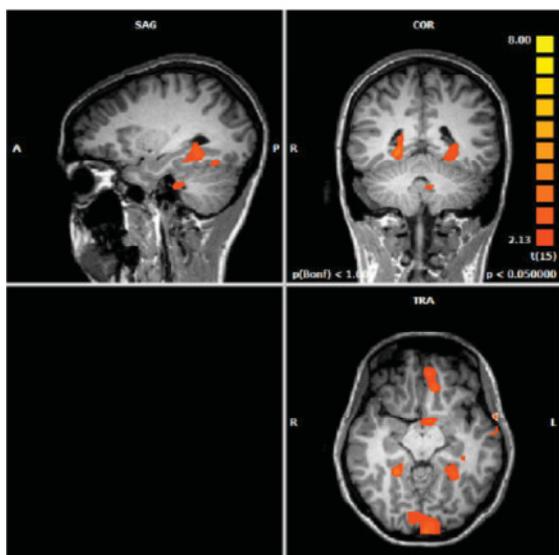
p < 0,05; Clusterschwelle > 15 Voxel



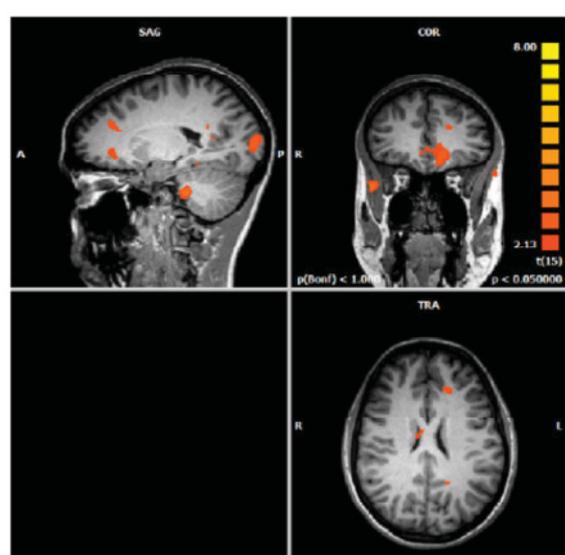
R Area cingularis anterior (11/37/0)



R Cuneus (14/-98/9)



L Gyrus parahippocampalis (-28/-47/-6)
R Gyrus parahippocampalis (26/-44/-6)



L Gyrus frontalis superior (-16/37/27)

$p < 0,05$; Clusterschwelle > 15 Voxel

Abb. 14 Hirnaktivierungen bei Beobachtung der motorischen Handlung

Rechtshemisphärische (R) und linkshemisphärische (L) Hirnaktivierungen bei der Handlungsbeobachtung in der Area cingularis anterior, im rechten Cuneus, bilateral im Gyrus parahippocampalis und im Gyrus frontalis superior.

4.2.3 Motorische Vorstellung

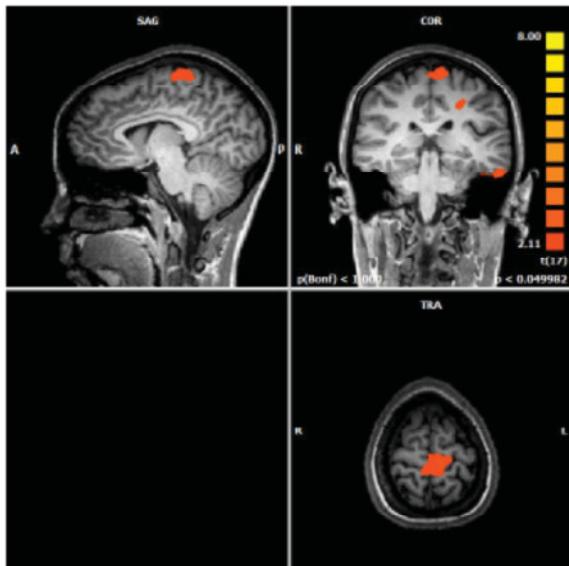
Aktive motorische Vorstellung hatte einen Anstieg der Hirnaktivität im linken Gyrus frontalis superior und inferior, im linken Gyrus postcentralis, im linken Gyrus supramarginalis, in der linken Area insularis posterior sowie in der linken Area cingularis ventralis anterior zur Folge. Weitere Aktivitätsanstiege fanden sich im rechten Gyrus temporalis inferior und im rechten Cerebellum (vgl. Tabelle 3/Abb. 15).

Tabelle 3 Hirnaktivierungen bei motorischer Vorstellung

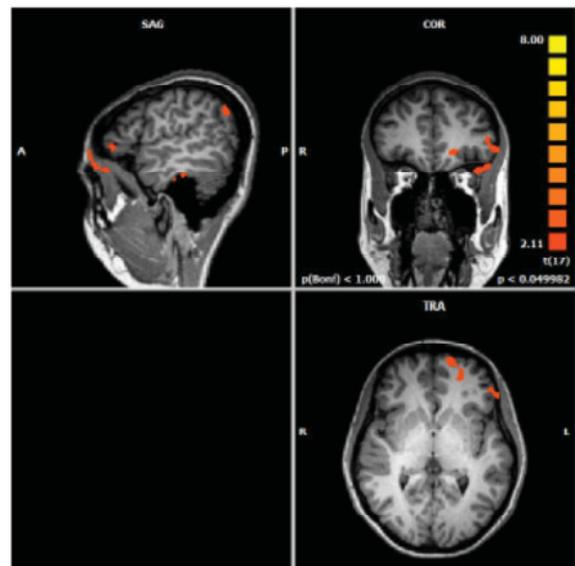
Auflistung der linken (L) und rechten (R) aktivierten Hirnareale bei aktiver motorischer Vorstellung mit Zuordnung von zugehörigem Brodmann-Areal (BA), Größe des Aktivierungsareals in Voxeln, t-Wert und Koordinaten der Spitzenaktivierung, angegeben in den räumlichen Koordinaten (x,y,z) des dreidimensionalen Talairach-Raumes.

Region	BA	Größe (Voxel)	t	Koordinaten der Spitzenaktivierung		
				x	y	z
L Gyrus frontalis superior (SMA)	6	2912	3.26	-7	-29	66
L Gyrus frontalis inferior	45	573	2.84	-58	34	0
L Gyrus postcentralis	3	433	3.04	-28	-29	39
L Area insularis posterior	13	406	3.06	-34	-20	12
L Gyrus supramarginalis	39	706	2.59	-52	-68	33
R Gyrus temporalis inferior	21	2352	3.57	69	-17	-18
L Gyrus frontalis superior	10	2524	2.98	-16	64	12
L Area cingularis ventralis anterior	10	600	2.81	-16	37	-3
R Cerebellum		555	2.90	35	-77	-39

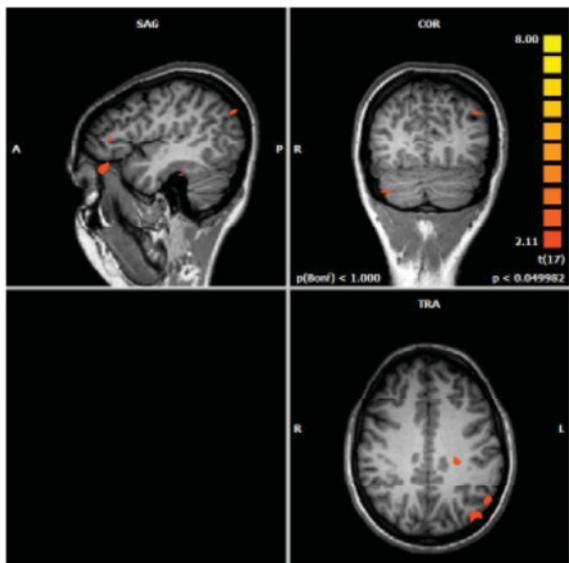
p < 0,05; Clusterschwelle > 15 Voxel



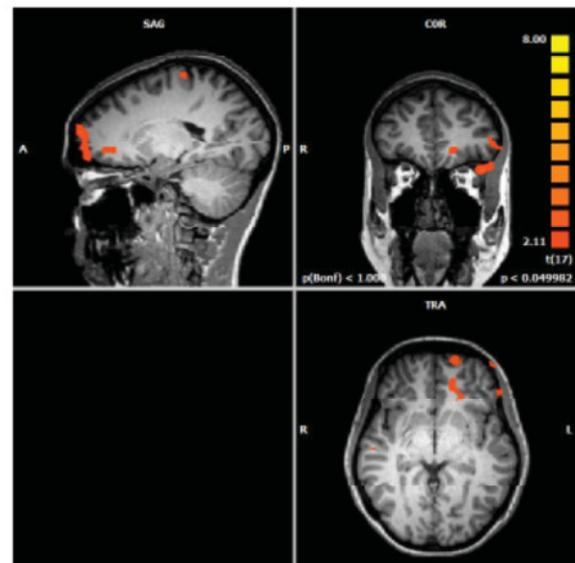
L Gyrus frontalis superior, SMA (-7/-29/66)



L Gyrus frontalis inferior (-58/34/0)



L Gyrus supramarginalis (-52/-68/33)



L Area cingularis ventralis anterior (-16/37/-3)
p < 0,05; Clusterschwelle > 15 Voxel

Abb. 15 Hirnaktivierungen bei motorischer Vorstellung

Rechtshemisphärische (R) und linkshemisphärische (L) Hirnaktivierungen bei aktiver motorischer Vorstellung im Gyrus frontalis superior, im Gyrus frontalis inferior, im Gyrus supramarginalis und in der Area cingularis ventralis anterior.

4.3 Post-hoc-Analyse der aktivierten Hirnregionen

Unter Verwendung paarweiser t-Tests bei verbundenen Stichproben mit Bonferroni-Korrektur $\alpha = 0,003$ und ergänzender Berechnung von Effektstärken Cohens d , wurde eine Post-hoc-Analyse des Aktivierungsgrades ausgewählter Hirnregionen durchgeführt. Die dazu extrahierten Beta-Werte (β), die am Punkt der Spitzenaktivierung (*Peak*) eines aktivierten Clusters extrahiert wurden, gingen als indirekte Marker des Grades an Hirnaktivierung in die Analyse ein. Es wurden die Beta-Werte von den folgenden, bei der motorischen Vorstellung aktivierten Hirnregionen, mit den Beta-Werten der identischen Hirnregion bei aktiver Bewegungsausführung und bei passiver Bewegungsbeobachtung verglichen: linker Gyrus frontalis superior (SMA), linker Gyrus frontalis inferior (IFG), linker Gyrus supramarginalis (IPL), linke Area cingularis ventralis anterior (ACC).

Im linken Gyrus frontalis superior (SMA) fand sich bei motorischer Vorstellung im Vergleich zu aktivem Fangen [$T = -3,44$, $p = 0,003$, Freiheitsgrade $df = 16$, Cohens $d = 0,84$] und Handlungsbeobachtung [$T = 3,57$, $p = 0,003$, Freiheitsgrade $df = 16$, Cohens $d = 0,89$] eine signifikant höhere Aktivierung (β) (vgl. Abb. 16).

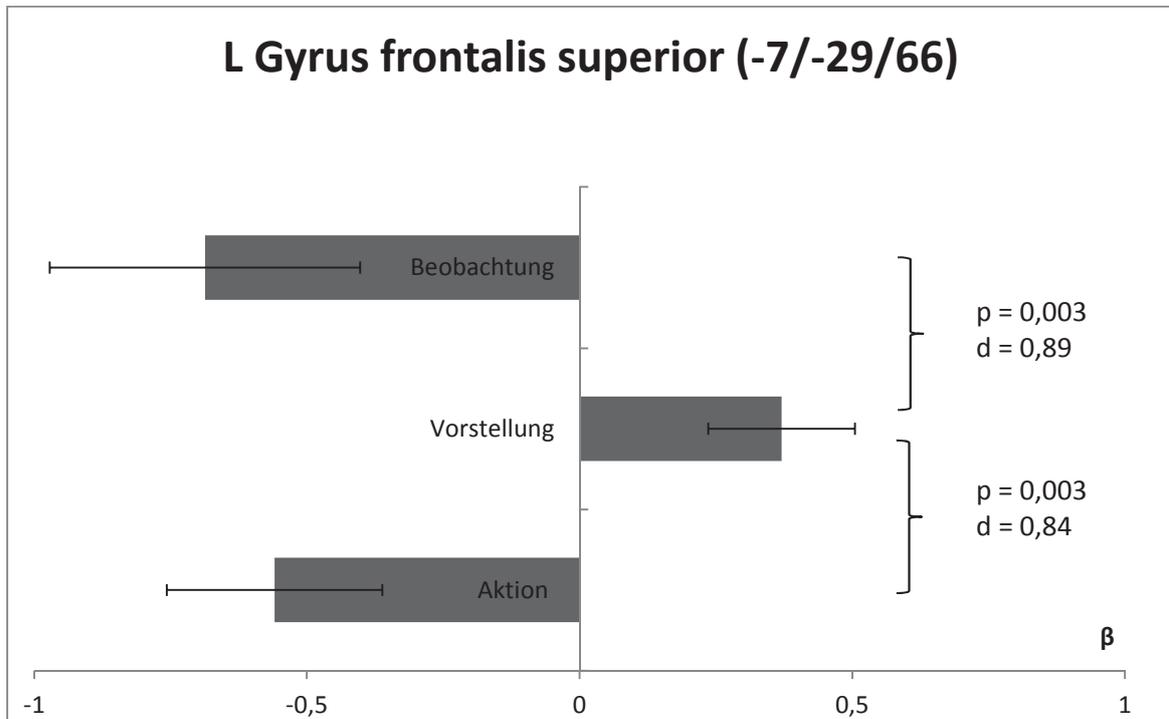


Abb. 16 Beta-Werte (β) der Spitzenaktivierung im linken Gyrus frontalis superior (-7/29/66) bei motorischer Vorstellung, Beobachtung und Handlung

Aktivierungsgrad des linken (L) Gyrus frontalis superior bei Vorstellung im Vergleich mit Ausführung (Aktion) und Beobachtung einer Handlung anhand von Beta-Werten (β). Der Vergleich erfolgte unter Verwendung paarweiser t-Tests bei verbundenen Stichproben mit Bonferroni-Korrektur (p , Signifikanzwert) und Berechnung von Effektstärken (Cohens d).

Auch für den linken Gyrus frontalis inferior (IFG) konnte eine stärkere Hirnaktivierung (β) bei der motorischen Vorstellung verglichen mit der aktiven Handlungsausführung [$T = -2,51$, $p = 0,023$, Freiheitsgrade $df = 16$, Cohens $d = 0,6$] und Handlungsbeobachtung [$T = 2,26$, $p = 0,039$, Freiheitsgrade $df = 15$, Cohens $d = 0,6$] festgestellt werden. Dieses Ergebnis war jedoch nach der Bonferroni-Korrektur nicht signifikant ($p > 0,05$) (vgl. Abb. 17).

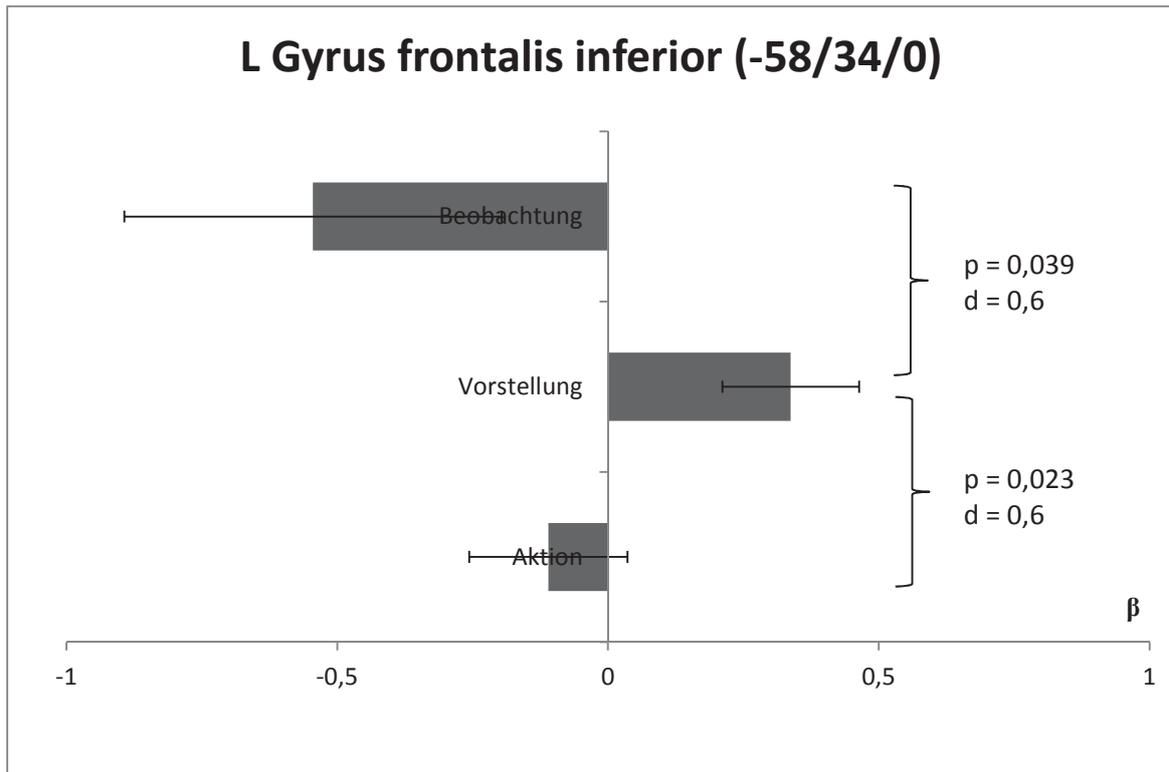


Abb. 17 Beta-Werte (β) der Spitzenaktivierung im linken Gyrus fontalis inferior (-58/34/0) bei motorischer Vorstellung, Beobachtung und Handlung

Aktivierungsgrad des linken (L) Gyrus frontalis inferior bei Vorstellung im Vergleich mit Ausführung (Aktion) und Beobachtung einer Handlung anhand von Beta-Werten (β). Der Vergleich erfolgte unter Verwendung paarweiser t-Tests bei verbundenen Stichproben mit Bonferroni-Korrektur (p , Signifikanzwert) und Berechnung von Effektstärken (Cohens d).

Im linken Gyrus supramarginalis (IPL) war dieser nichtsignifikante ($p > 0,05$) Trend bei einem Cohens d von $< 0,5$ (schwacher Effekt) im Vergleich der motorischen Vorstellung mit Handlungsausführung [$T = -1,93$, $p = 0,071$, Freiheitsgrade $df = 16$, Cohens $d = 0,47$] und Handlungsbeobachtung [$T = 1,84$, $p = 0,086$, Freiheitsgrade $df = 15$, Cohens $d = 0,46$] ebenfalls zu erkennen (vgl. Abb. 18).

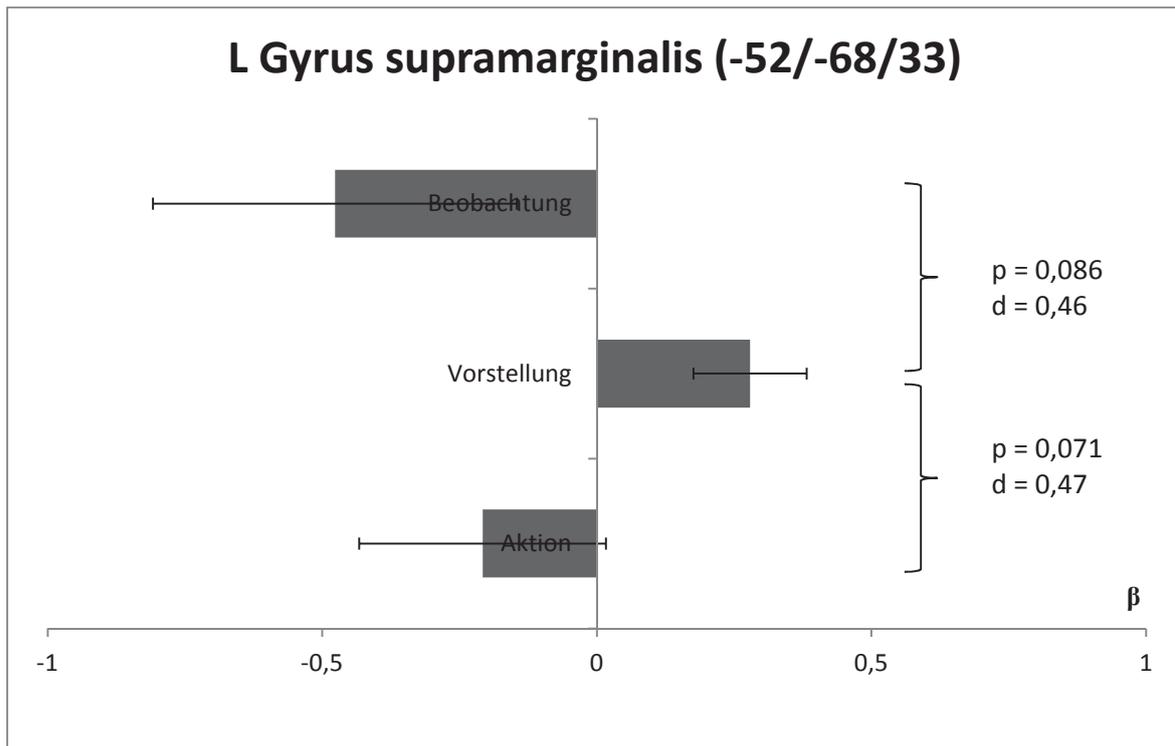


Abb. 18 Beta-Werte (β) der Spitzenaktivierung im linken Gyrus supramarginalis (-52/-68/33) bei motorischer Vorstellung, Beobachtung und Handlung

Aktivierungsgrad des linken (L) Gyrus supramarginalis bei Vorstellung im Vergleich mit Ausführung (Aktion) und Beobachtung einer Handlung anhand von Beta-Werten (β). Der Vergleich erfolgte unter Verwendung paarweiser t-Tests bei verbundenen Stichproben mit Bonferroni-Korrektur (p , Signifikanzwert) und Berechnung von Effektstärken (Cohens d).

In der linken ventralen Area cingularis ventralis anterior (vACC) konnte keine signifikant erhöhte Hirnaktivierung zugunsten der motorischen Vorstellung nachgewiesen werden. In dieser Region wurde bei aktiver motorischer Vorstellung jedoch ein mittelstarker, nichtsignifikanter Effekt einer erhöhten Hirnaktivierung zugunsten der Perspektive der dritten Person festgestellt [$T = 2,13$, $p = 0,048$, Freiheitsgrade $df = 17$, Cohens $d = 0,5$].

In keiner der vier untersuchten Regionen konnten signifikante Unterschiede der Hirnaktivierungen (β) im Vergleich von aktiver Handlungsausführung und Handlungsbeobachtung gefunden werden.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden fMRT-Studie war es, die Hirnregionen zu identifizieren, die bei aktiver Handlungsausführung, Handlungsbeobachtung und motorischer Vorstellung in der virtuellen Realität des *Rehabilitation Gaming Systems* (RGS) aktiv sind. Mit dem Ziel, die dem RGS zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen genauer zu verstehen, wurden 18 junge und gesunde Probanden mittels fMRT untersucht. Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war die Arbeitshypothese, dass dabei das humane Spiegelneuronensystem von Bedeutung ist.

Aussagen zur Effektivität des RGS konnten anhand von Verhaltensdaten getroffen werden, die während der fMRT-Untersuchungen erhoben wurden. Demnach war ein signifikanter Unterschied der Korrektheit des Fangens im Vergleich von Aktions- und Vorstellungsbedingung zu verzeichnen. So erfolgte das Fangen unter Sichtkontrolle zu 93,9 % korrekt. Unter motorischer Vorstellung ohne visuelle Rückmeldung über richtiges oder falsches Fangen wurden hingegen lediglich 75 % der Bälle korrekt gefangen. Hypothesenkonform zeigte sich somit wie auch von Hanakawa et al. (2003) beschrieben, dass die Aufgaben im Vorstellungsmodus weniger präzise absolviert wurden als unter Sichtkontrolle. Eine Ursache dafür könnte die fehlende visuelle Rückmeldung vom RGS während der motorischen Vorstellung sein. So könnte diese fehlende visuelle Kontrolle zu systematischen Fehlern geführt haben, während beim fehlerhaften Fangen unter Sichtkontrolle die Möglichkeit bestand die folgenden Bewegungen in ihrer Ausführung zu korrigieren. Die motorische Vorstellung schien auch in Bezug auf die Dauer des Fangens anspruchsvoller zu sein, was sich in den Reaktionszeiten des Fangens widerspiegelte. So wurde unter visueller Kontrolle antizipatorisch gefangen, d.h. im Median 248 ms vor dem festgelegten Zeitpunkt. Das spricht für einen von den Probanden verinnerlichten und automatisiert ausgeführten Prozess des Fangens. Diese Form der automatisierten motorischen Reaktion wurde auch im Zusammenhang mit automatisierten Fingerbewegungen beschrieben (Stephan et al., 2002). So interpretierten Stephan et al. (2002) das Verarbeiten und Ausführen der rhythmischen Fingertippbewegungen nicht als reaktive vollbewusste Bewegung, sondern als automatische motorische Reaktion. Das präzise und schnelle Fangen in der aktiven Fangbedingung des RGS spricht somit also dafür, dass die motorische Aufgabe für die gesunden Probanden leicht genug war, um die

Bewegung automatisiert ausführen zu können. Anders verhielten sich die Reaktionszeiten unter motorischer Vorstellung. Dabei wurden die Bälle im Median 55 ms nach dem festgelegten Fangzeitpunkt gefangen. Diese Verzögerung des vorgestellten Fangens im Vergleich zum tatsächlich ausgeführten Fangen deutet darauf hin, dass mentales Fangen weniger automatisiert abläuft und Areale höherer motorischer Kontrolle involviert. Dadurch war wohl auch die Fehleranfälligkeit größer als bei der realen Fangaufgabe.

Trotz der Rechtshändigkeit aller Probanden spielte es für die Qualität des Fangens keine Rolle, ob mit der rechten oder linken Hand gefangen wurde. Dies hing möglicherweise damit zusammen, dass beim Tastendruck unter experimentellen Bedingungen im MRT keine Fingerfeinmotorik beansprucht wurde. Allerdings zeigte sich in den Hirnaktivierungen eine linkshemisphärische Dominanz, obwohl die Anzahl des Fangens mit der rechten und linken Hand ausgewogen war. Dieses Ergebnis lässt sich am ehesten auf die Rechtshändigkeit der Probanden zurückführen und deckt sich mit einer Untersuchung von Gut et al. (2007) zu funktionellen Hirnkorrelaten von Rechtshändigkeit. Sie konnten in ihren fMRT-Untersuchungen zeigen, dass bei Bewegungen der dominanten und der nicht-dominanten Hand eine Dominanz der linken Hemisphäre über die rechte zu verzeichnen war. Diese resultierte aus der größeren kontralateralen Aktivierung der dominanten rechten Hand und der größeren ipsilateralen Aktivierung der nicht-dominanten linken Hand. Dieser Effekt war allerdings vor allem bei komplexen motorischen Aufgaben zu verzeichnen (Gut et al., 2007). Diese Erklärung lässt sich auch auf das motorische Training mit dem RGS übertragen und deutet darauf hin, dass das Fangen im RGS eine komplexe visuomotorische Aufgabe zu sein scheint.

Auch die Perspektive, aus der gefangen wurde, hatte einen signifikanten Einfluss auf die Zeit, die die Probanden zum Fangen im RGS benötigten. Sowohl innerhalb der Bedingungen Aktion und Vorstellung als auch berechnet aus beiden aktiven Bedingungen, zeigten sich signifikant schnellere Reaktionszeiten, wenn aus der Perspektive der ersten Person gefangen wurde. Das steht im Einklang mit der auf Basis von Untersuchungen von Jackson et al. (2006) für diese Studie aufgestellten Hypothese. Auch Vogeley et al. (2004) wiesen diesen Effekt von Perspektive nach. In einem vergleichbaren Paradigma, bei dem ein roter, aus verschiedenen Perspektiven kommender Ball mithilfe eines Avatars gefangen wurde, zeigten sie, dass das Fangen in der Perspektive der ersten Person mit kürzeren

Reaktionszeiten und einer geringeren Fehlerrate absolviert wurde als das Fangen aus der Perspektive der dritten Person (Vogeley et al., 2004). Meltzoff (2005) beschrieb den Effekt der Perspektive der ersten Person beim Lernen durch Imitation im Kindesalter mit der sogenannten „Wie-ich“-Hypothese, wonach das Erlernen von Fähigkeiten durch die Perspektive der ersten Person vereinfacht wird. Gleichmaßen dürfte die Perspektive der ersten Person in der Virtualität des RGS das Imitieren des Avatars beim Fangen vereinfachen.

Bekannt ist, dass in Abhängigkeit von der Perspektive einer motorischen Handlung (Vogeley et al., 2004) und Vorstellung (Lorey et al., 2009, Watanabe et al., 2011) unterschiedliche Hirnregionen aktiviert werden. So beschrieben Vogeley und Fink (2003) in ihrer Zusammenfassung der Studienergebnisse den medialen präfrontalen Kortex, den medialen parietalen Kortex und den lateralen temporoparietalen Kortex als der Perspektive der ersten Person zugeordnet. Interessant wäre es zu untersuchen, ob auch beim Training mit dem RGS von der Perspektive abhängige Unterschiede in den Hirnaktivierungen existieren, um ggf. weitere Verbesserungen der Effektivität des Trainings im RGS erzielen zu können. Diese Fragestellung zu untersuchen war aufgrund der geringen Anzahl der Trials in diesem Paradigma nicht möglich und ist eine Anregung für Folgeuntersuchungen. Beispielsweise wären weitere Untersuchungen zu dem in der Area cingularis ventralis anterior gefundenen mittelstarken nichtsignifikanten Effekt zugunsten der Perspektive der dritten Person sinnvoll.

Anhand der Messdaten der fMRT konnten die beim Training mit dem RGS aktivierten Hirnregionen hinsichtlich der Ausgangsfragestellungen untersucht werden.

Beim aktiven Fangen (Aktion) in der virtuellen Simulation des RGS konnte ein Anstieg der Hirnaktivität im Gyrus frontalis superior, im Gyrus fusiformis, im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus gefunden werden.

Entgegen der Arbeitshypothese waren keine verstärkten Aktivierungen im Motorcortex zu verzeichnen. Insbesondere war kein Aktivitätsanstieg im primär motorischen Kortex (M1) nachzuweisen. Verstärkte M1-Aktivierungen bei motorischer Handlungsausführung wurden in vergleichbaren Voruntersuchungen u.a. von Hanakawa et al. (2003) beschrieben. Analog zu den in dieser Studie fehlenden M1-Aktivierungen beim aktiven Tastendruck konnten NirKKo et al. (2001) bei bimanuellen distalen Fingerbewegungen ebenfalls lediglich Aktivierungen in sekundären motorischen Arealen finden. Hingegen

führten proximale bimanuelle Armbewegungen zu Aktivierungen im primär motorischen Kortex (Nirkko et al., 2001). In dieser Studie bewegten die Probanden für den Tastendruck im MRT ausschließlich ihre Zeigefinger, um Bewegungsartefakte durch Armbewegungen zu vermeiden. So ist es dennoch möglich, dass das Training mit dem Originalparadigma des RGS, bei dem aktive Bewegungen der gesamten oberen Extremität ausgeführt werden, auch den primär motorischen Kortex aktiviert. Möglicherweise sind die fehlenden M1-Aktivierungen in dieser Untersuchung auch auf das Versuchsparadigma zurückzuführen. Geht man davon aus, dass sich die hämodynamischen Antworten mit zunehmender Anzahl von *Trials* in einem *Mixed Design* aufsummieren (Buckner, 1998), so ist es möglich, dass im experimentellen Paradigma des RGS sowohl die kurze Zeit des aktiven Fangens von einer Sekunde als auch die lange Zeitspanne von 24 Sekunden zwischen den aktiven Fangbewegungen einen auf das experimentelle Versuchsdesign zurückführbaren Erklärungsansatz für die fehlenden M1-Aktivierungen geben. Eine weitere Ursache für die fehlenden M1-Aktivierungen liegt möglicherweise in der von den Probanden erlernten und automatisiert ausgeführten und damit leichten Aufgabe des Fangens. So wurde der aktivitätsabhängige Langzeitpotenzierungs- und Langzeitdepressionsmechanismus des M1 beim motorischen Lernen, vergleichbar der Langzeitpotenzierung im Hippocampus, bereits von Sanes und Donoghue (2000) zusammenfassend beschrieben. Interessant wäre eine Untersuchung dazu, ob das gleiche Phänomen auch bei Patienten mit motorischen Defiziten nach einem Schlaganfall zu finden ist, oder ob es bei diesen Patienten zu einem Aktivitätsanstieg im Motorcortex im Rahmen plastischer Degenerationsvorgänge kommt.

Das aktive Fangen im RGS führte zu ausgeprägten Aktivierungen im Brodmann-Areal 10 des rechten und linken Gyrus frontalis superior. Dieses Areal ist bisher wenig verstanden (Ramnani & Owen, 2004). Es scheint im Zusammenhang mit höheren kognitiven Funktionen zu stehen und soll beim Planen von Handlungen und beim Ergreifen von Initiative involviert sein (Semendeferi et al., 2001). Beim Training mit dem RGS fanden sich die Aktivierungen im Brodmann-Areal 10 im Bereich des Gyrus frontalis superior und der Area ventralis cingularis anterior nicht nur bei der Handlungsausführung, sondern auch unter motorischer Vorstellung. Übereinstimmend mit Erkenntnissen von Grabenhorst et al. (2008) deuten diese Aktivierungen beim aktiven Fangen und beim Vorstellen des Fangens auf eine Beteiligung des BA 10 an der motorischen Entscheidungsfindung hin. Insbesondere wurde dieses Areal beim Entscheidungsfindungsprozess im Zusammenhang mit einer Auswahlmöglichkeit, dem Nutzen einer Handlung und der damit verbundenen Freude beschrieben (Grabenhorst & Rolls, 2011). Die virtuelle Simulation des RGS hat

einen spielerischen Charakter, der vergleichbar mit dem eines Computerspiels ist. So scheinen das spielerische Abschätzen und Vorausplanen des erwarteten Fangens sowie der Erfolg des Fangens im RGS das Brodmann-Areal 10 als ein Areal der Motivation und Freude zu aktivieren. Das anteriore Cingulum ist zudem als ein Hirnareal für *Theory of Mind* vorbeschrieben (Vogeley et al., 2001). Es scheint dem Verstehen des Paradigmas zu dienen und den Probanden zu helfen, sich in den Avatar hineinzusetzen, um so durch den Avatar als Repräsentanten des eigenen Körpers Bälle zu fangen. Des Weiteren wurde das anteriore Cingulum von Posner et al. (2007) auch im Zusammenhang mit Selbstregulation beim Erfüllen von Aufgaben erwähnt.

Das aktive Fangen im RGS involvierte darüber hinaus den Gyrus fusiformis. Dieser wurde von Hanakawa et al. (2008) in einer Studie zu vorgestellten und tatsächlich ausgeführten Fingerbewegungen beschrieben. Dabei war die Aktivierung beim Vorstellen der Bewegung größer als bei deren tatsächlicher Ausführung (Hanakawa et al., 2008). Gezeigt wurde auch, dass der Gyrus fusiformis der Gesichtserkennung dient und eine Rolle beim visuellen Erkennen und Verarbeiten von Körpern spielt (Peelen & Downing, 2005). So deuten die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie darauf hin, dass der Gyrus fusiformis an der visuellen Integration des Avatars in das virtuelle Szenario des RGS beteiligt sein dürfte.

In Übereinstimmung mit unserer Arbeitshypothese waren unter motorischer Vorstellung der Gyrus frontalis superior, speziell die supplementär motorische Area (SMA), sowie der Gyrus frontalis inferior und der Gyrus supramarginalis als Teil des inferioren Parietallappens aktiv. Ebenso waren der Gyrus temporalis inferior, die Area insularis posterior sowie der Gyrus postcentralis und das Cerebellum aktiv. Vergleichbare Ergebnisse beschrieben auch Hanakawa et al. (2003), Jeannerod und Frak (1999) sowie Gaggioli et al. (2004). Damit wird die dem RGS zugrundeliegende Annahme bestätigt, dass beim motorischen Vorstellen des Fangens im RGS Schlüsselareale des humanen Spiegelneuronensystems aktiv sind. Insbesondere die SMA, der Gyrus frontalis inferior sowie der Gyrus supramarginalis gehören dem kortikalen Netzwerk sensomotorischer Hirnareale an, die der motorischen Vorstellung (*Motor Imagery*) dienen. Die übergeordnete Rolle dieser drei Hirnregionen als Schlüsselareale des humanen Spiegelneuronensystems an der motorischen Vorstellung konnte die Post-hoc-Analyse anhand von Betawerten zeigen. Hier bestätigte sich die Hypothese der signifikant stärkeren Aktivierung der SMA und des Gyrus frontalis inferior unter motorischer Vorstellung als

unter Ausführung und Beobachtungen des Fangens. Es zeigten sich aber keine Unterschiede des Aktivierungsgrades dieser beiden Regionen im direkten Vergleich von Beobachtung und aktiver Handlung. Das mag darauf zurückzuführen sein, dass Areale des humanen Spiegelneuronensystems sowohl bei der Beobachtung einer Handlung als auch bei deren tatsächlicher Ausführung aktiv zu sein scheinen (Mukamel et al., 2010). So auch beim Training mit dem RGS.

Dass motorische Vorstellung mit Hirnaktivierungen im Brodman-Areal 3 des Gyrus postcentralis einhergeht, wurde analog zu den in dieser Studie nachgewiesenen Aktivierungen auch von Mokienco et al. (2013) beschrieben. Ebenso konnten Mokienco et al. (2013) Aktivierungen in der SMA unter motorischer Vorstellung verzeichnen.

In Übereinstimmung mit Erkenntnissen von Seitz et al. (1997), Deiber et al. (1998) und Dechent et al. (2004) führte das aktive Vorstellen des Fangens im RGS nicht zu Aktivierungen im Motorkortex in der hier durchgeführten Omnibus-Statistik über das gesamte Gehirn.

Unter motorischer Vorstellung zeigten sich Aktivierungen in der linken Inselregion, genauer im Brodmann-Areal 13. Ähnliche Aktivierungen konnten auch von Thakral & Slotnick (2009) im Zusammenhang mit gerichteter visueller Aufmerksamkeit gefunden werden, jedoch rechtshemisphärisch. So ergeben sich Anhaltspunkte dafür, dass das Brodmann-Areal 13 in der linken Area insularis posterior aktiv zu sein scheint, wenn die Probanden ihre Aufmerksamkeit auf die ihnen entgegenfliegenden Bälle als zu fangende Objekte richten. Die linkshemisphärischen Aktivierungen in frontalen (BA 45) und parietalen (BA 39) Arealen sprechen nicht nur für eine Beteiligung von Regionen des humanen Spiegelneuronennetzwerkes im Zusammenhang mit Bewegungsimitation und Bewegungsvorstellung, sondern scheinen auch der sensorischen Kontrolle und Integration von Bewegungen zu dienen. Beispielsweise wurden vergleichbare parietale Aktivierungen auch im Zusammenhang mit der Vorstellung von automatisierten Handlungen gezeigt (Seitz et al., 1997).

Das alleinige Beobachten des Fangens im RGS führte hingegen nicht zu Aktivierungen in den frontalen und parietalen Spiegelneuronenarealen. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass dieses Netzwerk nicht nur bei Handlungsausführung, sondern auch bei der Beobachtung des Fangens im RGS aktiviert wurde. Damit wäre dann in der Ausführung keine zusätzliche Aktivität zu erwarten.

Das Beobachten des Fangens führte hingegen zu ausgeprägten Aktivierungen im rechten Cuneus (BA 18). Diese Aktivierungen im Brodmann-Areal 18 während der motorischen Beobachtung wurden auch von Jackson et al. (2006) beschrieben und waren verstärkt in der Perspektive der ersten Person zu finden.

Des Weiteren fanden sich unter Handlungsbeobachtung im RGS bilaterale Hirnaktivierungen im Gyrus parahippocampalis und bilateral im Gyrus frontalis superior. Diese Hirnregionen wurden von Borowsky et al. (2005) in ihrer Funktion zur Verarbeitung von visuellen Stimuli in Form von Bildern beschrieben. Untersucht wurden retrospleniale Areale (gleichzusetzen mit dem in dieser Studie aktivierten posterioren cingulären Kortex) sowie parahippocampale Areale auch in ihrer Rolle beim Wahrnehmen von Panorama (Park & Chun, 2009). Diese Regionen waren auch bei der Beobachtung im RGS aktiv und sind höchstwahrscheinlich mit der visuellen Verarbeitung des Landschaftspanoramas im virtuellen Szenario des RGS verbunden.

5.1 Limitationen der Studie

Im Verlauf der Datenauswertung zeigten sich einige Schwächen des in der Studie verwendeten Paradigmas des RGS. Das RGS ist ein zur klinischen Anwendung bei Schlaganfallpatienten entwickeltes Paradigma, das zu Forschungszwecken umprogrammiert und zur Anwendung in der fMRT adaptiert wurde. Daraus ergaben sich gewisse Herausforderungen im experimentellen Versuchsaufbau, die der Studie Limitationen setzten.

Um die statistische Datenauswertung zu ermöglichen, war es notwendig ein einheitliches Studiendesign mit festen, den Triggerintervallen der MRT angepassten Zeitintervallen zu entwickeln. Diesen Limitationen einer experimentellen Studie geschuldet, hat das Versuchsparadigma des RGS vermutlich im Vergleich zum klinisch angewendeten RGS an Dynamik und Flexibilität verloren. So war beispielweise eine Variation des Ballflugs in Geschwindigkeit, Abstand und Flugzeit unter experimentellen Bedingungen nicht möglich. Ebenso war es problematisch, die Grafik der virtuellen Realität auch in der fMRT so realitätsgetreu abzubilden wie im Originalparadigma des RGS. Im Verlauf der Messung gaben die jungen und gesunden Probanden einen zunehmenden Aufmerksamkeitsverlust und Ermüdungserscheinungen an.

Das Versuchsparadigma des RGS ist ein Mixed Design, ein Studiendesign in der fMRT, das insbesondere zum Untersuchen aufgabenbezogener motorischer Handlungen geeignet ist. In diesem Paradigma waren die drei Bedingungen aktive Handlung, passives Beobachten und aktive motorische Vorstellung jedoch nicht wie im gemischten Studiendesign randomisiert. Die drei Bedingungen waren in drei pseudorandomisierten Blockeinheiten angeordnet, die in eigenständigen fMRT-Messblöcken erfasst wurden und dadurch wie pseudorandomisierte Einzelexperimente erschienen. Diese Unterteilung erwies sich im Verlauf der Datenauswertung in zwei Aspekten nicht optimal: Zum einen führte das stetige Wiederholen derselben experimentellen Aufgabe innerhalb eines Blocks offensichtlich zu Ermüdungserscheinungen und einer Unterforderung bei den Probanden. Zum anderen zeigten sich Nachteile der drei voneinander getrennten Messungen beim Erstellen der Generalisierten Linearen Modelle (GLMs) für die statistische Bildanalyse. Da für jede Messung ein eigenständiges GLM erstellt wurde, statistische Berechnungen und Vergleiche jedoch nur innerhalb eines GLM durchführbar sind, war es nur über eine Extraktion von Beta-Werten möglich, Aktivierungsgrade von Hirnregionen untereinander zu vergleichen. Ein direkter Voxelvergleich von Hirnregionen wäre nur bei einem gemeinsamen GLM aller drei Blöcke möglich gewesen. Als Vorschlag für Verbesserungen bei Folgestudien gilt es, die drei Bedingungen des experimentellen Versuchsaufbaus in einem Messblock pseudorandomisiert zu präsentieren. So könnte möglicherweise bei den Probanden ein größeres Engagement erzielt und eine vergleichende statistische Datenauswertung ermöglicht werden. Positiv zu bewerten waren der Wechsel von aktiven Aufgabenblöcken und passivem Beobachtungsblock als Kontrollbedingung sowie die Gesamtlänge der experimentellen Messungen von etwa 40 Minuten, was zur Minimierung von Artefakten beitrug.

Jeder Block enthielt 24 *Trials*. In fMRT-Studien, die als *Mixed Design* angelegt sind, steigt mit der Anzahl der *Trials* die statistische Aussagekraft (*Power*). Insbesondere zum Erfassen von schwächer aktivierten Hirnarealen ist eine große Anzahl an *Trials* mit einem *Event*, in diesem Fall dem Tastendruck zum Fangen des Balls, erforderlich. Möglicherweise liefert die verhältnismäßig geringe Anzahl der *Trials* bezogen auf die Gesamtmessdauer der Studie eine Erklärung dafür, dass wider Erwarten keine Aktivierungen im sensomotorischen Kortex gefunden werden konnten. Folglich wäre es eine weitere Anregung für die geplanten Folgestudien die Dauer der *Inter-Trial-Intervalle* (ITI) zu verkürzen. So könnte durch eine größere Anzahl an *Trials* (n) in einer Messung die statistische *Power* erhöht werden. Des Weiteren ließen sich so systematische Fehler

durch etwaige Ermüdungseffekte der Probanden während der bis zu 16 s dauernden *Inter-Trial-Intervalle* vermeiden.

Weitere Verbesserungen der Messgenauigkeit ließen sich vermutlich beim Erfassen der *Events*, beispielsweise beim Erfassen des Fangens erzielen. Sind die Inter-Stimulus-Intervalle zu kurz, so kann es zu einer Aufsättigung des Signals kommen (Schneider & Fink, 2013). Die *Events* dieser Studie wurden unter Anwendung einer TR von 4 s erfasst. Berücksichtigt man die Trägheit der BOLD-Antwort, so wäre es möglich, dass zwei zu untersuchende *Events*, z.B. die motorische Vorstellung und der 1,5 s darauf folgende Tastendruck, innerhalb einer TR liegen und sich ihre Aktivierungen überlagern (konfundieren) könnten bzw. nicht im Maximum der BOLD-Antwort erfasst würden. Um diesen möglichen Effekt zu vermeiden, könnte der im Paradigma verwendete *Jitter* von 100 ms, der aufgrund seiner kurzen Dauer in diesem Paradigma statistisch zu vernachlässigen ist, so verlängert werden, dass in jedem *Trial* ein zeitlich variierender *Jitter* von bis zu $\pm 1/2$ TR zusätzlich zum durch den Tastendruck erzeugten unechten Jitter Anwendung fände. Eine weitere Anregung wäre das Verkürzen der TR von 4 s auf 2 s. Dadurch wäre es möglich, doppelt so viele Punkte auf der HRF zu erfassen und somit Aktivierungsmaxima genauer zu detektieren. Limitiert durch die technischen Möglichkeiten des experimentellen Versuchsaufbaus, wäre auch eine Veränderung der Zeitintervalle innerhalb eines *Trials* in Betracht zu ziehen. Mit einer Länge von 24 s ist die Dauer eines *Trials* optimal im Kontext der Studie gewählt. Um einen Konfundierungseffekt zweier zeitlich zu dicht aneinander liegender *Events* zu vermeiden (alle *Events* wurden innerhalb eines Intervalls von 8 s präsentiert), gilt es für Folgestudien zu überlegen, die einzelnen *Events* durch ein Verlängern der Inter-Stimulus-Intervalle besser auf die gesamte Länge der *Trials* zu verteilen und dafür die *Baseline* wie auch das Inter-Trial-Intervall zu verkürzen. Eine abschließende Überlegung wäre, auch die Abfolge der einzelnen *Events* wie beim ereigniskorrelierten Studiendesign zeitlich zu randomisieren. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass diese Randomisierung die Datenauswertung wesentlich komplizieren würde.

5.2 Problematik der realen klinischen Anwendung des RGS

Im Jahr 2003 beschrieb Burdea den Nutzen und die Herausforderungen von virtuellen Realitäten in der klinischen Anwendung. Auch im Jahr 2016, der technisierten Zeit von Smartphones, digitalen Medien und immer effektreicheren und realitätsgetreueren

Computerspielen, findet Rehabilitation auf Basis von virtuellen Realitäten nur in wenigen Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen und noch seltener in privaten Haushalten Anwendung. Und das, obwohl zahlreiche Studien (Thornton et al., 2005, Rand et al., 2009, Mouawad et al., 2011, Yin et al., 2014), so auch die hier vorliegende Arbeit zum RGS, den positiven Nutzen virtueller Rehabilitation zeigten. Das könnte daran liegen, dass virtuelle Rehabilitationsprogramme - so auch das RGS- nach wie vor sehr kostenintensiv sind. Es bestehen sicherlich technische Möglichkeiten im Falle einer großen Zahl von Nutzern finanzierbare Rehabilitationsparadigmen in hoher Stückzahl und in guter technischer Qualität zu entwickeln, beispielsweise zur Anwendung auf dem Smartphone, Tablet-Computer oder PC. Es wäre wünschenswert, dass virtuelle Realitäten standardisiert zur Patientenversorgung zur Verfügung stünden und im klinischen Bereich breitere Anwendung und Verbreitung fänden. Auf gesundheitspolitischer und wirtschaftlicher Ebene ist hier ein Umdenken bezüglich Breitenanwendung und Finanzierbarkeit virtueller Realitäten notwendig, insbesondere unter Berücksichtigung der steigenden Schlaganfallsinzidenzen im Zuge der demographischen Entwicklung.

5.3 Schlussfolgerungen

Durch computergestützte Technologien haben sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten des motorischen Trainings sowie der Rehabilitation motorischer Defizite aufgetan. Im Ergebnis der vorliegenden Studie wurde RGS als ein Neurorehabilitationsparadigma zur Therapie motorischer Defizite bei Schlaganfallpatienten evaluiert.

Dem *Rehabilitation Gaming System* liegt die Annahme einer direkten zerebralen Verbindung zur Verarbeitung von sensorischer Wahrnehmung und motorischer Ausführung einer Bewegung zugrunde, durch die kognitive Handlungs- und Wahrnehmungsprozesse angeregt werden (Cameirao et al., 2010, Cameirao et al., 2011). Unter der Prämisse einer permanenten Reorganisationskapazität des Nervensystems wird postuliert, dass geschädigte Hirnareale beim Training mit dem Rehabilitationsparadigma RGS durch intaktes primäres und sekundäres motorisches Hirngewebe sowie durch Rekrutierung periläsionaler oder kontraläsionaler Netzwerke ersetzt werden können (Cameirao et al., 2009, Cameirao et al., 2010). Die Vorstellung ist, dass die manuelle, aufgabenbezogene, zielorientierte Handlungsausführung im RGS in Kombination mit der Beobachtung der korrespondierenden Handlung die funktionelle Reorganisation von

geschädigten motorischen und prämotorischen Hirnarealen anregt und zu neuronalen Veränderungen führt. Es wird angenommen, dass dieser Prozess der funktionellen Reorganisation durch Aktivierung von Nervenzellen des humanen Spiegelneuronensystems von außen moduliert werden kann (Cameirao et al., 2010).

Anhand dieser Studie konnten zwar keine direkten Aussagen getroffen werden, inwieweit das Training mit dem RGS Auswirkungen auf die zerebrale Reorganisation bei Patienten mit einem Schlaganfall hat. Es wurde jedoch bei gesunden Versuchspersonen gezeigt, dass beim Training mit dem RGS, vor allem bei der motorischen Vorstellung des Fangens, wichtige Areale des humanen Spiegelneuronensystems aktiviert werden. So konnte die dem RGS zugrundeliegende zentrale Hypothese positiv bestätigt werden. Ebenso konnte diese Studie den klinisch bereits belegten positiven Nutzen von Neurorehabilitation in der virtuellen Realität des RGS auch auf neuraler Ebene nachweisen und zeigen, dass das Training in der Virtualität des RGS dem realen motorischen Training auf der Ebene zerebraler Aktivierungen ebenbürtig zu sein scheint. Diese Erkenntnis ist von großer klinischer Relevanz und bietet eine positive Bestätigung für die Effektivität des motorischen Trainings in der virtuellen Realität.

Es konnte gezeigt werden, dass beim Training im RGS wichtige Areale des Handlungsplanens und der motorischen Kontrolle involviert sind. Ebenso waren beim Trainieren mit dem RGS Hirnareale der motorischen Entscheidungsfindung und Hirnareale, die beim Empfinden von Freude und Vergnügen aktiviert sind, involviert. In einer vorhergehenden Untersuchung zum RGS gaben die Probanden mehrheitlich an, beim Trainieren mit dem RGS Spaß verspürt zu haben (Cameirao et al., 2010). Das konnte nun auch auf neuraler Ebene bestätigt werden. Dass sich die Probanden mit dem Avatar identifizieren und in die virtuelle Realität des RGS hineinversetzen können, konnte durch die in dieser Studie gefundenen Hirnaktivierungen in Arealen für *Theory of mind* belegt werden.

Nicht nur das aktive Fangen in der Virtualität des RGS, sondern allein das motorische Vorstellen und Beobachten im RGS involvierte bei den gesunden Probanden für das motorische Lernen essentielle Hirnregionen. Das steht im Einklang mit Studienergebnissen, in denen das Beobachten und Vorstellen einer Handlung als wirkungsvolle kognitive Hilfsmittel zur Rehabilitation gezeigt wurden und wonach bereits rein kognitives motorisches Training zu einer Verbesserung von motorischer Funktion führt (Müller et al., 2007, Seitz, 2010). Es ist davon auszugehen, dass motorische

Vorstellung die gleichen plastischen Veränderungen im motorischen System erzielt wie physisches Training. Ebenso werden diese Veränderungen auch durch reines Beobachten von Bewegung bewirkt (Mulder, 2007). So liegt die Schlussfolgerung nahe, dass auch die motorische Vorstellung als weniger verinnerlichte Form für motorisches Lernen im RGS zur Anwendung kommen kann. Im direkten Vergleich von aktiver Handlung und alleiniger Beobachtung fanden sich in den für den Vergleich ausgewählten Hirnregionen keine signifikanten Mehraktivierungen zugunsten der aktiven Handlung. Folglich können zur neurologischen Funktionserholung nicht nur aktive Armbewegungen im Rehabilitationsparadigma RGS eingesetzt werden. Auch das reine Beobachten der Armbewegung in der Virtualität des RGS scheint ebenso erfolgversprechend zu sein. Diese Möglichkeit der Neurorehabilitation kann insbesondere Patienten mit schwerer motorischer Beeinträchtigung nach einer Hirnschädigung durch einen Schlaganfall zugutekommen.

Hinsichtlich der Perspektive, aus der mit dem RGS trainiert wird, konnte ein eindeutiger Vorteil der Perspektive der ersten Person gezeigt werden. Diese Perspektive kommt im klinischen Gebrauch des RGS tatsächlich bereits zur Anwendung (Cameirao et al., 2010).

Die vorliegende Studie ist limitiert, da sie als eine einmalige Messung an gesunden Probanden nicht den Effekt des kontinuierlichen Trainings mit dem RGS zeigt. Die Frage nach den längerfristigen plastischen Veränderungen bei Patienten mit struktureller Hirnschädigung bleibt offen. Somit ist es über diese Studie hinausgehend erforderlich, die neuralen Effekte eines kontinuierlichen Trainings über längere Zeiträume insbesondere bei Patienten mit motorischen Defiziten nach einem Schlaganfall zu untersuchen.

5.4 Ausblick

Mit der vorliegenden Studie zur Evaluation des computerbasierten Neurorehabilitationstrainings konnte ein erster Eindruck zu den neuralen Mechanismen des *Rehabilitation Gaming Systems* (RGS) gewonnen werden. Klinische Studien konnten positive Auswirkungen des Trainings am Patienten belegen, sodass das RGS in der klinischen Anwendung bereits etabliert ist (Cameirao et al., 2009).

Darüberhinausgehend ist es nun erforderlich, die neuralen Mechanismen beim motorischen Training mit dem RGS auch an Patienten mit motorischen Defiziten nach einem Schlaganfall experimentell zu untersuchen und zu belegen. Nachfolgend ist eine

randomisierte, experimentelle fMRT-Studie an einem großen Kollektiv von Patienten mit motorischen Defiziten der oberen Extremität vorgesehen. Dazu wird aktuell eine Pilotstudie von der Arbeitsgruppe funktionelles Neuroimaging unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz durchgeführt. In dieser Vorstudie steht die Frage nach der allgemeinen Anwendbarkeit des experimentellen Versuchsparadigmas bei Schlaganfallpatienten im Fokus der Untersuchungen. Mit der Zielsetzung, die experimentelle Folgestudie zum RGS optimal an die Fähigkeiten des neurologisch beeinträchtigten Patientenkollektivs anzupassen, werden derzeit eine ausgewählte Gruppe von dreißig Schlaganfallpatienten in der Phase der Frührehabilitation sowie eine vergleichbare gesunde Kontrollgruppe im entsprechenden Alter untersucht.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- AMARO, E., JR. & BARKER, G. J. 2006. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*, 60, 220-32.
- BERMUDEZ, I. B. S. & CAMEIRAO, M. S. 2012. The Neurorehabilitation Training Toolkit (NTT): A Novel Worldwide Accessible Motor Training Approach for At-Home Rehabilitation after Stroke. *Stroke Res Treat*, Article ID 802157, DOI 10.1155/2012/802157, [Online im Internet:] URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/802157> [Stand: 07.03.2016, 21:00].
- BINKOFSKI, F., AMUNTS, K., STEPHAN, K. M., POSSE, S., SCHORMANN, T., FREUND, H. J., ZILLES, K. & SEITZ, R. J. 2000. Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 11, 273-85.
- BOROWSKY, R., LOEHR, J., KELLAND FRIESEN, C., KRAUSHAAR, G., KINGSTONE, A. & SARTY, G. 2005. Modularity and intersection of "what", "where" and "how" processing of visual stimuli: a new method of fMRI localization. *Brain Topogr*, 18, 67-75.
- BUCCINO, G., BINKOFSKI, F., FINK, G. R., FADIGA, L., FOGASSI, L., GALLESE, V., SEITZ, R. J., ZILLES, K., RIZZOLATTI, G. & FREUND, H. J. 2001. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 13, 400-4.
- BUCKNER, R. L. 1998. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp*, 6, 373-7.
- BURDEA, G. C. 2003. Virtual rehabilitation--benefits and challenges. *Methods Inf Med*, 42, 519-23.
- BÜTEFISCH, C. M. 2004. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*, 10, 163-73.
- BÜTEFISCH, C. M., KLEISER, R. & SEITZ, R. J. 2006. Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris*, 99, 437-54.
- BUXTON, R. B., ULUDAG, K., DUBOWITZ, D. J. & LIU, T. T. 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S220-33.
- CAMEIRAO, M., BERMUDEZ I BADIA, S., ZIMMERLI, L., OLLER, E. D. & VERSCHURE, P. F. M. J. 2007a. The Rehabilitation Gaming System: a Virtual Reality Based System for the Evaluation and Rehabilitation of Motor Deficits. Präsentiert auf der Konferenz *Virtual Rehabilitation* vom 27.-29. September 2007 in Venedig, *Virtual Rehabilitation*, IEEE, DOI 10.1109/icvr.2007.4362125, 29-33, [Online im Internet] URL: http://www0.cs.ucl.ac.uk/research/vr/Projects/PRESENCIA/Public/presencia_publications/presencia_publications/Publications/app1/09_2007_Cameirao_VirtualRehabilitation2007.pdf [Stand: 07.03.2016, 22:15].
- CAMEIRAO, M. D. S., BERMUDEZ I BADIA, S., MAYANK, K., GUGER, C. & VERSCHURE, P. F. M. J. 2007b. Physiological Responses during Performance within a Virtual Scenario for the Rehabilitation of Motor Deficits. Präsentiert auf der Konferenz *PRESENCE* vom 25.-27. Oktober 2007 in Barcelona, [Online im Internet] URL: <https://ispr.info/presence-conferences/previous-conferences/proceedings/> [Stand: 07.03.2016, 22:00].
- CAMEIRAO, M. S., BADIA, S. B., DUARTE, E., FRISOLI, A. & VERSCHURE, P. F. 2012. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke*, 43, 2720-8.
- CAMEIRAO, M. S., BADIA, S. B., OLLER, E. D. & VERSCHURE, P. F. 2010. Neurorehabilitation using the virtual reality based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation. *J Neuroeng Rehabil*, 7, 48.
- CAMEIRAO, M. S., BERMUDEZ I BADIA, S., OLLER, E. D. & VERSCHURE, P. F. M. J. 2008. Using a multi-task adaptive VR system for upper limb rehabilitation in the acute phase of stroke. Präsentiert auf der Konferenz *Virtual Rehabilitation* vom 25.-27. August 2008 in Vancouver, *Virtual Rehabilitation*, IEEE, DOI 10.1109/icvr.2008.4625112, 2-7,

- GENTILI, R., HAN, C. E., SCHWEIGHOFER, N. & PAPAXANTHIS, C. 2010. Motor learning without doing: trial-by-trial improvement in motor performance during mental training. *J Neurophysiol*, 104, 774-83.
- GEORGOPOULOS, A. P. 2000. Neural aspects of cognitive motor control. *Curr Opin Neurobiol*, 10, 238-41.
- GOEBEL, R. 2014. *BrainVoyager QX User's Guide* [Online im Internet]. URL: <http://www.brainvoyager.com/bvqx/doc/UsersGuide/BrainVoyagerQXUsersGuide.html> [Stand: 07.03.2016, 22 :30].
- GRABENHORST, F. & ROLLS, E. T. 2011. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15, 56-67.
- GRABENHORST, F., ROLLS, E. T. & PARRIS, B. A. 2008. From affective value to decision-making in the prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 28, 1930-9.
- GUILLOT, A., DESLIENS, S., ROUYER, C. & ROGOWSKI, I. 2013. Motor Imagery and Tennis Serve Performance: The External Focus Efficacy. *Journal of Sports Science & Medicine*, 12, 332-338.
- GUT, M., URBANIK, A., FORSBERG, L., BINDER, M., RYMARCZYK, K., SOBIECKA, B., KOZUB, J. & GRABOWSKA, A. 2007. Brain correlates of right-handedness. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 67, 43-51.
- HANAKAWA, T., DIMYAN, M. A. & HALLETT, M. 2008. Motor Planning, Imagery, and Execution in the Distributed Motor Network: A Time-Course Study with Functional MRI. *Cerebral Cortex*, 18, 2775-2788.
- HANAKAWA, T., IMMISCH, I., TOMA, K., DIMYAN, M. A., VAN GELDEREN, P. & HALLETT, M. 2003. Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *J Neurophysiol*, 89, 989-1002.
- HOLDEN, M. K. 2005. Virtual environments for motor rehabilitation: review. *Cyberpsychol Behav*, 8, 187-211; discussion 212-9.
- HOLPER, L., MUEHLEMANN, T., SCHOLKMANN, F., ENG, K., KIPER, D. & WOLF, M. 2010. Testing the potential of a virtual reality neurorehabilitation system during performance of observation, imagery and imitation of motor actions recorded by wireless functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *J Neuroeng Rehabil*, 7, 57.
- HOSP, J. A. & LUFT, A. R. 2011. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plast*, 2011, Article ID 871296, 9 pages, DOI:10.1155/2011/871296.871296.
- JACKSON, P. L., LAFLEUR, M. F., MALOUIN, F., RICHARDS, C. & DOYON, J. 2001. Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 82, 1133-41.
- JACKSON, P. L., MELTZOFF, A. N. & DECETY, J. 2006. Neural circuits involved in imitation and perspective-taking. *Neuroimage*, 31, 429-39.
- JANSEN, O., FORSTING, M. & SARTOR, K. 2008. *Neuroradiologie, Referenz-Reihe Radiologie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, 14-23.
- JEANNEROD, M. 1995. Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia*, 33, 1419-32.
- JEANNEROD, M. & FRAK, V. 1999. Mental imaging of motor activity in humans. *Curr Opin Neurobiol*, 9, 735-9.
- JOSEPHS, O. & HENSON, R. N. 1999. Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354, 1215-28.
- KIM, D. Y., KU, J., CHANG, W. H., PARK, T. H., LIM, J. Y., HAN, K., KIM, I. Y. & KIM, S. I. 2010. Assessment of post-stroke extrapersonal neglect using a three-dimensional immersive virtual street crossing program. *Acta Neurol Scand*, 121, 171-7.
- KOBASHI, N., HOLPER, L., SCHOLKMANN, F., KIPER, D. & ENG, K. 2012. Enhancement of motor imagery-related cortical activation during first-person observation measured by functional near-infrared spectroscopy. *Eur J Neurosci*, 35, 1513-21.

- KORNAK, J., HALL, D. A. & HAGGARD, M. P. 2011. Spatially Extended fMRI Signal Response to Stimulus in Non-Functionally Relevant Regions of the Human Brain: Preliminary Results. *The Open Neuroimaging Journal*, 5, 24-32.
- KRISHNAMURTHI, R. V., FEIGIN, V. L., FOROUZANFAR, M. H., MENSAH, G. A., CONNOR, M., BENNETT, D. A., MORAN, A. E., SACCO, R. L., ANDERSON, L. M., TRUELSEN, T., O'DONNELL, M., VENKETASUBRAMANIAN, N., BARKER-COLLO, S., LAWES, C. M. M., WANG, W., SHINOHARA, Y., WITT, E., EZZATI, M., NAGHAVI, M. & MURRAY, C. 2013. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet Global Health*, 1, e259-81.
- LANGHORNE, P., BERNHARDT, J. & KWAKKEL, G. 2011. Stroke rehabilitation. *Lancet*, 377, 1693-702.
- LAVER, K. E., GEORGE, S., THOMAS, S., DEUTSCH, J. E. & CROTTY, M. 2011. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008349, DOI: 10.1002/14651858.CD008349.pub2.
- LIU, T. T. 2004. Efficiency, power, and entropy in event-related fMRI with multiple trial types. Part II: design of experiments. *Neuroimage*, 21, 401-13.
- LOHSE, K. R., HILDERMAN, C. G., CHEUNG, K. L., TATLA, S. & VAN DER LOOS, H. F. 2014. Virtual reality therapy for adults post-stroke: a systematic review and meta-analysis exploring virtual environments and commercial games in therapy. *PLoS One*, 9, e93318, DOI: 10.1371/journal.pone.0093318.
- LOREY, B., BISCHOFF, M., PILGRAMM, S., STARK, R., MUNZERT, J. & ZENTGRAF, K. 2009. The embodied nature of motor imagery: the influence of posture and perspective. *Exp Brain Res*, 194, 233-43.
- LOTZE, M., SCHELER, G., TAN, H. R., BRAUN, C. & BIRBAUMER, N. 2003. The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage*, 20, 1817-29.
- LUCCA, L. F. 2009. Virtual reality and motor rehabilitation of the upper limb after stroke: a generation of progress? *J Rehabil Med*, 41, 1003-100.
- MAEDA, F., KLEINER-FISMAN, G. & PASCUAL-LEONE, A. 2002. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol*, 87, 1329-35.
- MELTZOFF, A. N. 2005. Imitation and Other Minds: The "Like Me" Hypothesis. *S. Hurley and N. Chater (Eds.), Perspectives on Imitation: From Neuroscience to Social Science*, Cambridge, MA: MIT Press, 2, 55-77.
- MOKIENKO, O. A., CHERVYAKOV, A. V., KULIKOVA, S. N., BOBROV, P. D., CHERNIKOVA, L. A., FROLOV, A. A. & PIRADOV, M. A. 2013. Increased motor cortex excitability during motor imagery in brain-computer interface trained subjects. *Front Comput Neurosci*, 7, 168.
- MOUAWAD, M. R., DOUST, C. G., MAX, M. D. & MCNULTY, P. A. 2011. Wii-based movement therapy to promote improved upper extremity function post-stroke: a pilot study. *J Rehabil Med*, 43, 527-33.
- MUKAMEL, R., EKSTROM, A. D., KAPLAN, J., IACOBONI, M. & FRIED, I. 2010. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol*, 20, 750-6.
- MUKHERJEE, D. & PATIL, C. G. 2011. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg*, 76, S85-90.
- MULDER, T. 2007. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. *Journal of Neural Transmission*, 114, 1265-1278.
- MÜLLER, K., BUTEFISCH, C. M., SEITZ, R. J. & HOMBERG, V. 2007. Mental practice improves hand function after hemiparetic stroke. *Restor Neurol Neurosci*, 25, 501-11.
- NIRKKO, A. C., OZDOBA, C., REDMOND, S. M., BURKI, M., SCHROTH, G., HESS, C. W. & WIESENDANGER, M. 2001. Different ipsilateral representations for distal and proximal

- movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. *Neuroimage*, 13, 825-35.
- OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. & TANK, D. W. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868-72.
- OJEMANN, J. G. & SILBERGELD, D. L. 1995. Cortical stimulation mapping of phantom limb rolandic cortex. Case report. *J Neurosurg*, 82, 641-4.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- PARK, S. & CHUN, M. M. 2009. Different roles of the parahippocampal place area (PPA) and retrosplenial cortex (RSC) in panoramic scene perception. *Neuroimage*, 47, 1747-56.
- PEELEN, M. V. & DOWNING, P. E. 2005. Selectivity for the human body in the fusiform gyrus. *J Neurophysiol*, 93, 603-8.
- PETERSEN, S. E. & DUBIS, J. W. 2012. The mixed block/event-related design. *Neuroimage*, 62, 1177-84.
- PORRO, C. A., FRANCESCATO, M. P., CETTOLO, V., DIAMOND, M. E., BARALDI, P., ZUIANI, C., BAZZOCCHI, M. & DI PRAMPERO, P. E. 1996. Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 16, 7688-98.
- POSNER, M., ROTHBART, M., SHEESE, B. & TANG, Y. 2007. The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7, 391-395.
- PROCHNOW, D., BERMUDEZ I BADIA, S., SCHMIDT, J., DUFF, A., BRUNHEIM, S., KLEISER, R., SEITZ, R. J. & VERSCHURE, P. F. 2013. A functional magnetic resonance imaging study of visuomotor processing in a virtual reality-based paradigm: Rehabilitation Gaming System. *Eur J Neurosci*, 37, 1441-7.
- RAFFIN, E., MATTOUT, J., REILLY, K. T. & GIRAUX, P. 2012. Disentangling motor execution from motor imagery with the phantom limb. *Brain*, 135, 582-95.
- RAMNANI, N. & OWEN, A. M. 2004. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 5, 184-94.
- RAND, D., WEISS, P. L. & KATZ, N. 2009. Training multitasking in a virtual supermarket: a novel intervention after stroke. *Am J Occup Ther*, 63, 535-42.
- RIZZOLATTI, G. & CRAIGHERO, L. 2004. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-92.
- RIZZOLATTI, G., FADIGA, L., GALLESE, V. & FOGASSI, L. 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3, 131-41.
- SALE, P. & FRANCESCHINI, M. 2012. Action observation and mirror neuron network: a tool for motor stroke rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*, 48, 313-8.
- SANES, J. N. & DONOGHUE, J. P. 2000. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, 23, 393-415.
- SCHNEIDER, F. & FINK, G. R. 2013. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Verlag, 2. Auflage, 7-647.
- SCHWENKREIS, P., PLEGER, B., CORNELIUS, B., WEYEN, U., DERTWINKEL, R., ZENZ, M., MALIN, J. P. & TEGENTHOFF, M. 2003. Reorganization in the ipsilateral motor cortex of patients with lower limb amputation. *Neurosci Lett*, 349, 187-90.
- SEITZ, R. J. 2010. How imaging will guide rehabilitation. *Curr Opin Neurol*, 23, 79-86.
- SEITZ, R. J., CANAVAN, A. G., YAGUEZ, L., HERZOG, H., TELLMANN, L., KNORR, U., HUANG, Y. & HOMBERG, V. 1997. Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance. *Eur J Neurosci*, 9, 378-89.
- SEITZ, R. J. & DONNAN, G. A. 2010. Role of neuroimaging in promoting long-term recovery from ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging*, 32, 756-72.
- SEMENDEFERI, K., ARMSTRONG, E., SCHLEICHER, A., ZILLES, K. & VAN HOESEN, G. W. 2001. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol*, 114, 224-41.

- SIEDENTOPF, C. 2006. *fMRI easy bei CM Siedentopf* [Online im Internet]. URL: <http://www.fMRI-easy.de/start1.htm> [Stand: 09.03.2016, 09:10].
- SIRIGU, A. & DUHAMEL, J. R. 2001. Motor and visual imagery as two complementary but neurally dissociable mental processes. *J Cogn Neurosci*, 13, 910-9.
- SIRIGU, A., DUHAMEL, J. R., COHEN, L., PILLON, B., DUBOIS, B. & AGID, Y. 1996. The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science*, 273, 1564-8.
- STEPHAN, K. M., THAUT, M. H., WUNDERLICH, G., SCHICKS, W., TIAN, B., TELLMANN, L., SCHMITZ, T., HERZOG, H., MCINTOSH, G. C., SEITZ, R. J. & HOMBERG, V. 2002. Conscious and subconscious sensorimotor synchronization--prefrontal cortex and the influence of awareness. *Neuroimage*, 15, 345-52.
- TALAIRACH, J. & TOURNOUX, P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*, Georg Thieme Verlag, 1-132.
- THAKRAL, P. P. & SLOTNICK, S. D. 2009. The role of parietal cortex during sustained visual spatial attention. *Brain Res*, 1302, 157-66.
- THORNTON, M., MARSHALL, S., MCCOMAS, J., FINESTONE, H., MCCORMICK, A. & SVEISTRUP, H. 2005. Benefits of activity and virtual reality based balance exercise programmes for adults with traumatic brain injury: perceptions of participants and their caregivers. *Brain Inj*, 19, 989-1000.
- THORVALDSEN, P., KUULASMAA, K., RAJAKANGAS, A. M., RASTENYTE, D., SARTI, C. & WILHELMSSEN, L. 1997. Stroke trends in the WHO MONICA project. *Stroke*, 28, 500-6.
- TU, J. V. 2010. Reducing the global burden of stroke: INTERSTROKE. *Lancet*, 376, 74-5.
- UHLENBROCK, D. & FORSTING, M. 2007. *MRT und MRA des Kopfes, Referenz-Reihe Radiologie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2-37, 185-196.
- VERSCHURE, P. F. 2016a. *Neuro-Rehabilitation The Rehabilitation Gaming System – RGS-* : [Online im Internet]. URL : http://specs.upf.edu/research_in_neurorehabilitation [Stand: 09.03.2016, 09:30].
- VERSCHURE, P. F. 2016b. *SPECS - Synthetic, Perceptive, Emotive and Cognitive Systems group* [Online im Internet]. URL: <http://specs.upf.edu> [Stand: 09.03.2016, 09:36].
- VISSCHER, K. M., MIEZIN, F. M., KELLY, J. E., BUCKNER, R. L., DONALDSON, D. I., MCAVOY, M. P., BHALODIA, V. M. & PETERSEN, S. E. 2003. Mixed blocked/event-related designs separate transient and sustained activity in fMRI. *Neuroimage*, 19, 1694-708.
- VOGELEY, K., BUSSFELD, P., NEWEN, A., HERRMANN, S., HAPPE, F., FALKAI, P., MAIER, W., SHAH, N. J., FINK, G. R. & ZILLES, K. 2001. Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*, 14, 170-81.
- VOGELEY, K. & FINK, G. R. 2003. Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn Sci*, 7, 38-42.
- VOGELEY, K., MAY, M., RITZL, A., FALKAI, P., ZILLES, K. & FINK, G. R. 2004. Neural correlates of first-person perspective as one constituent of human self-consciousness. *J Cogn Neurosci*, 16, 817-27.
- WARD, N. 2011. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol*, 589, 5625-32.
- WATANABE, R., WATANABE, S., KURUMA, H., MURAKAMI, Y., SENO, A. & MATSUDA, T. 2011. Neural activation during imitation of movements presented from four different perspectives: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 503, 100-4.
- WEISS, P. L. & KATZ, N. 2004. The potential of virtual reality for rehabilitation. *J Rehabil Res Dev*, 41, vii-x.
- WEISS, P. L., RAND, D., KATZ, N. & KIZONY, R. 2004. Video capture virtual reality as a flexible and effective rehabilitation tool. *J Neuroeng Rehabil*, 1, 12.
- YIN, C. W., SIEN, N. Y., YING, L. A., CHUNG, S. F. & TAN MAY LENG, D. 2014. Virtual reality for upper extremity rehabilitation in early stroke: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 28, 1107-14.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Das Rehabilitation Gaming System (RGS).....	6
Abb. 2 Zeitlicher Verlauf einer BOLD-Antwort.....	20
Abb. 3 Studiendesigns in der fMRT	22
Abb. 4 Experimentelles Versuchsdesign.....	25
Abb. 5 Virtuelle Landschaft mit Avatar in der Perspektive der ersten Person	27
Abb. 6 Virtuelle Landschaft mit Avatar in der Perspektive der dritten Person	27
Abb. 7 Zeitlicher Verlauf eines Trials exemplarisch gezeigt an der Bedingung „Aktion“	29
Abb. 8 Korrektheit des Fangens bei aktivem Fangen und aktivem Vorstellen	39
Abb. 9 Reaktionszeiten bei aktivem Fangen und bei aktiver Vorstellung	40
Abb. 10 Effekt der Beobachtungsperspektive auf die Reaktionszeit	41
Abb. 11 Effekt der Perspektive beim aktiven Fangen auf die Reaktionszeit	42
Abb. 12 Effekt der Perspektive beim aktiven Vorstellen des Fangens auf die Reaktionszeit.....	43
Abb. 13 Hirnaktivierungen bei aktivem motorischen Fangen.....	45
Abb. 14 Hirnaktivierungen bei Beobachtung der motorischen Handlung	47
Abb. 15 Hirnaktivierungen bei motorischer Vorstellung	49
Abb. 16 Beta-Werte (β) der Spitzenaktivierung im linken Gyrus frontalis superior (-7/29/66) bei motorischer Vorstellung, Beobachtung und Handlung.....	51
Abb. 17 Beta-Werte (β) der Spitzenaktivierung im linken Gyrus frontalis inferior (-58/34/0) bei motorischer Vorstellung, Beobachtung und Handlung.....	52
Abb. 18 Beta-Werte (β) der Spitzenaktivierung im linken Gyrus supramarginalis (-52/-68/33) bei motorischer Vorstellung, Beobachtung und Handlung.....	53

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 19.03.2016

Juliane Schmidt