

Aus der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

# **Das Rehabilitation Gaming System: Pilotstudie bei Patienten mit Hirninfarkt**

Dissertation

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

vorgelegt von  
**Rebecca Welder**  
2022

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

Gez.:

Dekan: Herr Professor Doktor Nikolaj Klöcker

Referent: Herr Professor Doktor Rüdiger Seitz

Koreferent: Herr Doktor Professor Jörg Wittsack

Wo ein Wille ist, ist auch ein Weg.

## Abstract

The ischemic stroke represents the most common cause for acquired impairments in adults. Rehabilitation therapy plays a key role in the recovery process of these patients, subsequently to the now implemented acute stroke treatments in dedicated stroke units. The Rehabilitation Gaming System (RGS) is a training system based on virtual reality dedicated for arm coordination. Upon use the system will be calibrated to their individual abilities which has been shown to be important to facilitate a high level of motivation in the participants. In recent studies, the RGS was adapted to the functional magnetic resonance imaging (fMRI) environment with the goal to identify the brain regions activated during its use. The purpose of this pilot study was to investigate how well patients with ischemic stroke can operate the adapted RGS system, to compare their success rate and reaction times to those of healthy subjects, and to identify the active brain regions related to using the system. Thirty patients, approximately five days after an infarction in the middle cerebral artery territory, and thirty matched healthy subjects were examined using the RGS. The patients had a mild neurological impairment (mean NIHSS of 2). For the fMRI part, two patients (63, 68 years) and one healthy subject (70 years) were examined. In both investigations, the participants had to press a button to move a virtual arm in order to catch a colored ball that approached the observer from the horizon in a virtual landscape. Patients and healthy subjects did not differ in terms of catch rate and reaction time. However, with a higher level of difficulty, healthy subjects performed the task with a faster reaction time. Patients (90% of the respondents) reported enjoying the RGS scenario and were positive about using such a program for rehabilitation. The fMRI examination identified the activation of several brain regions. Among them were Brodmann areas 6, 10, 40, 45 and 47, which have been associated with the mirror neuron system as well as strategic planning of arm movements. The adjustment of therapeutic strategies involving the additional use of virtual reality technology - are important components of modern physiotherapeutic training approaches. The feasibility in ischemic stroke patients was shown in this study. In addition, the participation of areas of the brain was shown in such a task. The results open novel perspectives, as for example a combination with external stimulation of brain areas to possibly amplify the effect of training with RGS.

# Zusammenfassung

Schlaganfälle stellen die häufigste erworbene Behinderung im Erwachsenenalter dar. Neben der Akuttherapie ist die Rehabilitation die wesentliche Säule der klinischen Erholung. Das Rehabilitation Gaming System (RGS) ist ein auf virtueller Realität basierendes interaktives Trainingssystem, mit dem fähigkeitsadaptiert eine zielgerichtete Armkoordination geübt werden kann. Das Design der Aufgabe und die Kalibration bewirken eine hohe Motivation der Mitarbeit. In einer vorangegangenen Studie wurde das RGS an die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) adaptiert, um bei gesunden Versuchspersonen die bei der Ausführung des RGS beteiligten Hirnregionen zu identifizieren. Ziel dieser Pilot-Untersuchung ist es, zu untersuchen, ob Patienten mit Hirninfarkten das adaptierte RGS-System bedienen können, inwiefern sie sich von gesunden Probanden in Erfolgsrate und Reaktionszeit unterscheiden und welche Hirnregionen dabei von Bedeutung sind. Es wurde 30 Patienten durchschnittlich 5 Tage nach Mediainfarkt und 30 gesunde Vergleichspersonen (im Mittel 58 Jahre) mit dem RGS untersucht. Die Patienten hatten eine leichte neurologische Beeinträchtigung (NIHSS im Mittel bei 2). In der fMRT-Teil wurden 2 Patienten (63, 68 Jahre) und 1 gesunde Probandin (70 Jahre) untersucht. Bei beiden war die Aufgabe, einen farbigen Ball zu fangen, wobei die Probanden einen virtuellen Arm durch Knopfdruck bewegten. Die Ballfangrate und die Reaktionszeit unterschieden sich bei den Patienten und Probanden nicht. Allerdings bewältigten die Probanden bei einem erhöhten Schwierigkeitsgrad die Aufgabe mit einer geringeren Reaktionsgeschwindigkeit. Die Patienten (90% der Befragten) berichteten, an der Aufgabenstellung Freude zu haben und standen der Nutzung eines solchen Programms für eine Rehabilitationsmaßnahme positive gegenüber. Die fMRT ergab, dass bei der Aufgabenausführung eine Reihe verschiedener Gehirnregionen aktiviert wurden. Darunter befanden sich: die Brodmann Areale 6, 10, 40, 45 und 47, die mit dem Spiegelneuronensystem als auch der Planung von Bewegungsstrategien assoziiert werden. Diskussion und Schlussfolgerung: Die kontinuierliche Anpassung von Therapiestrategien und die Hinzunahme von technologisch basierten Therapien sind wichtige Bestandteile eines modernen physiotherapeutischen Trainings. Dies wurde in dieser Untersuchung für ein verhaltensbasiertes Trainingszenario nach stattgehabtem Hirninfarkt aufgezeigt. Zudem konnte aufgezeigt werden, welche Regionen des Gehirns bei Patienten

bei der Aufgabenausführung beteiligt waren. Dies eröffnet weitere Perspektiven wie z.B. eine Kombination mit Hirnstimulationsverfahren zur möglichen Verstärkung des Trainingseffekts.

.

## Abkürzungen

|              |  |              |   |
|--------------|--|--------------|---|
| <b>BA</b>    | Brodman Areal                                    | <b>BOLD</b>  | <i>Blood Oxygen Level Dependent</i>                                 |
| <b>EPI</b>   | <i>Echo planar imaging</i>                       | <b>fMRI</b>  | <i>functional magnetic resonance imaging</i>                        |
| <b>fMRT</b>  | Funktionelle<br>Magnetresonanztomographie        | <b>GLM</b>   | <i>General linear model</i>   |
| <b>HRF</b>   | <i>Haemodynamic response function</i>            | <b>IFG</b>   | inferiorer frontaler Gyrus  |
| <b>MRI</b>   | <i>Magnetic resonance imaging</i>                | <b>MRT</b>   | Magnetresonanztomographie   |
| <b>NIHSS</b> | <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> | <b>PRIND</b> | prolongiertes reversibles<br>ischämisches neurologisches<br>Defizit |
| <b>PMv</b>   | ventraler prämotorischer Kortex                  | <b>RGS</b>   | <i>Rehabilitation Gaming System</i>                                 |
| <b>SNR</b>   | <i>signal-to-noise ratio</i>                     | <b>TIA</b>   | transitorisch ischämische Attacke                                   |
| <b>VR</b>    | <i>Virtual reality</i>                           |              |   |

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abstract.....  | I  |
| Zusammenfassung.....   | II |
| Inhaltsverzeichnis.....  | V  |
| 1 Einleitung .....   | 2  |
| 2 Ziele der Arbeit.....  | 5  |
| 3 Theoretischer Hintergrund.....                                   | 6  |
| 3.1 Schlaganfall .....   | 6  |
| 3.2 Rehabilitation .....   | 9  |
| 3.2.1 Grundprinzipien der Rehabilitation nach Schlaganfall .....   | 9  |
| 3.2.2 Therapiekonzepte des RGS .....                               | 10 |
| 3.2.3 Das Spiegelneuronensystem.....                               | 12 |
| 3.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie .....                   | 12 |
| 3.3.1 Der BOLD Kontrast: Blood Oxygen Level Dependent Contrast.... | 12 |
| 3.3.2 Funktionsweise des fMRT .....                                | 14 |
| 4 Material und Methoden .....                                      | 16 |
| 4.1 Untersuchte Personen .....                                     | 16 |
| 4.1.1 Patientenkollektiv .....                                     | 17 |
| 4.1.2 Probandenkollektiv.....                                      | 18 |
| 4.2 Methoden.....  | 18 |
| 4.2.1 RGS-Messung und Auswertung.....                              | 18 |
| 4.2.1.1 Aufbau und Durchführung .....                              | 18 |
| 4.2.2.2 Computer und Schnittstellengeräte .....                    | 19 |
| 4.2.2.3 Paradigma .....  | 19 |
| 4.2.2.4 Datenauswertung .....                                      | 21 |
| 4.2.2 fMRT Messung und Auswertung .....                            | 22 |
| 4.2.2.1 Aufbau und Durchführung .....                              | 22 |
| 4.2.2.2 fMRT.....  | 23 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2.2.3 Paradigma .....   | 24 |
| 4.2.2.4 Auswertung .....  | 25 |
| 4.2.2.4.1 Verarbeitung der Bilddaten .....  | 25 |
| 4.2.2.4.1 Aufgabendesign.....   | 26 |
| 5 Ergebnisse .....  | 28 |
| 5.1 Ergebnisse des RGS .....  | 28 |
| 5.1.1 Die Reaktionszeit im Gruppenvergleich.....  | 28 |
| 5.1.2 Die Reaktionszeit im Vergleich zwischen den Bedingungen .....                       | 29 |
| 5.1.3 Die Ballfangrate im Gruppenvergleich .....  | 30 |
| 5.1.4 Die Ballfangrate im Vergleich zwischen den Bedingungen.....                         | 31 |
| 5.1.5 Zusammenhang zwischen NIHSS und Reaktionszeit sowie NIHSS<br>und Ballfangrate ..... | 32 |
| 5.1.6 Fragebogen .....  | 32 |
| 5.2 Ergebnisse des fMRT .....   | 34 |
| 5.2.1 RGS-Verhaltensdaten im fMRT .....   | 35 |
| 5.2.2 Hirnregionen und Aktivierungen .....  | 35 |
| 6 Diskussion.....   | 37 |
| 7 Schlussfolgerungen.....   | 47 |
| Literatur- und Quellenverzeichnis.....  | 49 |
| Anhang.....   | 56 |

# 1 Einleitung

Jährlich ereignen sich in Deutschland ca. 262 000 Schlaganfälle und stellen mit den darauf folgenden Einschränkungen die häufigste erworbene Behinderung im Erwachsenenalter dar (1). Selbst drei Monate nach einem erstmaligen Schlaganfall sind immer noch ein Viertel der Patienten schwer in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt (2). Der Hirninfarkt ist vor allem eine Erkrankung des alten Menschen (3). Trotz in jüngster Zeit sinkender Inzidenz (4) steigt die weltweite ökonomische Belastung durch Schlaganfälle auf Grund der verlängerten Lebenserwartung und Alterung der Gesamtbevölkerung (5, 6). Das neurologische Defizit variiert entsprechend der betroffenen Region, des Läsionsausmaßes und der Zeit, die nach einem Hirninfarkt vergangen ist (7). Neben der Akuttherapie, die vor allem auf einer raschen Wiederherstellung der Hirndurchblutung ausgerichtet ist, ist die Rehabilitation die wesentliche Säule der klinischen Erholung und erleichtert dem Patienten einen Wiedereintritt ins alltägliche Leben. Auf Grund der schweren körperlichen, aber auch psychischen Beeinträchtigung der Patienten und der hohen ökonomischen Belastung ist es nötig die Maßnahmen der Rehabilitation nach Hirninfarkt zu erweitern, zu verbessern und die in dieser Situation auftretenden Veränderungsprozesse im menschlichen Gehirn zu verstehen und erfassen zu können.

Der Mechanismus der zerebralen Reorganisation nach einem Hirninfarkt und das Wieder- bzw. Neuerlernen einer motorischen Fähigkeit, die einer erfolgreichen Rehabilitation zu Grunde liegen, sind bis heute nicht vollständig verstanden. Dem Rehabilitationsgedanken liegen verschiedene Prozesse und Verfahren zu Grunde. Die Basis dieser Prozesse ist die des Lernens bzw. des Neuerlernens oder Widererlernens. Diesen wiederum liegt die Plastizität des Gehirns und seiner Neurone zu Grunde (8).

Über die Zeit konnten klinische Faktoren evaluiert werden, die einen positiven Einfluss auf das Langzeitergebnis der unterschiedlichen Konzepte haben. Dazu gehören die Versorgung durch ein multidisziplinäres Team, eine hohe Intensivität der Übungen, das Setzen von definierten, erreichbaren Zielen und ein aufgabenbezogenes Training (9).

Rehabilitationskonzepte sind erfolgreich, wenn sie folgende Kriterien erfüllen: die Übungen für die Patienten müssen sinnvoll (*meaningfull*), wiederholend (*repetitive*) und intensiv (*intensive*) sein (10, 11).

Die klassische Rehabilitation nach Hirninfarkt kann verschiedene neurophysiologische Konzepte umfassen. Darunter fallen erfahrungsbasierte Methoden nach Bobath, Rood, Kabat, Brunnström oder Perfetti. (12). In den letzten Jahren wurden neue Therapiekonzepte entwickelt. Diese basieren vor allem auf dem Prinzip des motorischen Lernens (*Motor learning*) (13) und oft auf einem aufgabenbezogenen Training (*Task-Specific Training*) (14). Das *Rehabilitation Gaming System* (RGS) verbindet die drei Hauptkriterien für ein gutes Rehabilitationsprinzip (*meaningfull, repetitive and intensive*). In diesem Programm beobachtet der Patient farbige Bälle, die vor einer Landschaft auf ihn zu fliegen. Der in der Mitte des Bildschirms sichtbare Avatar kann mit Hilfe von Schnittstellengeräten angesteuert und dadurch seine Arme bewegt werden. Die Aufgabe des Patienten ist es, die Flugbahn und Geschwindigkeit der Bälle abzuschätzen und sie dann mit Hilfe des Avatars zu fangen. Die Geschwindigkeit, Größe und räumliche Verteilung der Bälle passen sich individuell und automatisch den Fähigkeiten des Patienten an, so dass dieser weder gelangweilt noch überfordert wird. Das Design der Aufgabe und die individuell mögliche Kalibration bewirken eine hohe Motivation der Patienten und fördern die Mitarbeit (15).

Für den therapeutischen Nutzen und die Funktionsweise des RGS sind drei Therapiekonzepte von besonderer Bedeutung:

die Verwendung von virtuellen Realitäten,  
die Anwendung von mentalen Übungen und  
das Lernen durch Beobachtung.

Eine virtuelle Realität (VR) ist eine computerbasierte Technologie, die dem Nutzer eine künstliche Umgebung simuliert. Je nach Art können dabei visuelle, akustische und taktile Reize erzeugt werden (16). Das Besondere dieser computergestützten Therapieform ist zum einen die einfache Anpassung des Programms an die Fähigkeiten des Patienten, was eine hohe Motivation bewirkt, und zum anderen eine innovative, einfache Möglichkeit den Patienten auch zu Hause ohne weiteren personellen Aufwand effektiv trainieren zu lassen. Die Idee der mentalen Übung ist die Aktivierung derselben Regionen

und Wege im Gehirn zu gewährleisten, wie sie bei einer tatsächlichen Bewegung auftreten. Mit der funktionellen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass der motorische Kortex und andere mit ihm assoziierte Bereiche sowohl während der Bewegung als auch während der bloßen Vorstellung der Bewegung aktiviert wurden (17). Seit einigen Jahren gibt es Hinweise darauf, dass eine Aktivierung des motorischen Kortex nicht nur bei Bewegungen oder der Vorstellung von Bewegungen, sondern auch bei der bloßen Beobachtung von Bewegungen stattfindet (18). Basierend auf Studien am Affen (19) konnten mit Hilfe der transkraniellen magnetischen Stimulation ein Neuronensystem beim Menschen nachgewiesen werden (20), welches das Lernen durch Beobachtung möglich macht. Dabei wurden eine Reihe von Kortexarealen mit diesem Neuronensystem in Verbindung gebracht. Eine zentrale Rolle spielen dafür der inferiore frontale Gyrus (IFG), der ventrale prämotorische Kortex (PMv) und der rostrale inferiore parietale Lobulus (IPL) (21).

Um Aktivierungen in diesen Bereichen des Gehirns nachweisen zu können bedient man sich unter anderem der funktionellen Magnetresonanztomographie, welche auf dem von Siegfried Ogawa beschriebenen sogenannten BOLD Effekt beruht (22). Dieses Phänomen beschreibt, dass es bei Aktivität bestimmter Hirnregionen zu einem vermehrten Sauerstoffbedarf und somit zu einer Erhöhung des Blutflusses und der Oxygenierung des Blutes in dieser Region kommt. Bei Aktivierung eines Gehirnareals überwiegt die Konzentration des oxygenierten gegenüber dem desoxygeniertem Hämoglobin im Blut und führt so zu einer Abschwächung der Signalauslöschung im Bereich der Blutgefäße, welche aufgrund der veränderten ferromagnetischen Eigenschaft vom MRT detektiert werden kann.

Die Gesamtkonzentration aus oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin beschreibt in ihrem zeitlichen Verlauf ein BOLD-Signal und wird in seinem Verlauf als hämodynamische Antwortfunktion beschrieben (23).

Mit Hilfe des RGS wurden bei gesunden Probanden und Patienten zum einen die Ballfangrate, die Reaktionszeit und exemplarisch mittels fMRT die cerebralen Aktivierungsmuster untersucht (24).

## 2 Ziele der Arbeit

Das Rehabilitation Gaming System (RGS) ist ein auf virtueller Realität basierendes interaktives Trainingssystem, mit dem fähigkeitsadaptiert eine zielgerichtete Armkoordination geübt werden kann (25). Das Design der Aufgabe und die individuell mögliche Kalibration bewirken eine hohe Motivation der Patienten und fördern die Mitarbeit (15).

Dieses Konzept hat sich auch für Patienten, die den Umgang mit Computern und technischen Geräten nicht gewohnt sind, bewährt.

Das eigenständige Arbeiten des Patienten macht einen geringen personellen und damit auch geringeren finanziellen Aufwand möglich.

Die Nutzung von interaktiven Trainingssystemen und mentalen Übungen (*Mental imagery*) in der Rehabilitation nach Hirninfarkt sind relativ neue Verfahren, welche noch keinen festen Platz in der Frührehabilitation beanspruchen. Die Funktion und Durchführbarkeit solcher Programme am Krankenbett sind bisher noch nicht zureichend evaluiert.

Probleme vieler Studien zum RGS und anderen VR basierten Rehabilitationsprogrammen sind, dass nur ein kleines Patienten- und Kontrollpersonenkollektiv untersucht wurde und der Zeitpunkt der Untersuchung oft viele Tage nach dem eigentlichen Hirninfarkt lag (9).

Auch der Mechanismus der zerebralen Plastizität nach einem Hirninfarkt ist bis heute nicht komplett verstanden.

Kürzlich wurde das RGS an die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) adaptiert, um bei gesunden Versuchspersonen die bei der Ausführung des RGS beteiligten Hirnregionen zu identifizieren (24).

Diese Pilotstudie hat sich zwei Dinge zum Ziel gesetzt.

Zum einen soll in einer Verhaltensstudie untersucht werden, ob Patienten mit frischem Hirninfarkt in der Lage sind das adaptierte RGS zu bedienen und ob sich diese relevant in den erhobenen Parametern von einem gesunden Kollektiv (hier Probanden) unterscheiden. Zum anderen sollen exemplarisch erste Untersuchungen von Patienten mit Hirninfarkt im fMRT Aufschluss über die bei der Nutzung des RGS beteiligten Hirnregionen geben.

## **3 Theoretischer Hintergrund**

Das menschliche Gehirn ist als zentrale Instanz und Schaltstation für die Koordination und Ausführung vieler Prozesse im menschlichen Leben verantwortlich. Komplexe Verhaltensweisen, Emotionen, Bewegungsabläufe, aber auch das Lernen an sich werden hiermit erst möglich gemacht.

Der Prozess des Lernens ist für den Menschen eine Grundvoraussetzung um sich den Gegebenheiten des Lebens anzupassen um adäquat auf bestimmte Situationen reagieren zu können oder Einfluss auf seine Umwelt zu nehmen. Wenn das Gehirn, wie zum Beispiel nach einem Hirninfarkt, beschädigt wird gehen zuvor beherrschte Fähigkeiten verloren.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie untersucht, welche Hirnregionen bei der Nutzung des RGS sowohl von gesunden Probanden, als auch von Patienten mit Hirninfarkt aktiviert wurden. Diese Untersuchungen sollen helfen zum einen den Prozess der Rehabilitation besser zu verstehen und zum anderen den Nutzen des RGS in der frühen Rehabilitation bewerten zu können.

In den folgenden Abschnitten wird der theoretische Hintergrund des Hirninfarkts und der aktuelle Stand der Forschung betreffend den Rehabilitationsprozess und die Funktionsweise des fMRI mit den dahinterstehenden Konzepten näher erläutert.

### **3.1 Schlaganfall**

In diesem Kapitel werden die Grundlagen des Schlaganfalls erläutert. Dafür werden zunächst die pathophysiologischen Grundlagen, die Einteilung nach zeitlichem Verlauf und Klinik, die klinischen Symptomatik und die im Verlauf auftretenden Komplikationen beschrieben.

Bei einem Schlaganfall handelt es sich um eine plötzlich auftretende neurologische Ausfallssymptomatik, die durch eine umschriebene Hirnschädigung hervorgerufen wird. Der Schlaganfall kann nach zwei Kriterien unterteilt werden: zum einen eine Einteilung nach der Klinik und ihrem Verlauf und zum anderen eine Einteilung nach beteiligten Hirnregion beziehungsweise

nach pathophysiologischem Hintergrund. Pathophysiologisch werden der ischämische Hirninfarkt, der ca. 85% der Schlaganfälle ausmacht, und die Hirnblutung unterschieden, die ca. 15% der Schlaganfälle ausmacht (26).

Bei den Hirninfarkten wird im Weiteren nach dem Bereich des betroffenen Gehirnareals differenziert. Der Territorialinfarkt beruht typischerweise auf einem emboligenen Hirnarterienverschluss und betrifft ein arterielles Stromgebiet mit Hirnrindenanteilen und darunter liegende Marklageranteile. Selten sind Grenzstrominfarkte, die auf einer Störung der Hämodynamik beruhen und das Grenzgebiet zwischen zwei versorgenden Arterien betreffen. Lakunäre Infarkte sind kleine Läsionen von 2 bis 10 mm, die auf einem arteriosklerotischen Verschluss einer kleinen perforierenden Hirnarterie beruhen und auf Grund ihrer strategischen Lokalisation definierte Schädigungsbilder hervorrufen. Lange galt die Einteilung der Hirninfarkte nach der Klinik des Patienten und umfasste vier Stufen (26). Zum Stadium eins gehören als erste Stufe Stenosen oder Verschlüsse, die ohne eine Klinik einhergehen. Das Stadium zwei wird in IIa die TIA (transitorisch ischämische Attacke), die innerhalb von 24 Stunden voll reversibel ist, und die Stufe IIb, welche den PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit), der sich innerhalb von ein bis drei Wochen zurückbildet, eingeteilt. Stufe III beschreibt den großen ischämischen evtl. fortschreitenden Hirninfarkt, dessen Symptome nur zum Teil noch reversibel sind. Als letztes folgt die Stufe IV, welche den kompletten Hirninfarkt darstellt, der immer mit bleibenden neurologischen Schäden einhergeht. Diese Einteilung ist durch die moderne magnetresonanztomographische Bildgebung und weitere klinische Untersuchungen überholt. Denn wir wissen heute, dass TIAs sich typischerweise innerhalb weniger Minuten, spätestens aber nach vierundzwanzig Stunden, zurückbilden (27). Länger bestehende reversible neurologische Ausfälle gehen stets mit Hirninfarktläsionen einher (28). Die Rückbildung der neurologischen Symptomatik beruht dann auf der Plastizität des Gehirns, die es dem betroffenen Patienten ermöglicht, eine neurologische Störung wieder auszugleichen (29).

Ätiologisch konnten über die Zeit eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden. Dazu gehören die Arteriosklerose, Nikotinabusus, Thromboembolien,

verschiedene hämatologische Erkrankungen und Vaskulopathien. Vor allem auch kardiologische Erkrankungen, die mit Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie einhergehen, sind eine wichtige Ursache von Hirninfarkten vor allem bei betagten Patienten (7). Die Erfassung der Ätiologie des ischämischen Hirninfarkts ist wichtig, da die Sekundärprophylaxe nach der akuten Krankheitsphase kritisch bestimmt wird (30).

Präventiv können einige Risikofaktoren minimiert werden. Kardiale Embolien werden durch Antikoagulation verhindert, arteriosklerotische Veränderungen der Hirnarterien mit der Folge arterio-arterieller Embolien werden mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt (31).

Im Akutstadium ist je nach Ätiologie, klinischer Einteilung und Ergebnis bildgebender Verfahren ein anderes therapeutisches Vorgehen indiziert. Unterschieden werden kann grob in eine allgemeine Therapie und eine spezielle Therapie (31). Die allgemeine Therapie beinhaltet unter anderem eine kontinuierliche Überwachung über 24 Stunden mit EKG, Überwachung Sauerstoffsättigung, und Kontrolle des Blutdrucks, die Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde und eine ausreichende Antikoagulation (32). Des Weiteren werden möglichst rasch eine physiotherapeutische und je nach Beeinträchtigung auch logopädische und ergotherapeutische Betreuung eingeleitet. Zur speziellen Therapie gehört insbesondere die Thrombolyse mit rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht) nach einem ischämischen Schlaganfall (33). Das Ziel dieser Intervention ist eine Rekanalisierung der betroffenen Gehirngefäße um eine weitere Schädigung und Ausbreitung des Infarkts zu verhindern.

Die Klinik des Hirninfarkts und die daraus folgenden Behinderungskonsequenzen hängen stark von dem betroffenen Hirngebiet und dem Ausmaß der Schädigung ab. Am häufigsten betroffen sind die Äste der Arteria cerebri media, welche die Capsula interna versorgen (7). Die dazugehörige Ausfallsymptomatik umfasst unter anderem die kontralaterale brachiofazial betonte Hemiparese. Schädigungen des motorischen Kortex gehören mit ihren Folgen zu den häufigsten nach einem Hirninfarkt (34). Ein Maß für die Verlaufsbeobachtung des akuten Hirninfarkts ist die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (35). Sie dient der Früherkennung und wird als Grundlage für die Indikationsstellung einer medikamentösen

Therapie genutzt. Berücksichtigt werden unter anderem Vigilanz, Okulomotorik und Paresen.

Außer der akuten Schädigung können im Verlauf noch weitere schwerwiegende Komplikationen hinzutreten. Dazu gehören eine durch Immobilisation bedingt höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Harnwegsinfekten, Pneumonien, Dekubitus, Thrombosen und Embolien, aber auch im Verlauf die Entwicklung einer Depression, welche sich bei 9-34% (36) der Patienten innerhalb der ersten drei bis sechs Monate bis zu 30 bis 50% (37) während des ersten Jahres ausbildet. Im Zentrum der Genese steht deswegen eine interdisziplinäre Versorgung und eine dem Defiziten des Patienten angepasste Rehabilitation (38).

## **3.2 Rehabilitation**

Neben der Akuttherapie ist die Rehabilitation die wesentliche Säule der klinischen Erholung und ermöglicht dem Patienten einen Wiedereintritt ins alltägliche Leben. Dem Rehabilitationsgedanken liegen verschiedene Prozesse und Verfahren zu Grunde. Die Basis dieser Prozesse ist die des Lernens bzw. des Neuerlernens oder Wiedererlernens. Für diese wird eine gewisse Plastizität des Gehirns und seiner Neurone angenommen.

Viele Jahre lang wurde davon ausgegangen, dass das menschliche Gehirn in seiner Funktion einmal festgelegt nicht mehr die Fähigkeit besitzt sich auf neuronaler Ebene zu verändern und anzupassen.

In den letzten Jahren allerdings konnte nachgewiesen werden, dass anders als früher gedacht, das Gehirn eine Möglichkeit besitzt sich nach einer Verletzung zu regenerieren, neue Synapsen auszubilden und alte Verbindungen neu zu verschalten (8), (39). Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurden neue Therapiekonzepte für Patienten mit Bewegungseinschränkungen nach Schlaganfall entwickelt.

### **3.2.1 Grundprinzipien der Rehabilitation nach Schlaganfall**

Die klassische Rehabilitation nach Schlaganfall kann verschiedene neurophysiologische Konzepte umfassen. Darunter fallen Methoden nach Bobath, Rood, Kabat, Brunnström oder Perfetti. (12).

In den letzten Jahren wurden weitere Therapiekonzepte entwickelt. Diese basieren vor allem auf dem Prinzip des motorischen Lernens (*Motor learning*)

(13) und oft auf einem aufgabenbezogenen Training (*Task-Specific Training*) (14). Dazu gehören die Einschränkungs induzierte Bewegungstherapie (*Constraint-induced movement therapy* (CMIT)) (40), mentale Übungen (*Mental imagery/practice*) (41), das durch Körpergewicht unterstützte Training (*Body weight supported training*) (42), Roboter assistiertes Training (*Robotic-assisted training*) (43), Lernen durch Beobachtung (*Action observation*) (18) und die Nutzung von virtuellen Realitäten (*Virtual reality*) (25).

Weitere Möglichkeiten beinhalten zum Beispiel die direkte transkutane neuromuskuläre elektrische Stimulation, um die angebahnte muskuläre Aktivität zu unterstützen

Über die Zeit konnten eine Reihe von Faktoren evaluiert werden, die einen positiven Einfluss auf das Langzeitergebnis der unterschiedlichen Konzepte haben. Dazu gehören die Versorgung durch ein multidisziplinäres Team, eine hohe Intensivität der Übungen, das Setzen von definierten und erreichbaren Zielen und ein aufgabenbezogenes Training (9).

Rehabilitationskonzepte sind besonders erfolgreich, wenn sie folgende Kriterien erfüllen: die Übungen für die Patienten müssen sinnvoll (*meaningful*), wiederholend (*repetitive*) und intensiv (*intensive*) sein (10, 11).

### **3.2.2 Therapiekonzepte des RGS**

Um die Idee und Funktionsweise des RGS zu erklären und auch zu diskutieren sind drei der oben genannten Therapiekonzepte von besonderer Bedeutung und sollen hier im Weiteren erläutert werden: die Verwendung von virtuellen Realitäten, die Anwendung von mentalen Übungen und das Lernen durch Beobachtung.

#### *Virtual reality*

Eine virtuelle Realität (VR) ist eine computerbasierte Technologie, die dem Nutzer eine künstliche Umgebung simuliert. Je nach Art können dabei visuelle, akustische und taktile Reize erzeugt werden (16). Unterschieden werden immersive und nicht immersive VR. Immersive VR Systeme werden mit Hilfe von großen Leinwandprojektionen oder auf den Kopf montierten Brillen-ähnlichen Systemen simuliert. Dabei können Soundsysteme und Handschuhe, die eine direkte Interaktion mit der Umgebung zulassen, zum Einsatz kommen.

Nicht immersive VR Systeme benötigen nur einen Computerbildschirm und eventuell Schnittstellengeräte wie eine Maus, eine Tastatur oder einen Joystick (44). Das besondere dieser computergestützten Therapieform ist zum einen die einfache Anpassung des Programms an die Fähigkeiten des Patienten, was eine hohe Motivation bewirkt, und zum anderen eine innovative, einfache Möglichkeit den Patienten auch zu Hause ohne weiteren personellen Aufwand effektiv trainieren zu lassen.

### *Mental imagery/practice*

Die Idee der mentalen Übung kommt ursprünglich aus dem Bereich der Sportpsychologie. Sie findet Anwendung, um verletzte Athleten während der Erholungsphase zu trainieren und gleichzeitig die verletzten Gliedmaßen zu schonen. Die Idee dieser Technik ist die Aktivierung derselben Regionen und Wege im Gehirn zu gewährleisten ohne eine tatsächliche Bewegung auszuführen. Eine mentale Übung beinhaltet die geistige Vorstellung einer erfundenen Szene wie zum Beispiel das Essen einer Eiswaffel mit der beeinträchtigten Hand (10). Mit Techniken der funktionellen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass der motorische Kortex und andere mit ihm assoziierte Bereiche sowohl während der Bewegung als auch während der bloßen Vorstellung der Bewegung aktiviert wurden (17). Einige Studien, sowohl mit fMRT (45), (46), als auch klinisch (47), liefern Hinweise darauf, dass mentale Übungen zu einer Reorganisation des Kortex führen, die wiederum mit der funktionellen und motorischen Erholung korrelierten.

### *Action observation*

Inzwischen gibt es einige Hinweise darauf, dass eine Aktivierung des motorischen Kortex nicht nur bei Bewegungen oder der Vorstellung von Bewegungen, sondern auch bei der bloßen Beobachtung von Bewegungen stattfindet (18). Die Grundlage für diese Theorie legten Studien an Macaque Äffchen in denen eine elektrische Stimulation bestimmter Hirnregionen nach Beobachtung bestimmter Tätigkeiten nachgewiesen werden konnte (48). Studien mit Hilfe von hirnkartographischen Techniken geben Hinweise auf ein solches Spiegelneuronensystem (*Mirror neuron system*) auch im menschlichen Gehirn (49). Eine Verwendung dieses Systems zur Rehabilitation nach Schlaganfall liegt nahe. Eine Kombination aus Physiotherapie und *Action*

*observation* bei Patienten mit Hirninfarkt zeigte sich sowohl im akuten wie auch im chronischen Stadium erfolgsversprechend (50, 51).

### **3.2.3 Das Spiegelneuronensystem**

Basierend auf Studien am ventralen prämotorischen Kortex und dem inferioren parietalen Lobulus von Affen (19, 52) konnte mit Hilfe von transkranieller magnetischer Stimulation der Verdacht auf ein Spiegelneuronensystem beim Menschen erhärtet werden (20). Die Idee des Spiegelneuronensystems besagt, dass allein durch die Beobachtung einer Handlung unser motorisches System diese unterschwellig imitiert und die gleichen kinematischen Landmarken aktiviert (53), (54). Verschiedene Kortexareale werden mit diesem Neuronensystem in Verbindung gebracht. Eine zentrale Rolle spielen dabei der inferiore frontale Gyrus (IFG), der ventrale prämotorische Kortex (PMv) und der rostrale inferiore parietale Lobulus (IPL) (21), (55).

## **3.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Um verstehen zu können wie mit Hilfe eines MRTs, das auf den physikalischen Prinzipien der Kernspinresonanz beruht, Aussagen über die Aktivität bestimmter Hirnregionen getroffen werden können, sollen verschiedene Erkenntnisse über die Funktionsweise des menschlichen Gehirns näher erläutert werden.

Dazu gehören der Blutfluss des Gehirns als Maß der Aktivität bestimmter Hirnregionen, die vermehrte Oxygenierung des Blutes zur Deckung des erhöhten Bedarfs, der auf diesen Annahmen beruhende BOLD-Effekt und die daraus resultierende Funktionsweise der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Weitere dazugehörige für das Verständnis des fMRTs wichtige Themen sind die echo-planare Bildgebung (EPI), die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) und der Begriff des allgemeinen linearen Modells. Diese Themen werden in den folgenden Abschnitten nähergehend erläutert.

### **3.3.1 Der BOLD Kontrast: Blood Oxygen Level Dependent Contrast**

Der Gedanke, dass der Blutfluss im menschlichen Gehirn mit der Aktivierung bestimmter Hirnregionen zusammenhängt, ist schon über 100 Jahre alt.

Bereits 1877 zeigte Paul Broca, dass in Abhängigkeit von verschiedenen Aufgaben sich die Temperatur der Kopfhaut in bestimmten Regionen verändert(56). Ingvar und Risberg zeigten 1965 mit Hilfe eines Szintillationsdetektors dieses Verhalten der Gefäße an gesunden Menschen(57).

Linus Pauling und sein Kollege Charles Coryell beschrieben 1936 in ihrer Veröffentlichung einen deutlich unterschiedlichen Unterschied in den magnetischen Eigenschaften von arteriellem und venösem Blut und führten es auf den Oxygenierungsgrad zurück (58). Ray Cooper konnte 1997 durch direkte Messungen im menschlichen Gehirn, beweisen, dass sich die Oxygenierung des Blutes bei wachen Patienten, beim Ausüben bestimmter Tätigkeiten, wie Lesen oder dem Betrachten von Bildern, veränderte (59).

Der BOLD Effekt oder auch BOLD Kontrast wurde erstmals von Siegfried Ogawa und seine Kollegen 1990 beschrieben (22).

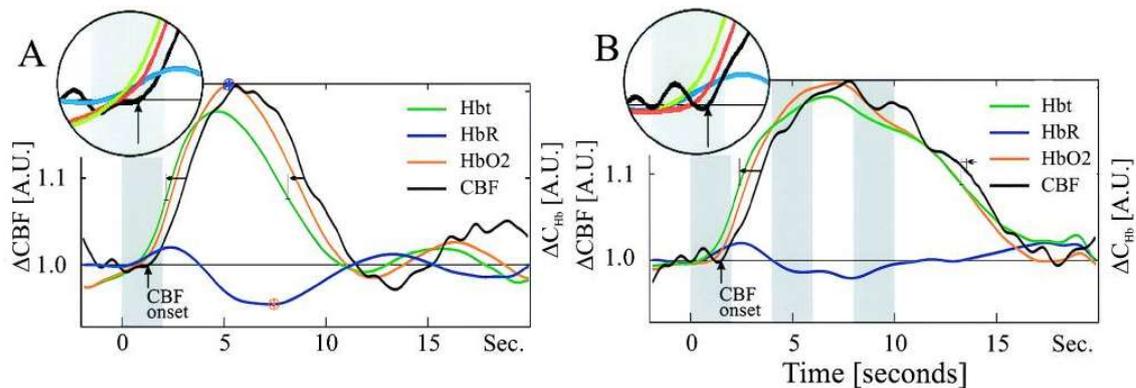
Basierend auf den Überlegungen von Pauling und dem Wissen, dass sich der Blutfluss im Gehirn je nach Aktivierungsgrad veränderte, führte er Versuche an Ratten durch. Er untersuchte in einem 7 Tesla MRT die Anatomie und Darstellbarkeit von Venen und Venolen im Gehirn der Tiere: bei normaler Raumluft ließen sich die Gefäße gut darstellen, bei 100% Sauerstoff als Atemluft aber nicht. Die Präsenz von Sauerstoff schien die magnetischen Eigenschaften der Hämoglobinmoleküle zu verändern.

Desoxygeniertes Hämoglobin besitzt vier ungepaarte Elektronen pro Häm-Gruppe und ist paramagnetisch. In Verbindung mit Sauerstoff wird das Hämoglobin oxygeniert und die Eisenbindung wird kovalent. Nun liegen keine ungepaarten Elektronen mehr vor, und aus den paramagnetischen Eigenschaften werden diamagnetische Eigenschaften (60), die bewirken, dass sich die Wasserstoffkerne anders im MRT abbilden.

Aus diesen Ergebnissen zog er den Schluss, dass es eine Möglichkeit gibt eine regionale neuronale Aktivität im menschlichen Gehirn, ohne die Nutzung von Kontrastmittel, nachzuweisen (61, 62).

Der BOLD Effekt beschreibt also, dass es bei Aktivität bestimmter Hirnregionen zu einem vermehrten Sauerstoffbedarf und somit zu einer Erhöhung des Blutflusses und der Oxygenierung des Blutes in dieser Region kommt.

Bei Aktivierung eines Gehirnareals überwiegt die Konzentration an oxygeniertem Hämoglobins die des desoxygeniertem Hämoglobins im Blut und führt so zu einer Abschwächung der Signalauslöschung im Bereich der Arteriolen und Kappilaren. Die Gesamtkonzentration aus oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin beschreibt in ihrem zeitlichen Verlauf ein BOLD-Signal (Abb. 1).



**Abb. 1: Verlauf eines BOLD-Signals bei einfachem (A) und mehrfachem Stimulus (B)**

Legende:  $\Delta\text{CBF}$  (Veränderung des cerebralen Blutflusses),  $\Delta\text{C}_{\text{Hb}}$  (Veränderung der Hämoglobinkonzentration), CBF (Cerebraler Blutfluss), Hbt (Gesamthämoglobin), HbR (desoxygeniertes Hämoglobin), HbO<sup>2</sup> (oxygeniertes Hämoglobin) (63)

Der Verlauf der Kurve kann grob in 3 Anteile aufgeteilt werden: die aufsteigende Flanke (Maximum bei ca. 4-6 s), die abfallende Flanke plus Undershoot (ca. 12-14 s nach Präsentation des Stimulus) und das Wiedereinpendeln auf den ursprünglichen Wert (20-30 s nach Präsentation des Stimulus) (63).

Wie in Abbildung 1 zu sehen kommt es bei der mehrfachen Präsentation eines Stimulus zu einer Addition der Signale. Diese Kurve wird auch als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet (*hemodynamic response function* (HRF)) (23).

### 3.3.2 Funktionsweise des fMRT

Wie im vorherigen Kapitel bereits beschrieben, handelt es sich bei dem BOLD Effekt um ein relativ kurzweiliges Phänomen, welches von dem Versuchsaufbau eine möglichst schnelle Aufnahme und eine gute zeitliche Koordination mit starken Kontrasten fordert.

Um diesem Problem zu begegnen, kann die echo-planare Bildgebung (EPI) in Verbindung mit einem Ereignis-korrelierten fMRT (*event-related fMRI*) Anwendung finden.

Das EPI ermöglicht es, eine Schicht in weniger als 100 ms aufzunehmen (64). Zu Gunsten dieser hohen zeitlichen Auflösung leidet allerdings die Bildqualität, also die räumliche Auflösung. Der Unterschied zur normalen Spin-Echo Sequenz besteht darin, dass ein neuer Radiofrequenzpuls nicht für jede einzelne Phase, sondern für alle Phasen einer Schicht mittels einer sehr schnellen Anregung durchgeführt wird und alle Kodierschritte gleichzeitig erfolgen (65).

Um während einer fMRT Messung wesentliche Ereignisse erfassen zu können, ist es wichtig kontrastierende Bedingungen in der Messung einander gegenüberzustellen. Die Empfindlichkeit der Messung kann dadurch erhöht werden, dass möglichst starke und oft auftretende Veränderungen unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs des BOLD Signals in das Paradigma eingeplant werden, die dann mit Ruheperioden verglichen werden können. Das *event-related Design* besteht aus einer Reihe identischer Einzelaktivierungen, die aufsummiert werden können um einen guten Kontrast für ein gewünschtes Ereignis zu bieten (66).

Die Beschreibung der gemessenen Antwort wird in einer dreidimensionalen Volumeneinheit dem Voxel angegeben (67).

Um die erhobenen Daten bewerten zu können, muss berechnet werden, ob im Vergleich zu der basalen Hirnaktivität ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. In der EPI des fMRT ist die Verwendung eines allgemeinen linearen Modells oder *general linear model* (GLM) üblich. Dieses statistische Verfahren beruht auf dem Prinzip einer Varianzanalyse, mit dem die systematische stimulationsbezogene Varianzen von der unsystematischen Varianz unterschieden werden kann (68). Auf diese Weise können signifikante Unterschiede in der Aktivierung von Hirnregionen über das gesamte abgebildete Gehirn berechnet werden.

## 4 Material und Methoden

Zum Auswerten und Präsentieren der in dieser Arbeit vorgestellten Daten wurden spezielle Programme verwendet, die im Zusammenhang mit der Methodik erläutert werden.

Des Weiteren wurden Tabellen mit Microsoft Word 2010 für Windows gestaltet und Bilder mit dem Programm Paint.net Version 3.5.1 (Washington State University) bearbeitet und eingefügt.

### 4.1 Untersuchte Personen

Im Rahmen dieser Studie wurden ein Kollektiv von Patienten mit Hirninfarkt und eine hirngesunde Vergleichsgruppe untersucht. Beide Gruppen sollen hier hinsichtlich ihrer Merkmale und mit denen sie betreffenden Einschlusskriterien vorgestellt werden.

Diese Arbeit wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte genehmigt und mit dem Aktenzeichen 3221 versehen.

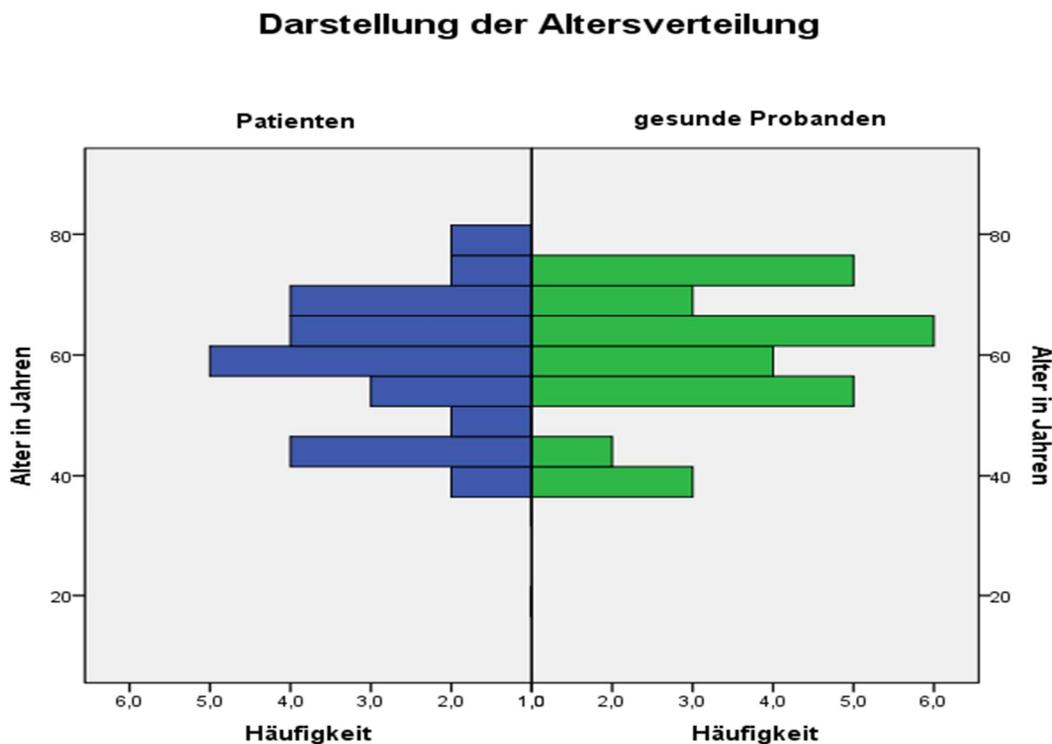


Abb. 2: Darstellung der Altersverteilung

**Tabelle 1: Einschlusskriterien des Patientenkollektivs**

|                                    |                                       |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| Alter                              | 18 bis 75 Jahre                       |
| Händigkeit nach Oldfield (70)      | Rechtshänder                          |
| Tage nach Hirninfarkt              | 1 bis 10 Tage                         |
| Sehstärke                          | Normal oder korrigiert (mit Sehhilfe) |
| Weitere neurologische Erkrankungen | keine                                 |

### 4.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 30 Patienten der Stroke Unit des Universitätsklinikum Düsseldorf, die nachweislich unter einem zerebrovaskulären Ereignis nach ICD-10 (69) Diagnose I63 oder G45.0 litten. Die Einschlusskriterien umfassten Alter, Händigkeit, Tage nach Insult, Sehstärke und weitere neurologische Erkrankungen. Sie sind in Tabelle 1 genauer erläutert.

**Tabelle 2: Weitere Parameter betreffend Patienten und Probanden**

| Bibliographische Daten              |           |        |           |        |
|-------------------------------------|-----------|--------|-----------|--------|
|                                     | Patienten |        | Probanden |        |
|                                     | Mittel    | Median | Mittel    | Median |
| Alter* (in Jahren)                  | 58        | 61     | 57        | 60     |
| Bildungsgrad* (nach Schulabschluss) | 3         | 3      | 3         | 3      |
| Grip Force rechts* (in Bar)         | 62        | 61     | 73        | 70     |
| Grip Force links* (in Bar)          | 56        | 55     | 69        | 65     |
| NIHSS                               | 2         | 1      | -         | -      |
| Tage nach Hirninfarkt               | 5         | 4      | -         | -      |

In allen mit \* gekennzeichneten Parametern unterscheiden sich das Patienten - und Probandenkollektiv nicht signifikant voneinander ( $p > 0,05$ )

Von den 30 in der Studie untersuchten Patienten waren 21 männlich und 9 weiblich. Des Weiteren wurden Alter, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), *Grip Force* und Bildungsgrad berücksichtigt (Tabelle 2).

**Tabelle 3: Kategorisierung der statt gehabten cerebralen Ereignisse**

| Kategorisierung der statt gehabten cerebralen Ereignisse |                  |                      |               |                  |
|--|------------------|----------------------|---------------|------------------|
| Lokalisation   | Mediastromgebiet | Posteriorstromgebiet | Hirnstamm     | Keine Kategorie* |
|  | 20               | 3                    | 3             | 4                |
| Betroffene Seite   | links            | rechts               |               | Keine Kategorie* |
|  | 16               | 11                   |               | 4                |
| Ätiologie  | TIA              | Lakunär              | Nicht lakunär | Keine Kategorie* |
|  | 5                | 12                   | 10            | 3                |

## 4.1.2 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv bestand aus insgesamt 30 Probanden. Die Einschlusskriterien umfassten Alter, Händigkeit, Sehstärke, Einnahme zentralwirksamer Substanzen und weitere neurologische Erkrankungen. Sie sind in Tabelle 3 genauer erläutert.

**Tabelle 4: Einschlusskriterien des Probandenkollektivs**

|                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Alter                                | 18 bis 75 Jahre                       |
| Händigkeit nach Oldfield (70)        | Rechtshänder                          |
| Sehstärke                            | Normal oder korrigiert (mit Sehhilfe) |
| Einnahme zentralwirksamer Substanzen | keine                                 |
| Weitere neurologische Erkrankungen   | keine                                 |

Von den 30 in der Studie untersuchten Probanden waren 21 männlich und 9 weiblich. Des Weiteren wurden Alter, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), *Grip Force* und Bildungsgrad berücksichtigt (siehe Tabelle 2).

## 4.2 Methoden

### 4.2.1 RGS-Messung und Auswertung

#### 4.2.1.1 Aufbau und Durchführung

Die Messung erfolgte in der Klinik für Neurologie des Uniklinikum Düsseldorf in einem stillen, ausreichend beleuchteten Raum. Der Proband saß an einem Schreibtisch, vor ihm der Computerbildschirm und die Tastatur. Das RGS konnte über eine vor dem Probanden liegenden Tastatur bedient werden. Die Tasten zum Auslösen des Signals waren zum besseren Verständnis auf der Tastatur weiß gekennzeichnet und mit „L“ und „R“ markiert. Die genauen Parameter des Computers und der Schnittstellengeräte werden im nächsten Kapitel erläutert.

Vor der Messung wurde der Proband mit Hilfe des Aufklärungsbogens über die Messung und die Weiterverarbeitung seiner Daten ausführlich aufgeklärt. Je nach Status des Teilnehmers, also Proband oder Patient wurde eine entsprechende erste Seite verwendet (siehe Anhang). Vor dem ersten Durchlauf wurde der Teilnehmer in die Bedienung des RGS eingewiesen und die

einzelnen Bedingungen wurden mit Hilfe eines Informationsblattes erläutert (Anhang). Im Anschluss wurden biographische Daten mit einem Fragebogen erhoben (Anhang). Die durch das RGS Programm erhobenen Daten wurden dann als Textfiles gespeichert und weiterverarbeitet.

#### **4.2.2.2 Computer und Schnittstellengeräte**

Die drei Komponenten sollen hier vorgestellt werden: der Stimulus-PC, der Bildschirm und das Keyboard.

##### *Computer*

System: Fedora 8, Linux-x86; Intel Pentium Duo Core E5300, 2,6 GHz CPU; 2 GB DDR2-SDRAM; 150 GB SATA Festplatte; GeForce 9800 GT Graphikkarte

##### *Bildschirm*

Maxdata (Rogen Tech) belina 101735, Auflösung 1280x960

##### *Keyboard*

Generic 105-key (Intl) PC

#### **4.2.2.3 Paradigma**

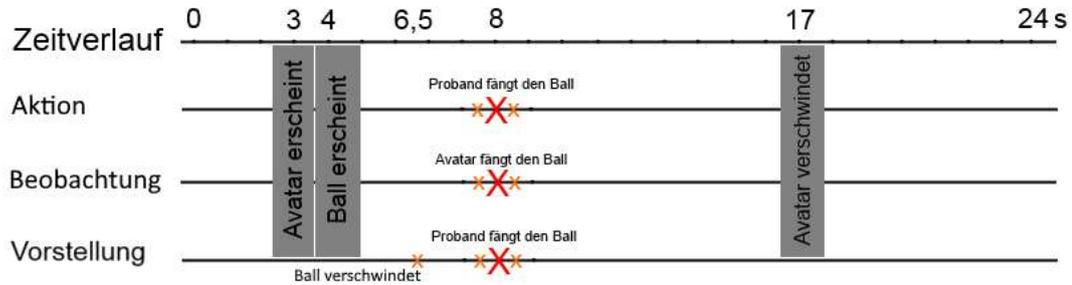
Dieser Teil der Studie gliedert sich in zwei Anteile und diese wiederum in vier Bedingungen (für den genauen Verlauf siehe Abb.2).

Jeder Teil bestand aus einer Beobachtungsbedingung und einem Durchlauf bei dem der Patient selbst aktiv werden musste. Namentlich gab es also eine Beobachtungsbedingung des Aktionsteils, eine Aktionsbedingung, eine Beobachtungsbedingung des Vorstellungsteils und die Vorstellungsbedingung. Bei der Beobachtungsbedingung war der Patient dazu angehalten die Bewegungen des Avatars zu beobachten. In der Aktionsbedingung und der Vorstellungsbedingung war seine Aufgabe den Ball durch Tastendruck selber zu fangen. Die Zeit für einen Durchlauf betrug 24 Sekunden. Dabei wurden 6 Bälle von rechts und 4 von links präsentiert. Insgesamt wurden 10 Durchläufe einer Bedingung wiederholt. Zuerst durchlief der Proband die Beobachtungs-, dann die Aktions- bzw. die Vorstellungsbedingung (für eine graphische Darstellung der Abläufe siehe Abbildung 3).

## Bedingungen und Aufgabe

|                        |                   |                        |                   |
|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| Beobachtung            | Aktion            | Beobachtung            | Vorstellung       |
| "Beobachte den Avatar" | "Fange die Bälle" | "Beobachte den Avatar" | "Fange die Bälle" |

### Zeitlicher Ablauf



**Abb. 3: Schema des, für das fMRT adaptierten, RGS Paradigmas für den PC**

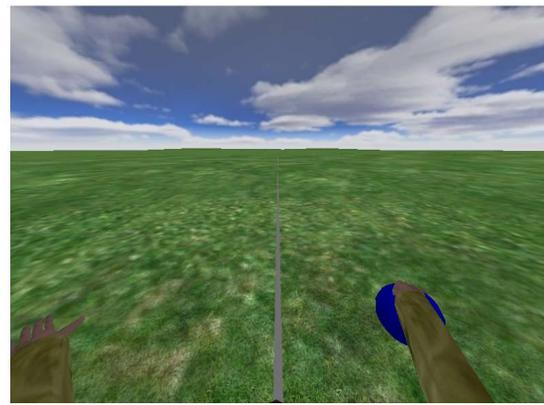
Für den ersten Teil des Versuchs, also die Aktionsbedingung, erschienen zuerst eine grüne Landschaft und ein Avatar in Ich-Perspektive oder aus der Vogelperspektive. Dann wurden am Horizont ein farbiger Ball angezeigt und flog dann auf den Avatar zu. Die Bälle unterschieden sich in Geschwindigkeit und Anflugswinkel voneinander. In der Aktionsbedingung sollte der Proband, sobald der Ball nach seiner Einschätzung nah genug an der virtuellen Hand des Avatars war, dies per Tastendruck mit der rechten oder linken Hand signalisieren. Der Ball konnte 1000 ms lang gefangen werden (Abbildung 3). Dieser Zeitraum wurde so gewählt, um zu simulieren wie in einer natürlichen Umgebung der Proband sich entsprechend in Richtung des Balles ausrichtet und vielleicht eine Bewegung macht. Bei erfolgreicher Einschätzung bewegte der Avatar den Arm und fing den Ball. Bei einer falschen Einschätzung flog der Ball an der Hand des Avatars vorbei, ohne dass dieser sich bewegte. Danach wurde erneut eine freie Landschaft gezeigt. Der nächste Durchlauf begann und der Avatar erschien erneut in der Landschaft.

Für den zweiten Teil des Versuchs, also die Vorstellungsbedingung, erschienen zuerst eine grüne Landschaft und ein Avatar in Ich-Perspektive oder aus der Vogelperspektive. Dann erschien am Horizont ein farbiger Ball, der auf den Avatar zuflog und war in Geschwindigkeit und Anflugswinkel von Ball zu Ball unterschiedlich. Im Gegensatz zur Aktionsbedingung verschwand der Ball nach 2000 ms und sollte dann vom Avatar gefangen werden.

In der Vorstellungsbedingung sollte der Proband, sobald der Ball nach seiner Einschätzung nah genug an der virtuellen Hand des Avatars war, obwohl er ihn nicht sehen konnte, dies per Tastendruck mit der rechten oder linken Hand signalisieren. Der Ball konnte 1000 ms lang gefangen werden. Bei erfolgreicher Einschätzung bewegte der Avatar den Arm und fing den Ball. Bei einer falschen Einschätzung flog der Ball an der Hand des Avatars vorbei, ohne dass dieser sich bewegte. Danach wurde erneut eine freie Landschaft gezeigt. Der nächste Durchlauf begann und der Avatar erschien erneut in der Landschaft.



Die leere Landschaft



Ball wird vom Avatar gefangen, Ich-Perspektive



Ball von rechts aus der Ich-Perspektive



Avatar aus der Vogelperspektive

Hier wird der typische Ablauf einer Ballfangaufgabe beschrieben:

1. die leere Landschaft
2. der Ball erscheint am Horizont und fliegt auf den Probanden zu
3. der Avatar fängt den Ball

**Abb. 4: verschiedene Abbildungen aus dem aktiven RGS**

#### 4.2.2.4 Datenauswertung

Nach jedem Durchlauf wurde der Output des RGS gespeichert und die Daten anonymisiert. Die Textfiles wurden dann via Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 22.0 für Windows 2010, von IBM in Armonk New York USA eingelesen und weiterverarbeitet.

## **4.2.2 fMRT Messung und Auswertung**

In diesem Kapitel soll der Aufbau und die Durchführung des fMRT Anteils der Studie erläutert werden. Die genaue Beschreibung des Patientenkollektivs und der Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind im vorangegangenen Kapitel ausführlich erläutert worden.

Vor der Teilnahme an der Studie wurden sie ausführlich schriftlich und mündlich über den Ablauf aufgeklärt und bezüglich ihres Verhaltens instruiert.

Anschließend wurde das schriftliche Einverständnis der Personen an dieser Studie eingeholt. Die Aufgaben und Anforderungen können dem Kapitel 4.2.2.3 Paradigma entnommen werden.

Ähnliche Verfahren und Versuchsaufbauten wurden in der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Seitz bereits zuvor beschrieben (24, 71).

### **4.2.2.1 Aufbau und Durchführung**

Der Versuchsaufbau lässt sich in 2 Teile gliedern. Ein Teil des Aufbaus befand sich im MRT-Raum, der andere im davor gelegenen Kontrollraum.

Zunächst wird hier der Aufbau im MRT-Raum beschrieben.

Während der gesamten Messung befand sich der Proband in Rückenlage im MRT. Um das RGS bedienen zu können, konnte der Proband über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel über den eigenen Körper hinweg auf eine sich im MRT-Raum befindliche Leinwand schauen. Nach Beginn der Messung wurde das RGS via LCD Beamer, vom Typ MT-1050 (NEC Co., Tokyo) mit einer Bildwiederholfrequenz von 60 Hz und einer Auflösung von 800 x 600 Pixel auf die Leinwand übertragen. Der Proband konnte während der Actionbedingung den Ball den Instruktionen gemäß über ein Drücken des rechten oder linken Tasters fangen.

Auf Grund der magnetischen Besonderheit des MRTs wurden die so generierten Signale via Glasfaserkabel zu einem Lichtsensor vom Typ FX-311 (Panasonic Electric Works SUNX Co. Ltd., Osaka) geleitet. Die sich außerhalb des MRT-Raums befindlichen Lichtsensoren bildeten mit der BNC-Anschlussbox einen optoelektrischer Wandler. Das Signal wurde über die BNC-Box sowohl an die 32-Kanal USB Box (MH GmbH, Erfstadt) als auch an die 16-Kanal Box übertragen. Zusätzlich wurde zu Beginn jeder neuen EPI-Sequenz ein Lichtimpuls vom MRT erzeugt, welcher über einen optoelektrischen Wandler

(Siemens AG, Erlangen) als TTL-Puls eine Änderung der Spannung sowohl an der 16 als auch an der 32-Kanal USB Box erzeugte.

Um das perfekte Timing zwischen MRT und Stimulus zu gewährleisten, wurden die drei über die optoelektrischen Wandler eingehenden Signale über die 16-Kanal Box mittels LPT-Kabel auf bidirektionalem Parallel-Anschluss an den Stimulations-PC gesendet (System: Fedora 8, Linux-x86; Intel Pentium Duo Core E5300, 2,6 GHz CPU; 2 GB DDR2-SDRAM; 150 GB SATA Festplatte; GeForce 9800 GT Graphikkarte). Das RGS wurde MRT getriggert abgespielt und über den mit einem VGA Kabel verbundenen Beamer auf die Leinwand in den MRT-Raum projiziert.

Das Präsentationsprogramm *Presentation 14.9* (Neurobehavioral System Inc., Albany CA) protokollierte die Reaktionszeit und Richtigkeit der Reaktion des Probanden und leitete das Signal an die 32-Kanal USB Box weiter. Diese wiederum konnte mit Hilfe ihrer Messkarte in Funktion eines A/D Wandlers alle Signale des Präsentationsprogramms, des MRTs und der Taster über ein USB Kabel an den Messrechner weiterleiten (System: Windows XP Professional SP3; Intel Pentium Dual Core E6300 1; 1,86 GHz CPU; 1 GB DDR3-SDRAM; 75 GB SATA Festplatte; Intel Q965 Express (IGP) Grafikkarte). Die eingehenden Signale wurden mit Hilfe von EdWin (MH GmbH, Erfstadt) aufgezeichnet und über RTEWin (MH GmbH, Erfstadt) auf einer im Haus programmierten Oberfläche dargestellt. Nach der Messung wurden die Daten durch eine mit Matlab 2011b (The MathWorks Inc., Natick MA) von Herrn Dr. Kleiser programmierten Code einzeln unter Berücksichtigung der MRT-Trigger dargestellt.

#### **4.2.2.2 fMRT**

Die Bilder wurden im Institut für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf mit Hilfe eines 3T-Ganzkörper-MRT MAGNETOM Trio-Tim (Siemens AG, Erlangen) angefertigt.

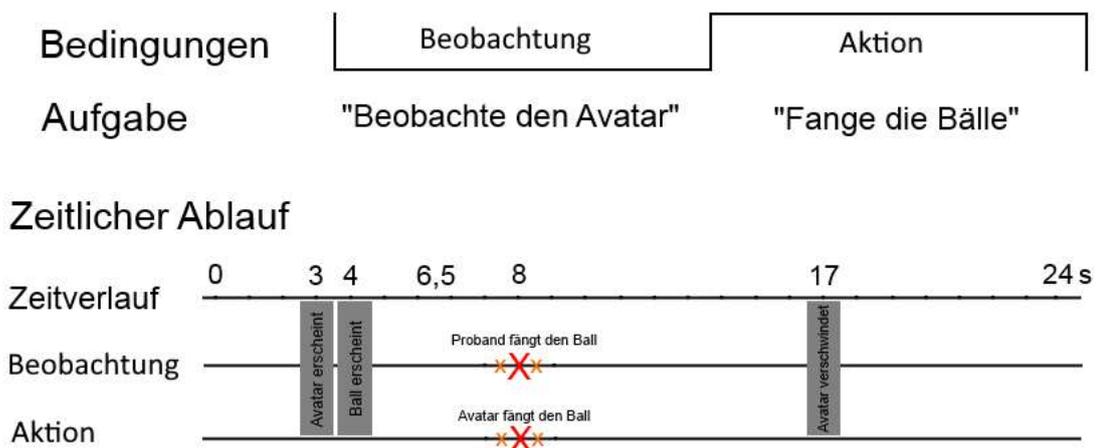
Eine Messung dauerte im Durchschnitt 45 Minuten.

Nachdem die korrekte Lage des Patienten überprüft, wurde begann die eigentliche Messung mit 1200  $T_2^*$ -gewichteten EPI-Sequenzen (44 axiale Schichten;  $T_E = 40$  ms;  $T_R = 4000$  ms, Flip-Winkel =  $90^\circ$ ; Matrix = 128 x 128 Pixel; Auflösung = 1,5 x 1,5 mm<sup>2</sup> Schichtdicke = 3,0 mm; FOV = 192 x 192 x 112 mm<sup>3</sup>; Bandbreite = 1440 Hz/Pixel; aufsteigend, intermittierende

Akquisition). Im Anschluss erfolgte noch eine anatomische Messung des Gehirns als  $T_1$ -gewichtete 3D-MP-RAGE-Sequenz (192 axiale Schichten;  $T_E = 3$  ms;  $T_R = 2300$  ms, Flip-Winkel =  $90^\circ$ ; Matrix =  $256 \times 256$  Pixel; Auflösung =  $1,0 \times 1,0$  mm<sup>2</sup> Schichtdicke = 1,0 mm; FOV =  $256 \times 256 \times 192$  mm<sup>3</sup>; Bandbreite = 240 Hz/Pixel).

#### 4.2.2.3 Paradigma

Dieser Teil der Studie gliedert sich in einen Beobachtungs- und eine Aktionsbedingung (für den genauen Verlauf siehe Abb.5). Bei der Beobachtungsbedingung war der Patient dazu angehalten die Bewegungen des Avatars zu beobachten. In der Aktionsbedingung war seine Aufgabe den Ball durch Tastendruck selber zu fangen. Die Zeit für einen Durchlauf betrug 24 Sekunden. Insgesamt wurden 24 Durchläufe einer Bedingung wiederholt.



**Abb. 5: Schema des fMRT adaptierten RGS Paradigmas für das MRT**

Zuerst durchlief der Proband die Beobachtungs-, dann die Aktionsbedingung. Im MRT konnte der Proband über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel die verschiedenen Programmbereiche des RGS verfolgen. Zuerst erschienen eine grüne Landschaft und ein Avatar in Ich-Perspektive oder aus der Vogelperspektive. Dann wurden am Horizont farbige Bälle angezeigt, die sich in Geschwindigkeit und Anflugswinkel voneinander unterschieden und auf den Avatar zuflogen. In der Aktionsbedingung sollte der Proband, sobald der Ball nach seiner Einschätzung nah genug an der virtuellen Hand des Avatars war, dies per Tastendruck mit der rechten oder linken Hand signalisieren. Der Ball konnte 1000 ms lang gefangen werden (Abbildung 5). Dieser Zeitraum wurde

so gewählt um zu simulieren wie in einer natürlichen Umgebung der Proband sich entsprechend in Richtung des Balles ausrichtet und vielleicht eine Bewegung macht. Bei erfolgreicher Einschätzung bewegte der Avatar den Arm und fing den Ball. Der Ball wurde dann noch weitere 8 s in der Hand gehalten um dem BOLD Signal eine Möglichkeit zu geben sich zu entfalten und gut messbar zu werden. Bei einer falschen Einschätzung flog der Ball an der Hand des Avatars vorbei, ohne dass dieser sich bewegte. Danach wurde erneut eine freie Landschaft gezeigt. Der nächste Durchlauf begann und der Avatar erschien erneut in der Landschaft.

#### **4.2.2.4 Auswertung**

##### **4.2.2.4.1 Verarbeitung der Bilddaten**

Die über den Messrechner aufgezeichneten Bilddaten wurden im DICOM-Format mit dem Programm BrainVoyager QX 2.2 (Brain Innovation B.V., Maastricht) analysiert und verarbeitet im Sinne eines allgemeinen linearen Modells. Da es sich hier um einen sehr kleinen Datensatz handelte wurde eine Einzelauswertung der Fälle vorgenommen.

Diese Auswertung erfolgt in mehreren Stufen:

##### *Normalisierung*

Der von jedem Patienten angefertigte anatomische Datensatz musste zuerst auf ein Raster angepasst werden um später die funktionellen Bilder mit dem anatomischen Scan in Einklang bringen zu können. Dafür wurden mehrere prominente Hirnstrukturen, wie anteriore und posteriore Kommissur identifiziert und dann das Gehirn mit Hilfe der nicht linearen Sinc-Funktion transformiert. Die Basis dieses Verfahren stellte der Talairach Hirnatlas (72) dar.

##### *Slice scan time correction*

Im fMRT stellt der zeitliche Zusammenhang zwischen EPI-Bildgebung und der im Verlauf abgetasteten HRF (*Haemodynamic response function*) ein zentrales Problem dar. Aus diesem Grund musste der zeitliche Verlauf der HRF durch eine Spline-Interpolation für jedes einzelne Voxel angenähert werden. Um die Veränderung der HRF möglichst genau abschätzen zu können, wurden die Koeffizienten jedes Splines so ausgesucht, dass sie zur Repetitionszeit die gleiche Ableitung besaßen.

### *3D head motion correction*

Ein großes Problem von fMRT-Messungen ist das Verrutschen oder Verändern der Kopfposition während der Messung, die häufig bei einem wachen Patienten während einer Messzeit von 45 Minuten auftreten kann. Da die EPI-Daten mit einer hohen Auflösung erhoben wurden, führte schon die geringste Bewegung zu einer falschen Zuordnung der Voxel. Aus diesem Grund wurde der Datensatz mit einer Bewegungskorrektur überarbeitet. Ausgehend von der Ursprungsposition der ersten EPI-Daten wurden die räumlichen Veränderungen der Voxel mit Hilfe von trilinearen und nicht linearen Sinc-Funktion berichtigt.

### *Spatial smoothing und temporal filtering*

Bei solchen Daten kommt es oft zu erheblichen SNR (*signal-to-noise ratio*). Hier wurden zwei Techniken angewandt um dieses Rauschen zu vermindern. Zum einen wurde eine räumliche Glättung mittels Gauß-Verteilungsfunktion vorgenommen. Dabei wurde die Stärke des BOLD-Signals jedes einzelnen Voxels durch den Mittelwert aller in der näheren Umgebung aufgezeichneten Signale ersetzt. Zum anderen wurde bei der zeitlichen Filterung versucht durch hinzufügen zweier Sinus-/Kosinusfunktionen beim GLM ein Teil des Rauschens durch eine langsame Signalverschiebung zu beherrschen.

### *Coregistration und Design-Matrix*

Zum Schluss wurden der überarbeitete anatomische und der funktionelle fMRT Datensatz übereinandergelegt um im weiteren Verlauf signifikante Signaländerungen anatomischen Strukturen zuordnen zu können. Alle Daten eines Probanden wurden in einer vtc-Datei (volume time course) zusammengefasst, damit sie im Anschluss mit der Design-Matrix zusammengeführt werden konnten, welche im folgenden Kapitel erläutert wird.

#### **4.2.2.4.1 Aufgabendesign**

In diesem Event bezogenem Studiendesign wurden die Probanden mit 2 unterschiedlichen Bedingungen konfrontiert, wie im Kapitel 4.2.2.3 beschrieben. Zuerst durchliefen die Probanden die Beobachtungsbedingung und dann die Actionbedingung.

In der Beobachtungsbedingung war die Aufgabe der Probanden zu beobachten wie der Avatar, die auf ihn zu fliegenden Bällen fängt.

In der Actionbedingung mussten die Probanden selbst abschätzen, wann der Ball der Hand nah genug ist um ihn gut fangen zu können und dies durch ein

Drücken des Tasters signalisieren. Bälle, die von der rechten Seite kamen, konnten nur mit rechts und Bälle, die von der linken Seite kamen, nur mit links gefangen werden. Für die Berechnungen mit Brain Voyager wurden in diesem Teilbereich zwei weitere Bedingungen als Parameter definiert. Die Zeit, während der Ball während seiner Flugbahn zu sehen war, wurde als „Ball“ definiert. Die Zeit, die der Avatar den Ball in den Händen hielt, wurde als „Catch“ bezeichnet.

Die Betrachtung der im Anschluss auf jeden Ball folgende leere Landschaft wurde in den Berechnungen als Ruhe-Vergleichsbedingung verwendet.

Abbildungen dieser Bedingungen befinden sich im Kapitel 4.2.2.3.

## 5 Ergebnisse

Der Ergebnissteil kann in zwei verschiedene Abschnitte, entsprechend der Unterteilung der Studie, gegliedert werden. Im RGS-Teil werden die Verhaltensdaten, welche mit dem RGS-Programm erfasst wurden, und die Patientenbefragung dargestellt. Im fMRT-Teil werden anschließend die während der MRT-Untersuchung aufgezeichneten Hirnaktivierungen und die RGS-Daten berichtet.

### 5.1 Ergebnisse des RGS

Wie in der Einleitung beschrieben, zeichnete das RGS zwei Parameter auf, die bei den Probanden und Patienten untersucht wurden: die Ballfangrate und die Reaktionszeit vom Erscheinen des Balls auf dem Bildschirm bis der Ball vom Avatar des RGS gefangen wurde. Nachfolgend werden die Ergebnisse für die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen dargestellt.

#### 5.1.1 Die Reaktionszeit im Gruppenvergleich

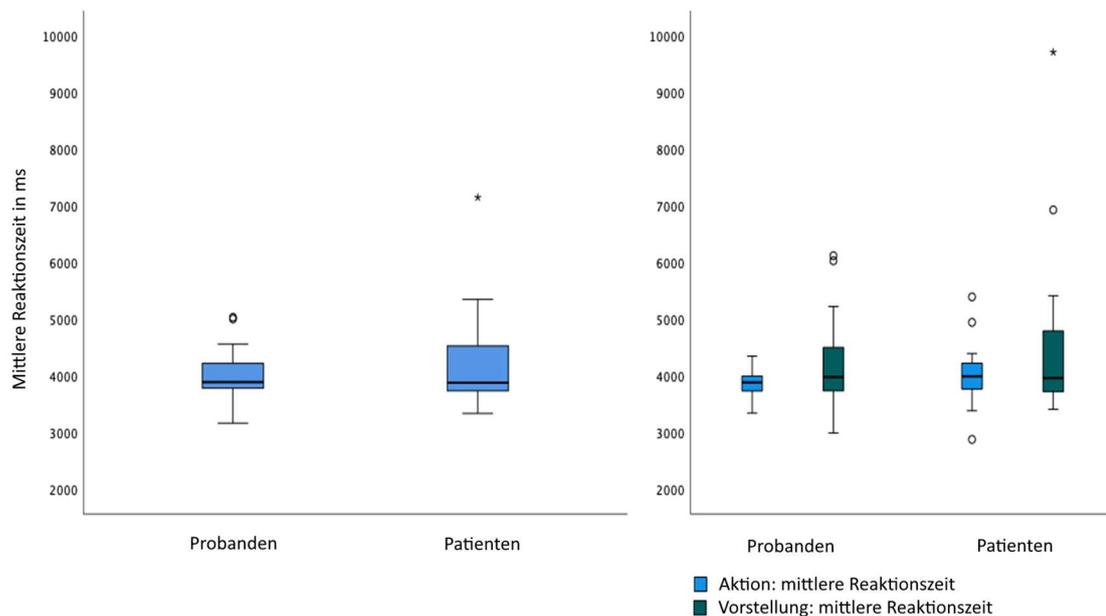
Die Reaktionszeit in der Aktionsbedingung, die Reaktionszeit in der Vorstellungsbedingung sowie die Reaktionszeit insgesamt über beide Bedingungen wurden zwischen den Patienten und Probanden verglichen (Abbildung 6).

In der gesamten Reaktionszeit, also beide Bedingungen zusammen genommen zeigte sich eine schnellere Reaktionszeit der Probanden (4011 +/- 420ms) gegenüber den Patienten (4158 +/- 746ms). Statistisch war dieser Unterschied aber nicht signifikant ( $p = 0,353$ ). Auch bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,24$  und damit nur ein kleiner Effekt (siehe Abbildung 6 links).

In der Aktionsbedingung unterschied sich die Reaktionszeit der Patienten (3950 +/- 482ms) nicht ( $p = 0,222$ ) von der der Probanden (3827 +/- 246ms). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's von  $d = 0,32$  und damit ein kleiner Effekt.

In der Vorstellungsbedingung unterschied sich die Reaktionszeit der Patienten (4442 +/- 1318ms) ebenfalls nicht ( $p = 0,407$ ) von der der Probanden (4207 +/- 720ms) Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,22$  und damit ein kleiner Effekt (Abbildung 6). Auch hier zeigte sich graphisch

tendenziell eine schnellere Reaktionszeit der Probanden sowohl in der Aktions- als auch der Vorstellungsbedingung.



**Abb. 6: Darstellung der Reaktionszeit en im Box-Car-Plot:**

links: Reaktionszeit über beide Bedingungen;

rechts: Reaktionszeit aufgeteilt in Aktions- und Vorstellungsbedingung

### 5.1.2 Die Reaktionszeit im Vergleich zwischen den Bedingungen

In Bezug auf die Reaktionszeit wurden die Aktionsbedingung und die Vorstellungsbedingung einmal über alle Probanden und differenziert zwischen Patienten und Probanden verglichen.

Insgesamt war die Reaktionszeit in der Aktionsbedingung (3910 +/- 385ms) signifikant ( $p = 0,005$ ) kürzer als in der Vorstellungsbedingung (4321 +/- 1048ms). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,50$  und damit ein mittlerer Effekt.

Im Gegensatz dazu war die Reaktionszeit in der Aktionsbedingung bei den Patienten (3999 +/- 480ms) nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,107$ ) zu der Reaktionszeit in der Vorstellungsbedingung (4442 +/- 1318ms). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,44$  und damit ein kleiner Effekt. Demgegenüber war die Reaktionszeit in der Aktionsbedingung bei den Probanden (3827 +/- 250ms) deutlich kürzer ( $p = 0,004$ ) als die Reaktionszeit in der Vorstellungsbedingung (4207 +/- 720ms). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,63$  und damit ein mittlerer Effekt. Dies bedeutet,

dass die Patienten, dass die Patienten in der Aktionsbedingung nicht mehr prädiktiv wie die Probanden handelten.

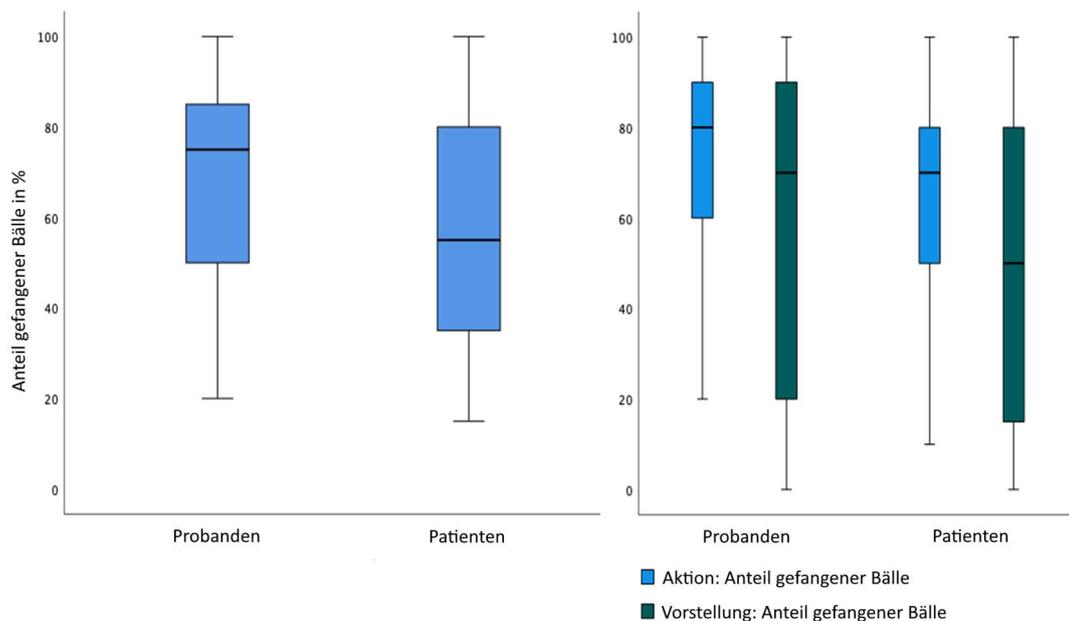
### **5.1.3 Die Ballfangrate im Gruppenvergleich**

Die Ballfangrate in der Aktionbedingung, die Ballfangrate in der Vorstellungsbedingung sowie die Ballfangrate insgesamt über beide Bedingungen wurden zwischen den Patienten und Probanden verglichen (Abbildung 7).

In der gesamten Ballfangrate unterschied sich die Ballfangrate der Patienten (56 +/- 25%) nicht signifikant ( $p = 0,141$ ) von der Ballfangrate der Probanden (66 +/- 24%). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,39$  und damit ein kleiner Effekt (Abbildung 7). Graphisch zeigte sich hier eine leicht höhere Ballfangrate der Probanden.

In der Aktionbedingung unterschied sich die Ballfangrate der Patienten (65 +/- 25%) nicht signifikant ( $p = 0,108$ ) von der Ballfangrate der Probanden (75 +/- 21%). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,42$  und damit ein mittlerer Effekt (Abbildung 7). Graphisch zeigte sich hier eine leicht höhere Ballfangrate der Probanden.

In der Vorstellungsbedingung unterschied sich die Ballfangrate der Patienten (46 +/- 34%) nicht signifikant ( $p = 0,333$ ) von der Ballfangrate der Probanden (55 % +/- 37%). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,26$  und damit ein kleiner Effekt (Abbildung 7). Graphisch zeigte sich hier eine leicht höhere Ballfangrate der Probanden.



**Abb. 7: Darstellung der Ballfangrate**

Ballfangrate (%) im Gruppenvergleich (Aktion, Beobachtung) (links: Ballfangrate über beide Bedingungen; rechts Ballfangrate aufgeteilt in Aktion und Beobachtung)

#### 5.1.4 Die Ballfangrate im Vergleich zwischen den Bedingungen

In Bezug auf die Ballfangrate wurden die Aktionsbedingung mit der Vorstellungsbedingung über alle Probanden und differenziert zwischen Patienten und Probanden untersucht.

Insgesamt unterschied sich die Ballfangrate in der Aktionsbedingung (70 +/- 23%) signifikant ( $p = 0,000$ ) von der Ballfangrate der Vorstellungsbedingung (50 +/- 36%). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,63$  und damit ein mittlerer Effekt.

Bei den Patienten war die Ballfangrate in der Aktionsbedingung (65 +/- 25%) signifikant höher ( $p = 0,007$ ) als die Ballfangrate in der Vorstellungsbedingung (46 +/- 34%). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,64$  und damit ein mittlerer Effekt.

Bei den Probanden fand sich ein ähnliches Phänomen. Hier war ebenfalls die Ballfangrate in der Aktionbedingung (74 +/- 21%) signifikant höher ( $p = 0,011$ ) als die Ballfangrate in der Vorstellungsbedingung (55 +/- 37%). Bei Berechnung der Effektstärke ergab sich ein Cohen's  $d = 0,62$  und damit ein mittlerer Effekt. Das zeigt, dass Patienten und Probanden in ähnlicher Weise die Aufgabe des Ballfangens in der Aktionsbedingung sowie der Vorstellungsbedingung lösen konnten.

### 5.1.5 Zusammenhang zwischen NIHSS und Reaktionszeit sowie NIHSS und Ballfangrate

Mit Hilfe der nachfolgenden Spearman Rangkorrelationen wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der neurologischen Beeinträchtigung im NIHSS und den Reaktionszeiten sowie der Ballfangrate bei den Patienten bestand.

Dazu wurden 3 Gruppen differenziert: NIHSS von 0 (N = 6), NIHSS von 1 oder 2 (N = 14) sowie ein NIHSS von 3 (N = 7) oder höher.

Insgesamt fand sich für die Reaktionszeit in der Aktionbedingung, der Vorstellungsbedingung sowie beiden zusammen genommen kein Zusammenhang (Abbildung 8). Dasselbe zeigte sich für die Ballfangrate in der Aktionsbedingung, der Vorstellungsbedingung sowie beiden zusammengenommen (Abbildung 8).

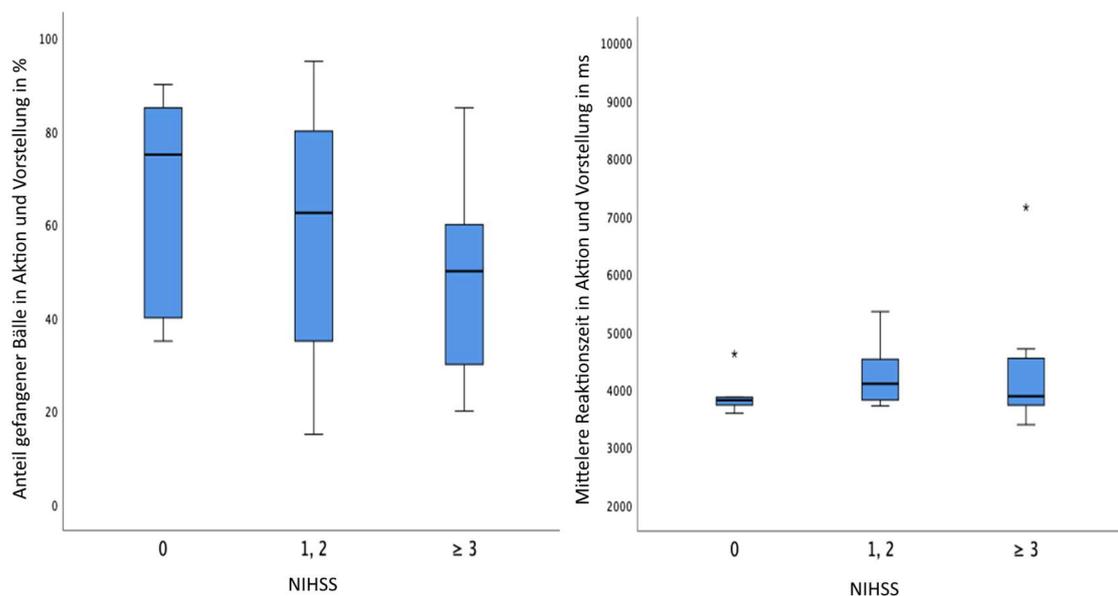
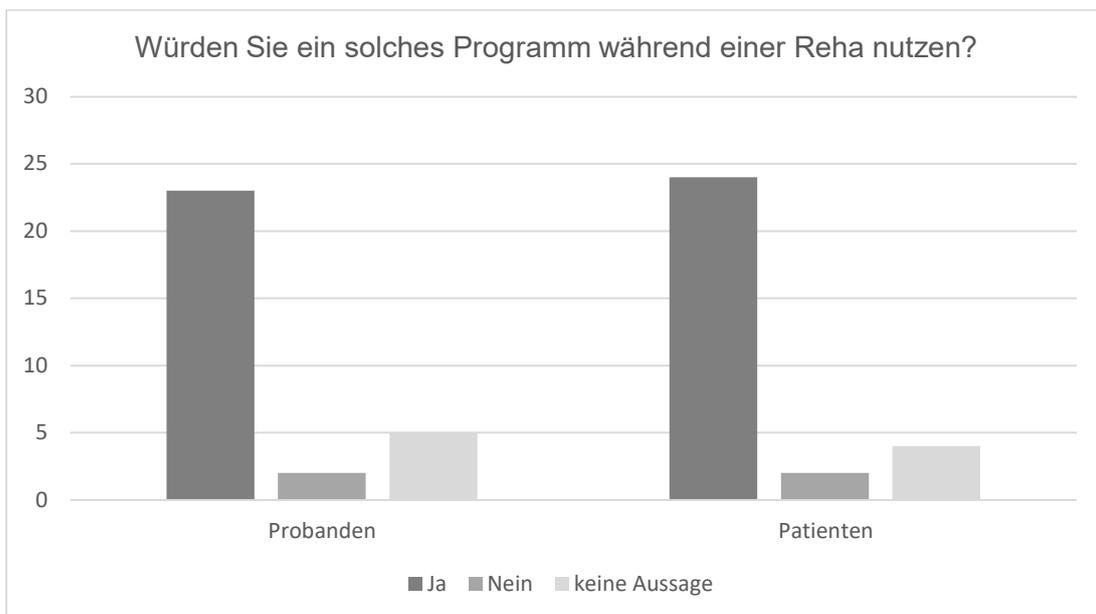


Abb. 8: Ballfangrate der Patienten und Reaktionszeit entsprechend dem NIHSS

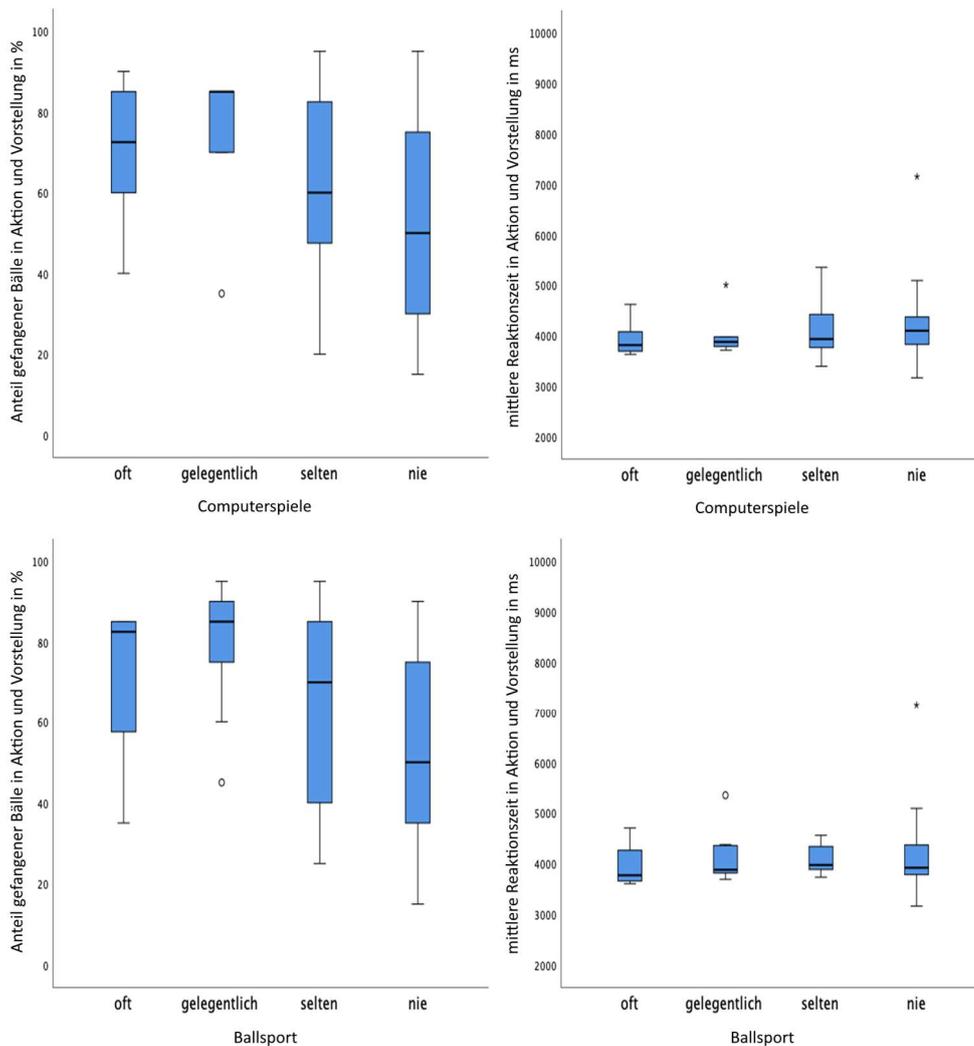
### 5.1.6 Fragebogen

Zur Evaluation der Bereitschaft ein solches Programm in einer Rehabilitation nach einem Hirninfarkt zu nutzen, sollten die Versuchspersonen nach Durchführung der Untersuchung einen Fragebogen ausfüllen. Hier zeigte sich eine hohe Bereitschaft und Interesse an einem solchen Verfahren im Rahmen einer Therapie nach erfolgtem Akutereignis in Ergänzung zu den vorbestehenden therapeutischen Verfahren zu nutzen. Bei den Patienten gaben 80% an, ein solches oder ähnliches Programm in der Therapie nutzen zu

wollen, bei Probanden 77% (Abbildung 9). In beiden Gruppen sprachen sich nur 0,07% dagegen aus. Bei den Patienten gaben sogar 90% an, Spaß an dem Programm gehabt zu haben, bei den Probanden 77%. Außerdem wurden Verständlichkeit der Aufgabenstellung und der empfundenen Schwierigkeit der Teilbereiche erfragt. Nach Meinung der Teilnehmer wurde die Aufgaben in 98% der Fälle gut erklärt und 51% der Teilnehmer empfanden den Beobachtungsteil als schwieriger als der Aktionsteil. Zuletzt wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Spielen von Ballsportarten und Computerspielen bezüglich der Reaktionszeit und der Ballfangrate gab. Hier zeigte sich zwischen der Ballfangrate und dem Betreiben einer Ballsportart ein Zusammenhang (SRC 0,42,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 10) für einzelne Bedingungen und auch für die beiden Bedingungen zusammengenommen. Für das Spielen von Computerspielen lässt sich graphisch eine ähnliche Tendenz erkennen ohne dass dies aber statistisch signifikant wurde.



**Abb. 9: Benutzung des RGS während einer Rehabilitation**



**Abb. 10: Einfluss des Spielens von Computerspielen und dem Betreiben einer Ballsportart auf die Ballfangrate und die Reaktionszeit**

## 5.2 Ergebnisse des fMRT

Wie im Methodenteil berichtet, konnten in diesem Teil der Studie nur drei Patienten untersucht werden. Auf Grund dieser geringen Grundmenge können die Daten hier nur deskriptiv beschrieben werden. Zunächst werden die aus dem RGS gewonnenen Daten präsentiert. Darauffolgend werden ebenfalls deskriptiv die aktivierten Hirnregionen vorgestellt. Der Übersicht wegen werden hier nur die für das Studiendesign relevanten Daten dargestellt. Entsprechend der Bestimmungen des Datenschutzes, sind die Teilnehmer der Studie im Weiteren als Patient 1 und 2 sowie Kontrollperson aufgeführt.

### 5.2.1 RGS-Verhaltensdaten im fMRT

Im RGS wurden zwei Verhaltensdaten erhoben: die Ballfangrate und die Reaktionszeit. Beide werden hier tabellarisch präsentiert (Tabelle 5). Die Reaktionszeit war bei den Patienten größer als bei der Kontrollperson, während die Ballfangrate sich nicht unterschied.

**Tabelle 5: Reaktionszeit und Ballfangrate der Teilnehmer im fMRT**

| Probanden             | Reaktionszeit (ms) | Ballfangrate |
|-----------------------|--------------------|--------------|
| <b>Patient 1</b>      | Mittelwert: 3934   | 24 von 24    |
| <b>Patient 2</b>      | Mittelwert: 3855   | 22 von 24    |
| <b>Kontrollperson</b> | Mittelwert: 3767   | 23 von 24    |

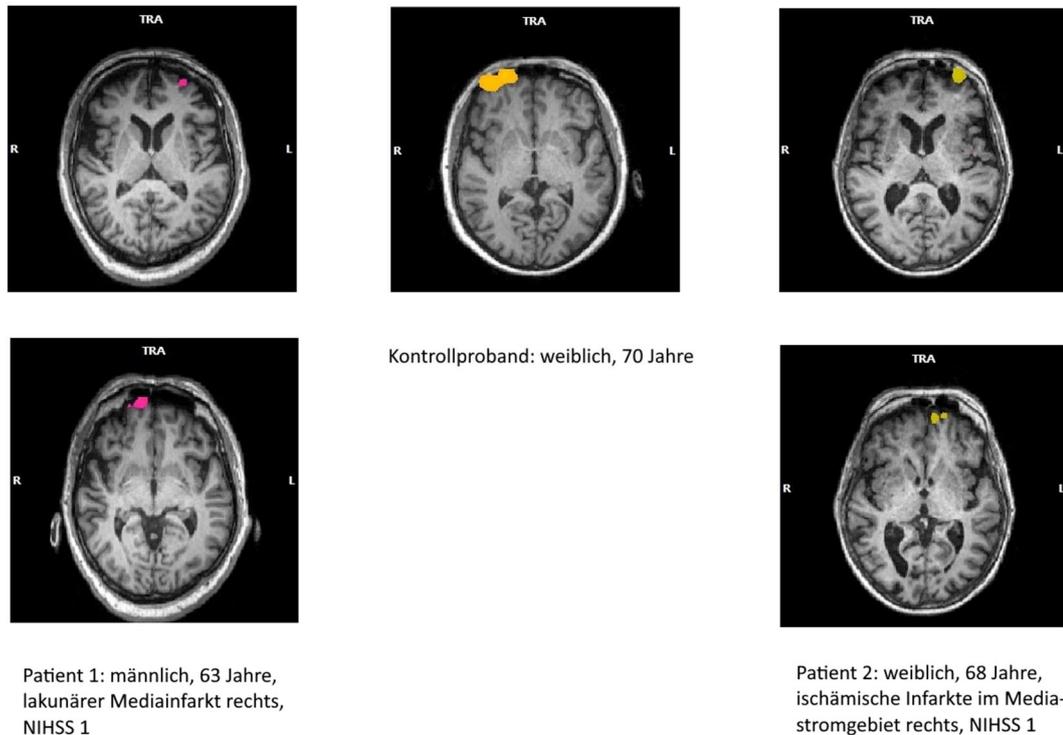
### 5.2.2 Hirnregionen und Aktivierungen

Es fanden sich folgende Aktivierungsmuster (Tabelle 6) in unterschiedlichen Kortextbereichen bei den beiden Patienten und in der gesunden Kontrollperson. Daraufhin wurde tentativ die Aktivierung den brodmannschen Arealen zugeordnet. Basierend auf der Standardisierung im talairachschen Raum.

**Tabelle 6: Hirnaktivierungsmuster während des RGS**

| Bedingung   | Gerechnet             | Region  |
|---|-----------------------|---|
| <b>Patient 1:</b>   |                       |   |
| Aktion  | Catch vs. Baseline    | Rechts, Gyrus präcentralis, BA 6                            |
|   |                       | Rechts, Gyrus frontalis superior, BA 10                     |
|   |                       | Links, Gyrus frontalis superior, BA 6                       |
|   | Catch vs. Ball        | Links, Gyrus frontalis superior, BA10                       |
|   |                       | Links, Lobus frontalis, Gyrus frontalis medius, BA10        |
|   |                       | Rechts, Cerebellum, Lobus posterior, Declive des Vermis     |
| Beobachtung   | Catch vs. Baseline    | Links, Cerebellum, Lobus posterior, Declive des Vermis      |
|   |                       | Rechts, Lobus frontalis, Gyrus frontalis superior, BA10     |
|   |                       | Rechts, Lobus frontalis, Gyrus frontalis medius, BA10       |
| <b>Patient 2:</b>   |                       |   |
| Aktion  | Catch vs. Baseline    | Rechts, Lobus frontalis, Gyrus präcentralis, BA 6           |
|   |                       | Links, Lobus frontalis, Gyrus präcentralis, BA 6            |
|   | Catch vs. Ball        | Links, Lobus frontalis, Gyrus frontalis medius, BA 10       |
| Links, Lobus temporalis, Gyrus temporalis superior, BA 47 |                       |   |
| Beobachtung   | Catch vs. Baseline    | Links, Gyrus frontalis superior, BA 10                      |
|   |                       | Rechts, Lobus frontalis, Gyrus präcentralis, BA 6           |
|   |                       | Rechts, Lobulus parietalis inferior, BA 40                  |
|   | Catch vs. Ball        | Links, Lobus frontalis, Gyrus präcentralis, BA 6            |
|   |                       | Links, Lobus frontalis, Gyrus frontalis inferior, BA 47     |
|   |                       | Links, Lobus parietalis, Lobulus parietalis inferior, BA 40 |
| <b>Kontrollperson:</b>                                    |                       |   |
| Aktion  | <b>Catch vs. Ball</b> | Rechts, Lobus frontalis, Gyrus frontalis superior, BA10     |

Bei allen Teilnehmern konnten während der Aktionsbedingung Aktivierungen im rostalen Anteil des Gyrus frontalis superior und medialis sowohl im medialen als auch im lateralen Anteil nachgewiesen werden (Abbildung 9 und Tabelle 6).



**Abb. 11: Gyrus frontalis superior (BA 10) während der Aktionsbedingung im fMRT**

Legende: NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), TRA (Transversalschnitt), R (rechts), L (links)

**Tabelle 7: Gemeinsame Hirnaktivierungen bei allen Teilnehmern während des RGS**

|                       | Seite | Koordinaten |    |    | Voxel | Region  | Betas |
|-----------------------|-------|-------------|----|----|-------|---|-------|
|                       |       | X           | Y  | Z  |       |   |       |
| <b>Patient 1</b>      | R     | 14          | 71 | -3 | 427   | Gyrus frontalis superior: lateral, rostral, medial, basal | 0,48  |
|                       | L     | -25         | 58 | 9  | 418   | Gyrus frontalis medialis: laterall                        | 0,25  |
| <b>Patient 2</b>      | L     | -13         | 71 | 0  | 485   | Gyrus frontalis superior: lateral, rostral, medial, basal | 2,08  |
|                       | L     | -28         | 71 | 0  | 808   | Gyrus frontalis superior: rostral, lateral                | 2,36  |
| <b>Kontrollperson</b> | R     | 26          | 67 | 0  | 5201  | Gyrus frontalis superior: lateral, rostral                | 2,04  |
|                       | R     | 38          | 60 | -1 | 684   | Gyrus frontalis superior: rostral, medial,                | 2,01  |

## 6 Diskussion

Nach der Akuttherapie ist die Rehabilitation die wesentliche Säule der klinischen Erholung im Rahmen der Schlaganfallbehandlung. Um eine hohe und nachhaltige Wirksamkeit zu erreichen, muss die Rehabilitationsbehandlung vor allem sinnvoll, repetitiv und intensiv gestaltet werden (11), (10).

Das Rehabilitation Gaming System (RGS) ist ein auf virtueller Realität basierendes interaktives Trainingssystem, mit dem zielgerichtete Armkoordinationsbewegungen geübt werden können. Das Besondere des RGS ist die Möglichkeit, dass die Schwierigkeit der Aufgabe individuell und fähigkeitsadaptiert eingerichtet werden kann. Die visuelle Ausgestaltung der Aufgabe und die Kalibrationsmöglichkeit bewirken eine hohe Motivation der Mitarbeit (15).

In vorangegangenen Untersuchungen konnte im fMRT nachgewiesen werden, dass während des Einsatzes des RGS beim gesunden Probanden Hirnregionen angesprochen werden, welche mit dem Spiegelneuronensystem assoziiert werden (24).

Zielsetzung dieser Arbeit war es, neben der Durchführbarkeit einer solchen Maßnahme im Rahmen einer Verhaltensstudie, einen ersten Eindruck der aktivierten Hirnregionen im fMRT bei Patienten mit umschriebenen Hirninfarkten während der Nutzung des RGS zu erzielen.

In der Verhaltensuntersuchung wurden bei der Benutzung des RGS zwei Parameter erhoben: die Reaktionszeit und die Ballfangrate. Beide stellen ein Maß für die aktive Partizipation der Teilnehmer (Probanden und Patienten) an dem Programm dar. Die Partizipation wurde zum einen durch die Motivation der Teilnehmer und zum anderen durch die vorhandenen kognitiven und motorischen Funktionen bestimmt. Allerdings war davon auszugehen, dass neben diesen beiden Dingen auch andere Faktoren einen Einfluss auf die erhobenen Parameter haben können, wie zum Beispiel der NIHSS, also der Grad der neurologischen Betroffenheit, die generelle Neigung ein solches Programm zu benutzen, das Verstehen der gestellten Aufgaben sowie die

prämorbid Exposition gegenüber Computerspielen oder Ballsportarten. Diese potentiellen Einflussfaktoren wurden erfragt und mit den Ergebnissen korreliert. Die 30 Patienten sowie die 30 gesunden Probanden unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alters. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden sowohl bezüglich der Ballfangrate als auch der Reaktionszeit. Dies ließ sich auch für Patienten mit einem NIHSS über 2 zeigen. Insgesamt erzielten die Patienten also ein ähnliches gutes Ergebnis wie die Probanden. Dies lässt eine hohe Motivation der Teilnehmer und insgesamt eine gute Durchführbarkeit annehmen.

Im fMRT-Teil der Untersuchung wurden neben den Leistungsparametern (Reaktionszeit und Ballfangrate) die bei der Aufgabenausführung beteiligten Hirnregionen erfasst. In dieser explorativen Studie sollte erfasst werden, welche Hirnregionen bei der Nutzung des RGS-Programmes im Rehabilitationsprozess eine entscheidende Rolle spielen. Dabei konnten zwei Patienten 63 und 69 Jahre mit initialem NIHSS von 1 sowie ein Kontrollproband im Alter von 70 Jahren untersucht werden. Hier zeigte sich eine Aktivierung der Brodmann Areale 6,10,40 und 47. Diese Areale werden als Hirnstrukturen betrachtet, in denen man Spiegelneurone beim Menschen vermutet einschließlich, des inferioren frontalen Kortex und der supplementär motorischen Area (SMA).

Zur Bewertung der Durchführbarkeit des RGS wurden die Reaktionszeit und die Ballfangrate bestimmt. Diese beiden Parameter zeigten in der statistischen Auswertung im Ergebnis ein ähnliches Verhalten.

In der gesamten Reaktionszeit sowie Ballfangrate unterschieden sich die Patienten nicht signifikant von den Probanden. Das war sowohl in der Aktionsbedingung als auch in der Vorstellungsbedingung der Fall. Ebenso wenig unterschieden sich die Patienten mit einem höheren NIHSS (NIHSS >2) von denen mit einem geringeren NIHSS.

Auffällig war bei beiden Parametern eine deutliche höhere Standardabweichung in der Vorstellungsbedingung. Im Fragebogen gaben nur 51% der Teilnehmer an, dass sie die Vorstellungsbedingung für schwieriger erachteten. Die hohe Streubreite der Reaktionszeit und Ballfangrate lässt auf eine intuitive Entscheidung und nicht so sehr auf ein gezieltes, reaktives Handeln schließen. Dies ist insofern relevant, als dass im konkreten Handeln andere

Aktivierungsmuster im Gehirn zu erwarten wären (z.B. BA 10 und 47) als bei einem willkürlichen Raten. In beiden Fällen ist aber natürlich eine motorische Aktivierung der benötigten Extremität zu erwarten.

Um diesen Effekt zu verstehen, wurden die Reaktionszeit bzw. die Ballfangrate zwischen den Bedingungen (Aktionsbedingung versus Vorstellungsbedingung) untersucht. Dieser Vergleich erfolgte unabhängig von der Zuordnung der Teilnehmer (Patient oder Proband), zunächst das gesamte Kollektiv und dann die beiden Gruppen (Patienten und Probanden) betreffend.

Es fand sich eine signifikant kürzere Reaktionszeit bei der Aktionsbedingung im Vergleich zur Vorstellungsbedingung. Dieses Phänomen konnte bei getrenntem Vergleich der Teilnehmer in der Gruppe der Probanden nachvollzogen werden ( $p=0,004$ ), nicht aber bei den Patienten ( $p=0,107$ ).

Die Ballfangrate war signifikant besser im Vergleich zwischen den Bedingungen zugunsten der Aktionbedingung. Dieses Phänomen konnte sowohl in der Gruppe der Patienten als auch in der Gruppe der Probanden nachvollzogen werden.

Wertet man also die kürzere Reaktionszeit als Ausdruck einer Strategie oder als sicheres Gefühl der Teilnehmer korrekt auf den Stimulus zu reagieren, lässt sich somit aus den Ergebnissen schließen, dass die Vorstellungsbedingung schwieriger zu sein scheint, auch wenn dies von den meisten Teilnehmern nicht so empfunden wurde. Die längere Reaktionszeit in der Vorstellungsbedingung lässt entweder eine erhöhte Tendenz ohne einen konkreten Handlungsplan auf den Stimulus zu reagieren oder eine notwendigerweise verlängerte Handlungsplanung vermuten. Im Gruppenvergleich der Reaktionszeit und Ballfangrate scheinen sich Patienten und Probanden nicht bzw. kaum zu unterscheiden. Eine Ausnahme bildete hier die Reaktionszeit der Probanden in der Aktionsbedingung, welche sich signifikant von der Reaktionszeit in der Beobachtungsbedingung unterschied. Dies war bei den Patienten anders. Somit gilt es drei Phänomene zu diskutieren: die höhere Ballfangrate aller Teilnehmer in der Aktionsbedingung, die insgesamt sehr gute Ballfangrate aller Teilnehmer sowie die kürzere Reaktionszeit der Probanden in der Aktionsbedingung.

Erklären lässt sich das Phänomen der besser bewältigten Aktionsbedingung vielleicht dadurch, dass das Fangen eines Balls ein im Leben lang schon gelernter, gefestigter und standardisierter Bewegungsablauf ist. So zu sagen eine solche Fähigkeit, welche bei fast allen Menschen internalisiert ist. Demnach stellt die Vorstellungsbedingung ein neues Konzept des Ballfanges dar, auf das improvisiert reagiert werden muss. Eine adäquate Reaktion im Sinne eines Handlungsplanes, konnte also nicht abgerufen, sondern muss neu entwickelt werden. Demnach war aus theoretischen Überlegungen zu erwarten, dass die Vorstellungsbedingung langsamer und weniger effizient war, was sich in der vergleichsweise schlechteren Reaktionszeit und Ballfangrate widerspiegelte. Dass das Fangen eines Balles aber eine so gut gelernte Fähigkeit ist, welche über viele Jahre trainiert und gefestigt wurde, erklärt warum der Unterschied zwischen den Patienten und den Probanden trotzdem gering war. Hier kann trotz einer leichten Schädigung gut auf die prämorbidie Fähigkeit zurückgegriffen werden.

Aus der vergleichbaren Ballfangrate der Gruppen, aber einer insgesamt besseren Reaktionszeit der Probanden, zumindest für die Aktionsbedingung, erscheint auf Grund der statt geübten cerebralen Läsion eine längere Verarbeitungszeit bei den Patienten plausibel. Somit bestand eine langsamere visuomotorische Verarbeitung bei uneingeschränkter visuomotorischer Vorstellung. Die visuomotorische Trajektionsplanung war demnach erhalten, die Ansteuerung des motorischen Apparats, aber bei den Patienten beeinträchtigt, was den Unterschied in der Reaktionszeit zu Ungunsten der Patienten erklären würde.

Sowohl die Patienten als auch die Probanden erzielten gute Ergebnisse. Dies spricht für eine hohe Akzeptanz des Programms in beiden Gruppen was sich auch in der Befragung der Patienten widerspiegelte.

Zusammenfassend können somit die Durchführbarkeit und Anwendung des RGS für neurologisch betroffene Patienten (hier durch einen Hirninfarkt) ähnlich wie bei einem gesunden Kollektiv gelten.

Als Maß für die Betroffenheit der Patienten wurde der NIHSS herangezogen und dessen Einfluss auf die Ballfangrate und die Reaktionszeit untersucht. Hier fand sich entgegen der Erwartung für die Ballfangrate und auch Reaktionszeit

kein Zusammenhang. Berechnet man die mittleren Reaktionszeiten und Ballfangraten von Patienten mit einem höheren NIHSS (NIHSS >2) und vergleicht man diese mit denen von Patienten mit einem geringeren NIHSS, stellt man statistisch ebenfalls keinen Unterschied fest.

Ein fehlender Zusammenhang bezüglich der Ballfangrate ist vor allem erstaunlich, da die meisten Hirninfarkte sich im Bereich der Arteria cerebri media ereignen, welche häufig mit einer konsekutiven Parese im Bereich des Armes einher geht (5), (6) und das untersuchte Patientenkollektiv durchaus motorische Defizite aufwies. Es ist anzunehmen, dass wenn mehr Patienten mit höherem NIHSS unter den Teilnehmern gewesen wären dies die Ballfangrate stärker beeinflusst hätte.

Der fehlende Einfluss auf die Reaktionszeit mag sich dadurch erklären lassen, dass die eigentliche Planungsprozess mit Handlungsüberwachung, Zielpräsentation und Handlungsbewertung sich nicht im eigentlichen Infarktareal sondern im nicht betroffenen Frontalhirn abspielte (7). Diese Vermutung wurde im fMRT-Teil der Studie mit den entsprechenden Aktivierungsmustern bestätigt, so dass angenommen werden kann, dass der Prozess angemessen auf einen Stimulus zu reagieren im motorischen Kortex und nicht in der Planung beeinträchtigt wird.

Um die Motivation besser zu erfassen und die Verständlichkeit der Aufgaben bewerten zu können, wurde im Nachgang an die erfolgte Nutzung des RGS eine schriftliche Befragung der Patienten durchgeführt. Es wurde zum einen erfragt, ob die Teilnehmer Spaß an der Studie hatten, sich die Nutzung eines solchen Programmes im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme vorstellen könnten und ob die Aufgaben ihrer Auffassung nach verständlich erklärt wurden.

Bezüglich der Motivation gaben bei den Patienten 90%, bei den Probanden 77% an Spaß an dem Programm gehabt zu haben.

Auch der Nutzung eines solchen Programmes standen die Teilnehmer insgesamt sehr positiv gegenüber. Bei den Patienten gaben 80% an ein solches oder ähnliches Programm in der Therapie nutzen zu wollen, bei den Probanden 77%. In beiden Gruppen sprachen sich nur 0,07% dagegen aus.

Diese beiden Ergebnisse lassen sich zum einen gut durch die zunehmende Digitalisierung unseres Alltags und somit einem gewissen Selbstverständnis der Menschen gegenüber digitalen Verfahren als Hilfsmittel erklären (8).

Zum anderen wurden die Patienten auf Grund des kurzen Zeitraums nach dem Akutereignis (im Mittel 5 Tagen, im Median 4 Tage) ausnahmslos im Rahmen des stationären Aufenthalts untersucht, wo sich diese bereits so gut erholt zeigten, dass eine Teilnahme auch gut möglich war. Bezüglich der generell positiven Einstellung mag zum einen die Ablenkung vom stationären Alltag, die Idee selbst- und eigenständig an der Genesung mitzuwirken, ebenso wie der generelle Aufbau des RGS mit repetitiven, zumeist das Defizit der Patienten imitierenden, sich wiederholenden Übungen Auswirkung auf diese Parameter gehabt haben.

Denn wie bereits in der Einleitung erläutert wurde, sind Rehabilitationskonzepte erfolgreicher, wenn sie folgende Kriterien erfüllen: die Übungen für die Patienten müssen sinnvoll (*meaningfull*), wiederholend (*repetitive*) und intensiv (*intensive*) sein (2),(1), (9). Auch in anderen Studien haben die Nutzung ähnlicher Therapiekonzepte und insbesondere die Nutzung einer virtuellen Realität einen positiven Einfluss auf die Motivation und somit den klinischen Behandlungserfolg des Patienten gehabt (10), (79). Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass solche Konzepte für den ambulanten Bereich erfolgreich angewendet werden konnten (12).

Das Verständnis der Aufgabe selbst scheint nach Angaben der Patienten keinen Einfluss auf das Ergebnis (Ballfangrate, Reaktionszeit) gehabt zu haben, denn nach Meinung der Teilnehmer wurden die beiden Aufgabenteile in 98% der Fälle gut erklärt.

Als weitere Einflussfaktoren wurden auf Grund der Natur des genutzten Programms das Betreiben einer Ballsportart sowie das Spielen von Computerspielen untersucht. Statistisch relevant zeigten sich hier lediglich ein Zusammenhang zwischen der Ballfangrate und der Häufigkeit des Betriebens einer Ballsportart. Für das Spielen von Computerspielen ließ sich dies nicht nachweisen. Da die Gruppen (Patienten und Probanden) sich aber bezüglich der Häufigkeiten beide Parameter betreffend nicht wesentlich unterschieden mögen diese beiden zwar das Ergebnis in sich beeinflussen, aber nicht einen Unterschied zwischen Probanden und Patienten erklären.

Insgesamt lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich in unserer Zeit, in der die Digitalisierung des Alltags zunehmend selbstverständlich wird, eine Ausweitung der personellen Rehabilitationsmaßnahmen (wie zum Beispiel Physiotherapie oder Ergotherapie) auf digitale Maßnahme (wie zum Beispiel das Nutzen einer virtuellen Realität) nicht nur von den Patienten akzeptiert, sondern auch verstanden wird. Auf Grund seiner Konzeptionierung ist zu vermuten, dass digitale Gesundheitsanwendungen zum größeren Erfolg einer Rehabilitationsmaßnahme und somit zum klinischen Behandlungserfolg des Patienten beitragen können.

Aufbauend auf die im RGS-Teil der Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse soll nun in den folgenden Abschnitten der Zusammenhang zwischen den erhobenen Parametern (Reaktionszeit, Ballfangrate) und den gefundenen Hirnaktivierungen diskutiert werden. Dieser Teil der Studie gliedert sich in eine Beobachtungs- und eine Aktionsbedingung. In der Aktionsbedingung wurden allerdings anders als im RGS-Teil nicht zehn, sondern vierundzwanzig Bälle präsentiert. Der zeitliche Ablauf gestaltete sich gleich.

Bei der Reaktionszeit zeigten sich im Mittel die Werte von Patient 1 bei 3934ms und von Patient 2 bei 3855 ms und beide lagen mit diesen Werten innerhalb der in der Verhaltensstudie zum RGS ermittelten Standardabweichung (4158 +/- 746 ms). Auch der Proband lag mit einem Mittelwert von 3767 ms innerhalb der ermittelten Standardabweichung (4011 +/- 420 ms). Auch hier im fMRT zeigte sich eine frühere Reaktionszeit des Probanden im Vergleich zu den Patienten wie auch schon in der Verhaltensstudie zum RGS beschrieben.

Insgesamt zeigten sich die im fMRT erhobenen Daten also bezüglich der Reaktionszeit mit denen aus dem RGS vergleichbar.

Bei der Ballfangrate zeigten sich die Werte von Patient 1 bei 100% und von Patient 2 bei 92%. Beide lagen mit diesen Werten oberhalb der in der Verhaltensstudie zum RGS ermittelten Standardabweichung (65,00 +/- 25,43%). Der Proband lag mit einem Mittelwert von 96% innerhalb der in der Verhaltensstudie zum RGS ermittelten Standardabweichung (74,83 +/- 21,03%).

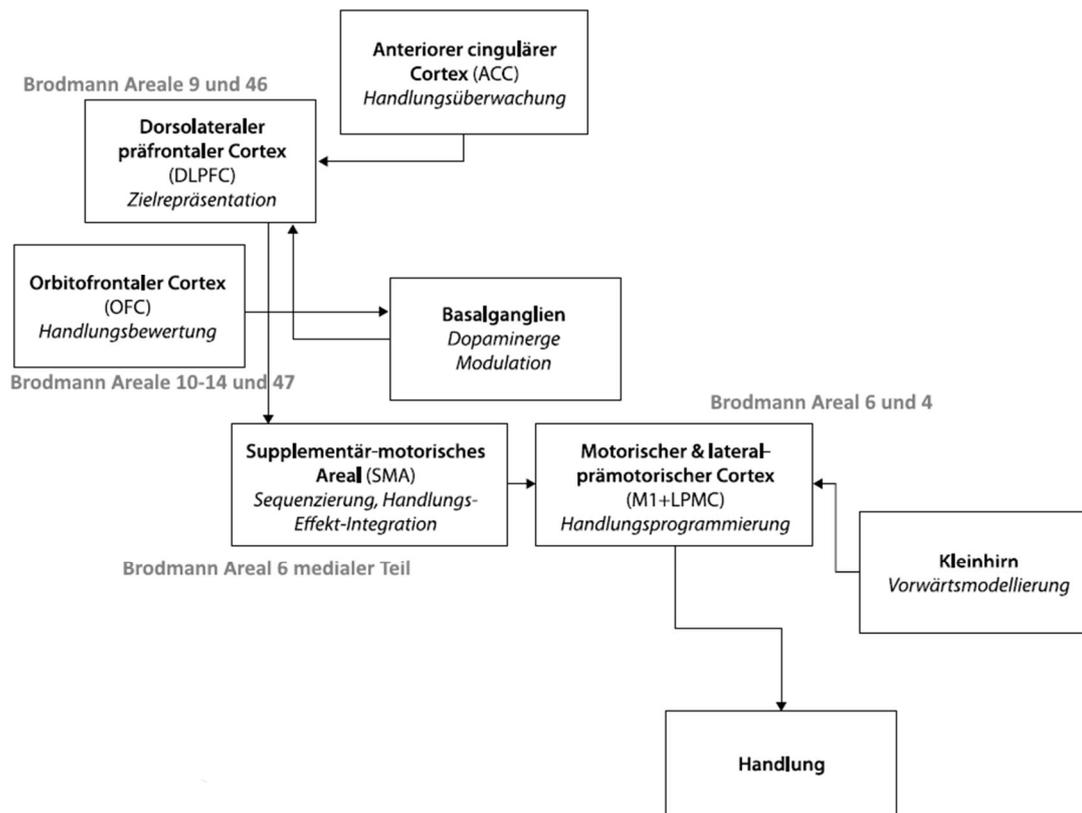
Die im fMRT erhobenen Daten waren somit im Vergleich zu denen aus dem RGS Teilbezüglich der Ballfangrate tendenziell überdurchschnittlich beziehungsweise im oberen Grenzbereich.

Dies mag durch zwei Dinge erklärt werden: zum einen hatten die Teilnehmer durch den bereits durchlaufenen RGS Part eine gewisse Übung. Und zum anderen mag auch die sterilere und reizärmere Untersuchungssituation (Untersuchung im MRT liegend) zu einer erhöhten Wachsamkeit und damit erhöhten Konzentration und besserer Leistung beigetragen haben. Mit Blick auf die Reaktionszeit ist hier anzumerken, dass die beiden gerade genannten Parameter zwar auf die Ballfangrate (eher überdurchschnittliches Ergebnis), nicht aber auf die Strategie im Sinne der Reaktionszeit, einen Einfluss hatten.

In einer vorangegangenen Studie (4) war das RGS bereits an achtzehn gesunden, allerdings deutlich jüngeren Probanden getestet worden. Dabei zeigten sich Aktivierungen in mehreren Hirnregionen wie z.B. in den Brodmann-Arealen 3, 6, 8, 9, 10, 13, 18, 19, 21, 30, 36, 37, 38, 39, 45, welche unter anderem dem Spiegelneuronensystem zugeordnet werden können. Danach war eine Aktivierung dieser oder auch assoziierter Regionen auch bei erkrankten Patienten zu erwarten.

Insgesamt konnten im Rahmen dieser explorativen Pilotstudie im fMRT ebenfalls eine Reihe von Aktivierungen nachgewiesen werden, die im Bereich der Brodmann-Areale 6, 10, 40 und 47 auftraten (siehe Tabelle 1: relevante Hirnaktivierungen während des RGS). Nur eine Region, nämlich der Gyrus frontalis superior, vor allem im Bereich des Brodmann-Areal 10, fand sich in allen drei Teilnehmern.

Vergleicht man nun die Ergebnisse zwischen der vorangegangenen Untersuchung an jungen Normalpersonen und dieser Untersuchung an deutlich älteren Probanden, fanden sich in beiden Untersuchungen Aktivierungen der supplementär motorischen Area (BA 6), des orbitofrontalen Kortex (BA 10, 45 und 47) und des posterioren parietalen Kortex (BA 39 und 40). Es konnten also vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.



**Abb. 12: Übersicht der wichtigsten Beiträge bedeutender Hirnstrukturen für die menschliche Handlungssteuerung (11)**

An der Planung, emotionalen Bewertung, Feinabstimmung und Steuerung eines Bewegungsablaufes sind verschiedene Hirnregionen beteiligt und wirken zusammen um den gewünschten Effekt, beziehungsweise die gewünschte Bewegung, umzusetzen wie in Abbildung 12 schematisch dargestellt wird. Die Entwicklung einer mentalen Bewegungsidee beinhaltet unter anderem den prämotorischen, supplementär-motorischen und cingulär motorischen Kortex, welche im Lobus frontalis liegen (81). Gut verständlich erscheint also eine Aktivierung im Gyrus frontalis superior im Bereich des Brodmann-Areal 6, welche ungefähr der supplementär-motorischen Area sowie den medialen prämotorischen Kortex entspricht und sich bei beiden Patienten nachweisen ließ. Dieser Bereich des Gehirns ist vor allem für die Planung und Initiierung einer Bewegungsaktion relevant.

Eher überraschend imponierte dagegen auf den ersten Blick die bei Patient 2 nachgewiesenen Aktivierung im Lobulus parietalis inferior im Bereich des Brodmann-Areal 40.

Das Brodmann-Areal 40 wird gemeinhin zu den höheren Assoziationsarealen gezählt und vor allem mit der Fähigkeit zu Lesen und Gelesenes zu verstehen assoziiert (82). Allerdings wurde bereits 1998 durch Maguire eine Aktivierung des posterioren parietalen Cortex im fMRT im Zusammenhang mit räumlicher Orientierung beschrieben (83). Zudem wird dieser Bereich des Gehirns auch dem sogenannten Spiegelneuronensystem zugeordnet, welches bei der Beobachtung von Bewegungen bei anderen Personen aktiviert wird und eine besonders starke Aktivierung im fMRT aufweisen kann, wenn die betrachtende Person die Intention hat eine solche Bewegung selbst nachzuvollziehen (84), (85). Gerade diese Elemente des Beobachtens und Nachahmens waren in der Untersuchung, und konkret im Rahmen des fMRT-Programmes, auch vorgesehen. Insgesamt erscheint eine Aktivierung im Rahmen der gestellten Aufgabe, also gar nicht so ungewöhnlich.

Die Brodmann-Areale 10 und 47 spielen zusammen mit dem Brodmann Areale 11 bis 14 Teil des orbitofrontalen Kortex für eine Abwägung und Entscheidung zwischen zwei angebotenen Reizen sowie ihre affektive Konsequenz eine wichtige Rolle (86), (87). Sie wird bei der emotionalen Bewertung sowie bei intuitiver Handlungsplanung beteiligt. Im fMRT-Teil fand sich eine Aktivierung im Gyrus temporalis superior im Lobus temporalis und im Gyrus frontalis inferior im Lobus frontalis sowie bei allen drei untersuchten Teilnehmern eine Aktivierung im Gyrus frontalis im Lobus frontalis im Bereich des Brodmann Areal 10. In der im fMRT gestellten Aufgabe mag also das „Fangen des Balles“ als gewünschter und mit einem Erfolgserlebnis gleichzusetzender Reiz diese Hirnregion aktivieren. Die nachgewiesene Aktivierung in diesem Bereich deckt sich mit der Beobachtung in der Verhaltensstudie zum RGS, dass die Entscheidungen den Ball zu fangen vor allem bei den Patienten mit einem eher intuitiven Verhalten korrelierten.

## 7 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist eine kontinuierliche Anpassung der Therapiestrategien und Hinzunahme von modernen und alternativen Therapien zusätzlich zu den bewerteten Maßnahmen, wie zum Beispiel eine kontinuierliche physiotherapeutische Beübung, nach statt gehabtem Hirninfarkt nicht nur notwendig und sinnvoll, sondern auch umsetzbar. Dies zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung durch annähernd ähnliche Reaktionszeiten und Ballfangraten bei Patienten und Probanden.

Patienten mit Zustand nach einem umschriebenen Hirninfarkt sind somit in der Lage, auch wenige Tage nach einem Akutereignis, adäquat und eigenständig ergänzende, elektronische Therapiemaßnahmen wahrzunehmen und so schon sehr früh an ihrem eigenen Heilungsprozess aktiv mitzuwirken. Zudem können diese ergänzenden Therapiemaßnahmen die aktive Trainingszeit verdichten und sind ohne weiteren personellen Aufwand umsetzbar. Diese, auf einer virtuellen Realität basierenden, Maßnahmen scheinen auch in einfacher Form, und damit vor allem auch in Hinsicht auf wirtschaftliche Aspekte, für den Patienten interessant und als Teil einer Therapie akzeptierbar und sinnvoll, was die Therapieadhärenz und auch den Therapieerfolg steigert. Sie sind jederzeit an den individuellen Therapieplan eines jedes Patienten anpassbar und auch in einem häuslichen Umfeld zum eigenständigen Training umsetzbar.

Zudem scheinen bei solchen Therapieverfahren, so wie zuvor erwartet, bestimmte Regionen des Gehirns bei Patienten und auch Probanden aktiv zu sein, was perspektivisch eine weitere Interaktion mit diesen Hirnregionen, zum Beispiel im Rahmen einer direkten Hirnstimulation, ermöglichen kann. Diese Gehirnregionen aus dem Bereich des Spiegelneuronensystems sind bei Lernprozessen essentiell und helfen dem geschädigten Gehirn durch alternative Aktivierungsmuster zu einer neuen Ansteuerung und Kompensation der, durch einen Infarkt, verlorenen Fähigkeiten.

Insgesamt erscheint die Implementierung und Bereitstellung virtueller Therapieverfahren in der Nachsorge der Akut- und Langzeittherapie des Hirninfarkts nicht nur umsetzbar, sondern auch erfolgsversprechend. Dabei lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich in unserer Zeit, in welcher die Digitalisierung des Alltags zunehmend selbstverständlich wird, eine Ausweitung der rein personellen Rehabilitationsmaßnahmen, wie zum Beispiel Physiotherapie oder Ergotherapie, auf digitale Maßnahmen, wie zum Beispiel das Nutzen einer virtuellen Realität, nicht nur von den Patienten akzeptiert, sondern auch verstanden wird und auf Grund seiner Konzeptionierung wesentlich zum Erfolg einer Rehabilitationsmaßnahme und somit zu einem verbesserten klinischen Outcome des Patienten maßgeblich beitragen kann.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, u. a. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol.* 5. Oktober 2010;37(07):333–40.
2. Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* April 2005;12(4):264–7.
3. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, u. a. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke J Cereb Circ.* Mai 2009;40(5):1557–63.
4. Wieberdink RG, Ikram MA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Trends in stroke incidence rates and stroke risk factors in Rotterdam, the Netherlands from 1990 to 2008. *Eur J Epidemiol.* April 2012;27(4):287–95.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* November 2006;3(11):e442.
6. Martínez-Vila E, Irimia P. The cost of stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2004;17 Suppl 1:124–9.
7. Seitz RJ, Donnan GA. Role of neuroimaging in promoting long-term recovery from ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging JMRI.* Oktober 2010;32(4):756–72.
8. Chen H, Epstein J, Stern E. Neural plasticity after acquired brain injury: evidence from functional neuroimaging. *PM R.* Dezember 2010;2(12 Suppl 2):S306-312.
9. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* August 2009;8(8):741–54.
10. Arya KN, Pandian S, Verma R, Garg RK. Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke: a review. *J Bodyw Mov Ther.* Oktober 2011;15(4):528–37.
11. Kleim JA, Jones TA. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *J Speech Lang Hear Res.* 1. Februar 2008;51(1):S225–39.
12. Paci M. PHYSIOTHERAPY BASED ON THE BOBATH CONCEPT FOR ADULTS WITH POST-STROKE HEMIPLEGIA: A REVIEW OF EFFECTIVENESS STUDIES. *J Rehabil Med.* 1. Januar 2003;35(1):2–7.
13. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* Februar 2006;19(1):84–90.
14. Schmidt RA. Motor control and learning: a behavioral emphasis. 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2011. 581 S.

15. Cameirão M da S, Sergi Bermúdez i Badia, Esther Duarte, Paul F.M.J. Verschure. Virtual reality based rehabilitation speeds up functional recovery of the upper extremities after stroke: A randomized controlled pilot study in the acute phase of stroke using the Rehabilitation Gaming System. 2011;Volume 29, Number 5:287–98.
16. Textbook of neural repair and rehabilitation. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2006. 2 S.
17. de Vries S, Mulder T. Motor imagery and stroke rehabilitation: a critical discussion. J Rehabil Med Off J UEMS Eur Board Phys Rehabil Med. Januar 2007;39(1):5–13.
18. Jeannerod M. Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. NeuroImage. Juli 2001;14(1 Pt 2):S103-109.
19. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. Brain Res Cogn Brain Res. März 1996;3(2):131–41.
20. Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. J Neurophysiol. Juni 1995;73(6):2608–11.
21. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. Annu Rev Neurosci. 2004;27:169–92.
22. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A. Dezember 1990;87(24):9868–72.
23. Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie [Internet]. Heidelberg: Springer Medizin; 2007 [zitiert 17. März 2014]. Verfügbar unter: <http://public.eblib.com/EBLPublic/PublicView.do?ptilID=323609>
24. Prochnow D, Bermúdez I Badia S, Schmidt J, Duff A, Brunheim S, Kleiser R, u. a. A functional magnetic resonance imaging study of visuomotor processing in a virtual reality-based paradigm: Rehabilitation Gaming System. Eur J Neurosci. 17. Februar 2013;
25. Cameirao MS, Bermudez i Badia S, Duarte Oller E, Verschure PF. Neurorehabilitation using the virtual reality based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation. J NeuroEngineering Rehabil. 2010;7(1):48.
26. Gleixner C, Müller M, Wirth S. Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen; 2009/10. Breisach: Medizinische Verl.- und Informationsdienste; 2009.
27. Sorensen AG, Ay H. Transient ischemic attack: definition, diagnosis, and risk stratification. Neuroimaging Clin N Am. Mai 2011;21(2):303–13, x.

28. Sato S, Minematsu K. [Transient ischemic attack: past, present, and future]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyū No Shinpo*. Juli 2013;65(7):729–38.
29. Seitz RJ, Bütefisch CM, Kleiser R, Hömberg V. Reorganisation of cerebral circuits in human ischemic brain disease. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22(3–5):207–29.
30. Kirshner HS. Differentiating ischemic stroke subtypes: risk factors and secondary prevention. *J Neurol Sci*. 15. April 2009;279(1–2):1–8.
31. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Pulheim: Thomas Karow; 2009.
32. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2012.
33. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, u. a. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 31. Januar 2013;44(3):870–947.
34. Warlow C, Herausgeber. *Stroke: practical management*. 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Pub; 2008. 995 S.
35. 60100315\_ScaleNEWMargin\_FINAL - NIH\_Stroke\_Scale\_Booklet.pdf [Internet]. [zitiert 11. März 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_Booklet.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf)
36. Flaster M, Sharma A, Rao M. Poststroke Depression: A Review Emphasizing the Role of Prophylactic Treatment and Synergy with Treatment for Motor Recovery. *Top Stroke Rehabil*. 1. Januar 2013;20(2):139–50.
37. Dafer RM, Rao M, Shareef A, Sharma A. Poststroke depression. *Top Stroke Rehabil*. Februar 2008;15(1):13–21.
38. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *The Lancet*. Mai 2011;377(9778):1693–702.
39. Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res*. 2011;192:273–95.
40. Mark VW, Taub E, Morris DM. Neuroplasticity and constraint-induced movement therapy. *Eur Medicophysica*. September 2006;42(3):269–84.
41. Dickstein R, Deutsch JE. Motor imagery in physical therapist practice. *Phys Ther*. Juli 2007;87(7):942–53.
42. Hicks AL, Ginis KAM. Treadmill training after spinal cord injury: it's not just about the walking. *J Rehabil Res Dev*. 2008;45(2):241–8.

43. Prange GB, Jannink MJA, Groothuis-Oudshoorn CGM, Hermens HJ, Ijzerman MJ. Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke. *J Rehabil Res Dev*. April 2006;43(2):171–84.
44. Henderson A, Korner-Bitensky N, Levin M. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Top Stroke Rehabil*. April 2007;14(2):52–61.
45. Lacourse MG, Turner JA, Randolph-Orr E, Schandler SL, Cohen MJ. Cerebral and cerebellar sensorimotor plasticity following motor imagery-based mental practice of a sequential movement. *J Rehabil Res Dev*. Juli 2004;41(4):505–24.
46. Page SJ, Szaflarski JP, Eliassen JC, Pan H, Cramer SC. Cortical plasticity following motor skill learning during mental practice in stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. Mai 2009;23(4):382–8.
47. Müller K, Bütefisch CM, Seitz RJ, Hömberg V. Mental practice improves hand function after hemiparetic stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(5–6):501–11.
48. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain J Neurol*. April 1996;119 ( Pt 2):593–609.
49. Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science*. 24. Dezember 1999;286(5449):2526–8.
50. Ertelt D, Small S, Solodkin A, Dettmers C, McNamara A, Binkofski F, u. a. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *NeuroImage*. 2007;36 Suppl 2:T164-173.
51. Franceschini M, Ceravolo MG, Agosti M, Cavallini P, Bonassi S, Dall'Armi V, u. a. Clinical relevance of action observation in upper-limb stroke rehabilitation: a possible role in recovery of functional dexterity. A randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair*. Juni 2012;26(5):456–62.
52. di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*. 1992;91(1):176–80.
53. Urgesi C, Moro V, Candidi M, Aglioti SM. Mapping implied body actions in the human motor system. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 26. Juli 2006;26(30):7942–9.
54. Gangitano M, Mottaghy FM, Pascual-Leone A. Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport*. 25. Mai 2001;12(7):1489–92.

55. Grèzes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* Januar 2001;12(1):1–19.
56. Broca P. Sur la thermometrie cérébral. *Rev Sci* 13. 1877;257–8.
57. Ingvar DH, Cronqvist S, Ekberg R, Risberg J, Hoedt-Rasmussen K. Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of gray and white matter. A preliminary summary. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1965;14:72–8.
58. Pauling L. The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* April 1935;21(4):186–91.
59. Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(3):765–72.
60. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* April 1936;22(4):210–6.
61. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, u. a. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1. Juli 1992;89(13):5951–5.
62. Menon RS, Ogawa S, Kim SG, Ellermann JM, Merkle H, Tank DW, u. a. Functional brain mapping using magnetic resonance imaging. Signal changes accompanying visual stimulation. *Invest Radiol.* Dezember 1992;27 Suppl 2:S47-53.
63. Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23. Dezember 1997;94(26):14826–31.
64. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C Solid State Phys.* 14. Februar 1977;10(3):L55–8.
65. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* Juni 2001;21(3):767–79.
66. Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron.* Mai 1998;20(5):947–57.
67. Weishaupt D Köchli, Victor D, Marincek, Borut. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer; 2014.

68. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1994;2(4):189–210.
69. DIMDI - ICD-10-GM [Internet]. [zitiert 26. Februar 2014]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>
70. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* März 1971;9(1):97–113.
71. Brunheim S. Bewusste und unbewusste Diskrimination von emotionalen Gesichtsausdrücken: Konzeption, Programmierung, Durchführung und Analyse einer fMRT-Studie. 2012.
72. Talairach J. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart ; New York: Georg Thieme; 1988. 122 S.
73. Hacke W, Herausgeber. *Neurologie.* 14., überarbeitete Auflage. 1 S. (Springer-Lehrbuch).
74. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, u. a. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* Januar 1993;24(1):35–41.
75. Hommel B, Nattkemper D. *Handlungspsychologie: Planung und Kontrolle intentionalen Handelns ; [www.lehrbuch-psychologie.de].* Berlin: Springer; 2011. 194 S. (Springer-Lehrbuch).
76. European citizens' digital health literacy: report. [Internet]. LU: Publications Office; 2014 [zitiert 24. September 2020]. Verfügbar unter: <https://data.europa.eu/doi/10.2759/86596>
77. Wissink KS, Spruit-van Eijk M, Buijck BI, Koopmans RTCM, Zuidema SU. CVA-revalidatie in het verpleeghuis: therapie-intensiteit van en motivatie voor fysiotherapie. *Tijdschr Gerontol Geriatr.* Juni 2014;45(3):144–53.
78. Gamboa E, Ruiz C, Trujillo M. Improving Patient Motivation Towards Physical Rehabilitation Treatments with PlayTherapy Exergame. *Stud Health Technol Inform.* 2018;249:140–7.
79. Dias P, Silva R, Amorim P, Lains J, Roque E, Pereira ISF, u. a. Using Virtual Reality to Increase Motivation in Poststroke Rehabilitation. *IEEE Comput Graph Appl.* 1. Januar 2019;39(1):64–70.
80. Thielbar KO, Triandafilou KM, Barry AJ, Yuan N, Nishimoto A, Johnson J, u. a. Home-based Upper Extremity Stroke Therapy Using a Multiuser Virtual Reality Environment: A Randomized Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* Februar 2020;101(2):196–203.
81. Zilles K, Rehkämper G. *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas.* 3., korr. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1998. 409 S.

82. Sakurai Y. [Brodmann Areas 39 and 40: Human Parietal Association Area and Higher Cortical Function]. Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo. April 2017;69(4):461–9.
83. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. Science. 8. Mai 1998;280(5365):921–4.
84. Frey SH, Gerry VE. Modulation of Neural Activity during Observational Learning of Actions and Their Sequential Orders. J Neurosci. 20. Dezember 2006;26(51):13194–201.
85. Whitlock JR. Posterior parietal cortex. Curr Biol CB. 24. Juli 2017;27(14):R691–5.
86. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 1. Januar 1998;18(1):428–37.
87. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. Brain Cogn. Juni 2004;55(1):11–29.

# Anhang

## I Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abb. 1: Verlauf eines BOLD-Signals bei einfachem (A) und mehrfachem Stimulus (B).....  | 14 |
| Abb. 2: Darstellung der Altersverteilung .....   | 16 |
| Abb. 3: Schema des, für das fMRT adaptierten, RGS Paradigmas für den PC20  |    |
| Abb. 4: verschiedene Abbildungen aus dem aktiven RGS .....   | 21 |
| Abb. 5: Schema des fMRT adaptierten RGS Paradigmas für das MRT .....   | 24 |
| Abb. 6: Darstellung der Reaktionszeit en im Box-Car-Plot:.....   | 29 |
| Abb. 7: Darstellung der Ballfangrate .....   | 31 |
| Abb. 8: Ballfangrate der Patienten und Reaktionszeit entsprechend dem NIHSS .....  | 32 |
| Abb. 9: Benutzung des RGS während einer Rehabilitation.....  | 33 |
| Abb. 10: Einfluss des Spielens von Computerspielen und dem Betreiben einer Ballsportart auf die Ballfangrate und die Reaktionszeit ..... | 34 |
| Abb. 11: Gyrus frontalis superior (BA 10) während der Aktionsbedingung im fMRT .....   | 36 |
| Abb. 12: Übersicht der wichtigsten Beiträge bedeutender Hirnstrukturen für die menschliche Handlungssteuerung (11).....                  | 45 |

## II Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Einschlusskriterien des Patientenkollektivs .....                        | 17 |
| Tabelle 2: Weitere Parameter betreffend Patienten und Probanden.....                | 17 |
| Tabelle 3: Kategorisierung der statt gehabten cerebralen Ereignisse .....           | 17 |
| Tabelle 4: Einschlusskriterien des Probandenkollektivs .....                        | 18 |
| Tabelle 5: Reaktionszeit und Ballfangrate der Teilnehmer im fMRT .....              | 35 |
| Tabelle 6: Hirnaktivierungsmuster während des RGS.....                              | 35 |
| Tabelle 7: Gemeinsame Hirnaktivierungen bei allen Teilnehmern während des RGS ..... | 36 |

# III Aufklärungs- und Fragebögen

## Aufklärungsbögen des RGS für Proband und Patient

### Erste Seite Patient



Universitätsklinikum Düsseldorf

UKD • Neurologische Klinik • Postfach 101007 • 40001 Düsseldorf

Neurologische  
Klinik

<http://www.neurologie.uni-duesseldorf.de>

Direktor der Klinik  
Prof. Dr. Hans-Peter  
Hartung

Prof. Dr. Rüdiger Seitz  
Stellvertretender  
Klinikdirektor  
Tel.: (0211) 81-18860  
Fax: (0211) 81-18485  
seitz@neurologie.uni-  
duesseldorf.de

Durchwahl: (0211) 81-18974  
Rebecca Welder

Fax: (0211) 81-18485  
0157 850 341 58

Datum:

### Aufklärungsbogen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir danken Ihnen für die Bereitschaft an der Studie zur Untersuchung des Rehabilitation gaining System (RGS) teilzunehmen. Bei dem RGS handelt es sich um eine sogenannte virtuelle Realität, mit deren Hilfe die Rehabilitation nach einem Schlaganfall durchgeführt werden kann.

#### Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit auch ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Die laufende Untersuchung kann jederzeit unterbrochen werden.

Wichtig ist, dass Sie über 18 Jahre alt sind, Rechtshänder, Sie Deutsch flüssig beherrschen und über eine normale oder durch Hilfsmittel korrigierte Sehstärke haben.

#### Datenschutz

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten. Ihre Daten werden anonymisiert und streng vertraulich behandelt und weiterverarbeitet. Die Ergebnisse der Studie werden veröffentlicht, ohne dass eine Identifikation Ihrer Person möglich wäre. Weitere Erläuterungen finden Sie auf Seite 2.

#### Kurzbeschreibung der Untersuchung

Das Ziel der Studie ist es heraus zu finden, ob Patienten, die vor kurzer Zeit einen Schlaganfall erlitten haben, in der Lage sind ein Computerprogramm wie das RGS zu bedienen und daraus zu profitieren.

Um diese Idee zu untersuchen würden Sie für ca. 20 min an einer Ballfangaufgabe in Form eines Computerspiels teilnehmen.

#### Einschlusskriterien

|   | Ja                       | Nein                     |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Ich bin über 18 Jahre alt.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich spreche flüssig Deutsch.                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich verfüge über eine normale oder korrigierte Sehstärke. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Durchwahl: (0211) 81-18974  
Rebecca Welder

Fax: (0211) 81-18485  
0157 850 341 58

Datum:

## Aufklärungsbogen

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Wir danken Ihnen für die Bereitschaft an der Studie zur Untersuchung des Rehabilitation gaining System (RGS) teilzunehmen. Bei dem RGS handelt es sich um eine sogenannte virtuelle Realität, mit deren Hilfe die Rehabilitation nach einem Schlaganfall durchgeführt werden kann.

### Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit auch ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Die laufende Untersuchung kann jederzeit unterbrochen werden.

Wichtig ist, dass Sie über 18 Jahre alt sind, Rechtshänder, Sie Deutsch flüssig beherrschen und über eine normale oder durch Hilfsmittel korrigierte Sehkraft haben.

### Datenschutz

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten. Ihre Daten werden anonymisiert und streng vertraulich behandelt und weiterverarbeitet. Die Ergebnisse der Studie werden veröffentlicht, ohne dass eine Identifikation Ihrer Person möglich wäre. Weitere Erläuterungen finden Sie auf Seite 2.

### Kurzbeschreibung der Untersuchung

Das Ziel der Studie ist es heraus zu finden, ob Patienten, die vor kurzer Zeit einen Schlaganfall erlitten haben, in der Lage sind ein Computerprogramm wie das RGS zu bedienen und daraus zu profitieren.

Um diese Idee zu untersuchen würden Sie für ca. 20 min an einer Ballfangaufgabe in Form eines Computerspiels teilnehmen.

### Einschlusskriterien

|   | Ja | Nein |
|---|----|------|
| Ich bin über 18 Jahre alt.  |    |      |
| Ich spreche flüssig Deutsch.  |    |      |
| Ich verfüge über eine normale oder korrigierte Sehkraft.                          |    |      |
| Ich habe keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Parkinson). |    |      |
| Ich nehme zentral wirksame Substanzen (z.B. Neuroleptika, Antidepressiva).        |    |      |

### Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, aufgezeichnet und gespeichert werden und für den Zweck der statistischen Analyse weiter verwendet werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit die nicht gesetzlichen, satzungsgemäßen oder vertraglichen Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

4) Die unter „Einschlusskriterien“ aufgeführte Tabelle wurde von mir selbst ausgefüllt und entspricht meinem Wissen nach der Wahrheit.

Datum und Unterschrift des Studienteilnehmers und des Studienleiters

---

## Fragebogen für Proband und Patient

| Fragebogen zur RGS Patientenstudie nach Schlaganfall                                   |  |   |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |
|--|--|---|--------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>1. Wurde die Aufgabe verständlich erklärt?</b>                                      |  | Ja  | <input type="checkbox"/> | Nein         | <input type="checkbox"/> | keine Aussage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>2. Wie gut konnten Sie ...</b>  |  |   |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |
| <b>... die geforderten Bewegungen ausführen?</b>                                       |  | <input type="checkbox"/> gut<br><input type="checkbox"/> mit leichten Problemen<br><input type="checkbox"/> nur mit Schwierigkeiten<br><input type="checkbox"/> nicht möglich |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |
| <b>... die Anweisungen der Studentin nachvollziehen?</b>                               |  | <input type="checkbox"/> gut<br><input type="checkbox"/> mit leichten Problemen<br><input type="checkbox"/> nur mit Schwierigkeiten<br><input type="checkbox"/> nicht möglich |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |
| <b>... die Zeitangabe einhalten?</b>   |  | <input type="checkbox"/> gut<br><input type="checkbox"/> mit leichten Problemen<br><input type="checkbox"/> nur mit Schwierigkeiten<br><input type="checkbox"/> nicht möglich |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |
| <b>3. War der Vorstellungsteil der Studie schwieriger?</b>                             |  | Ja  | <input type="checkbox"/> | Nein         | <input type="checkbox"/> | keine Aussage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>4. Könnten Sie sich vorstellen dieses Programm in der Rehabilitation zu nutzen?</b> |  | Ja  | <input type="checkbox"/> | Nein         | <input type="checkbox"/> | keine Aussage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>5. Hat Ihnen die Studie Spaß gemacht?</b>   |  | Ja  | <input type="checkbox"/> | Nein         | <input type="checkbox"/> | keine Aussage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>6. Spielen Sie eine Ballsportart?</b>   |  | oft   | <input type="checkbox"/> | gelegentlich | <input type="checkbox"/> | selten        | <input type="checkbox"/> | nie                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>7. Spielen Sie Computerspiele?</b>  |  | oft   | <input type="checkbox"/> | gelegentlich | <input type="checkbox"/> | selten        | <input type="checkbox"/> | nie                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>8. Eigene Anmerkungen:</b>  |  |   |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |
|  |  |   |                          |              |                          |               |                          |                          |                          |                          |

# Anweisungen für das RGS

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

Sie haben sich für die Teilnahme an einer Studie zur Erprobung einer Ballfang-Aufgabe, die zur motorischen Rehabilitation eingesetzt werden soll, entschieden. Die Studie wird ca. 15min dauern.

Ablauf:

Sie spielen eine Art Computerspiel, bei dem Sie teilweise selbst aktiv werden und teilweise nur beobachten was auf dem Bildschirm passiert. Das Spiel unterteilt sich in vier einzelne Sequenzen, die im Folgenden näher erklärt werden.

## 1. Beobachtung

Sie sehen eine Landschaft und eine Person bzw. nur deren Arme, die auf sie zufliegende Bälle fängt. Ihre Aufgabe ist es, genau zu beobachten, was passiert.

## 2. Action

Sie sehen dieselbe Szenerie mit dem Unterschied, dass Sie nun durch Drücken der entsprechenden Taste den auf Sie zufliegenden Ball fangen müssen. Es ist nicht schlimm, wenn Sie damit zu Beginn noch etwas Schwierigkeiten haben. Um den Ball mit dem rechten Arm zu fangen, drücken Sie die mit „R“ markierte Taste auf der Tastatur. Um den Ball mit der linken Hand zu fangen, drücken sie die mit „L“ markierte Taste. Drücken Sie erst die Taste, wenn Sie glauben, dass der Ball so nah ist, dass Sie ihn gut fangen können. Bitte drücken Sie jeweils nur einmal, auch wenn Sie den Ball nicht gefangen haben.

## 3. Beobachtung

Sie sehen dieselbe Szenerie. Im Unterschied zur vorherigen Beobachtung verschwinden die Bälle im Verlauf ihrer Flugbahn, werden von der Person dennoch zum richtigen Zeitpunkt gefangen. Ihre Aufgabe ist es erneut, so genau wie möglich beobachten, was passiert.

## 4. Vorstellung und Action

Sie sehen dieselbe Szenerie mit dem Unterschied, dass der auf Sie zufliegende Ball wie zuvor gesehen nach einiger Zeit verschwindet. Ihre Aufgabe ist es, abzuschätzen, wann der Ball die Hände erreicht und sich möglichst genau vorzustellen, wie sie dann den Ball fangen. Dazu drücken Sie wie vorher die „R“- oder „L“-Taste auf der Tastatur. Bitte drücken Sie jeweils nur einmal, auch wenn Sie den Ball nicht gefangen haben.

Viel Spaß und vielen Dank für Ihre Teilnahme!