

**Aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Abteilung Kognitive Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor. Dr. H.-P. Thier**

**Die Rolle interner Modelle
bei der Wahrnehmung von Eigenbewegungen**

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

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

**vorgelegt von
Matthis Benjamin Synofzik
aus
Marburg**

2008

Dekan: Professor Dr. I.B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-P. Thier

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Maschke

Inhalt

1. Einleitung	8
2. Wissensstand	12
2.1. Das Reafferenzprinzip	12
2.2. Interne Modelle	14
2.2.1. Prädiktion eines Körperzustandes (state estimation)	18
2.2.2. Prädiktion sensorischer Ereignisse	21
2.2.3. Motorische Kontrolle durch Prädiktion	26
2.2.4. Optimierung interner Prädiktionen	27
2.3. Das Cerebellum	28
2.4. Fragestellungen	34
3. Ergebnisse und Diskussion	35
3.1. Anpassung einer internen Vorhersage für die Wahrnehmung von Handbewegungen	35
3.1.1. Inhaltlicher Bezug und Zusammenfassung	35
3.1.2. Originalpublikation	38
3.2. Die Rolle des Kleinhirns bei der Wahrnehmung der eigenen Handbewegungen	54
3.2.1. Inhaltlicher Bezug und Zusammenfassung	54
3.2.2. Originalmanuskript	56
4. Zusammenfassung	83
5. Eigenanteil	85
5.1. Publikation 3.1.2.	85
5.2. Publikation 3.2.2.	85
6. Literatur	86
7. Publikationsliste	92
7.1 Herausgaben	92
7.2 Zeitschriften-Artikel	92
7.3 Buchbeiträge	93
7.4 Rezensionen/ Kommentare/ Rezensionen	94
7.5 Abstracts	95
7.6. Eingereichte Manuskripte	95
8. Danksagung	97
9. Lebenslauf	99

1. Einleitung

Unsere Sinnessysteme müssen fortwährend eine hohe Anzahl sensorischer Reize verarbeiten. Diese stammen nicht nur von sensorischen Ereignissen aus der Umwelt, sondern auch von sensorischen Konsequenzen unseres eigenen Körpers und seiner Bewegungen. Theoretisch scheint es aus mehreren Gründen vorteilhaft zu sein, wenn ein Organismus in der Lage wäre, zwischen beiden Arten von afferenten Signalen – solchen als Folge von Veränderungen der Umwelt („Exafferenz“) und solchen als Folge eigener Bewegungen („Reafferenz“) – zu unterscheiden: (1) Die sensorischen Konsequenzen, die als zwangsläufige Folge aus unseren eigenen Bewegungen resultieren, sind für unsere Wahrnehmung zumeist weniger relevant als die sensorischen Ereignisse, die in unserer Umwelt passieren. Oft würde es sogar stören, wenn wir die sensorischen Folgen unserer eigenen Bewegungen im gleichen Maße wahrnehmen würden wie die sensorischen Ereignisse aus der Umwelt, da hierdurch ein Großteil der Verarbeitungskapazitäten unserer Sinnessysteme und Aufmerksamkeit stets bereits besetzt wären. Eine Unterscheidung beider Arten afferenter Signale ist also zur *Kompensation* und gegebenenfalls *Abminderung* der selbst-induzierten sensorischen Reize nötig. (2) Die sensorischen Ereignisse, die als Konsequenzen der eigenen Bewegungen entstehen, sollten auch dem eigenen Organismus zugeordnet werden, während sensorische Ereignisse, die durch Umweltbeeinflussungen entstehen, der Umwelt ursächlich zugeordnet werden sollten. Eine Unterscheidung beider Arten afferenter Signale ist also auch wichtig für die Attribution der *Urheberschaft* bzw. der Verursachung eines Ereignisses.

In der Tat scheint unser Organismus fortlaufend afferente Signale derart zu beurteilen und zu unterscheiden. Obwohl wir beispielsweise fortwährend Augenbewegungen durchführen und auf unserer Netzhaut die Umweltsignale dadurch ständig „verschwimmen“, nehmen wir dennoch die Umwelt als konstant wahr. Es scheint als würde unser Gehirn denjenigen Anteil der sensorischen Reize, der durch die selbstverursachte retinale Bildverschiebung der stationären Umwelt entsteht, herausrechnen bevor dieser zur Wahrnehmung

gelangt. Oder wir nehmen beispielsweise Berührungen, die durch uns selbst verursacht werden, anders wahr als Berührungen, die von anderen verursacht werden – selbst wenn sie die gleichen physikalischen Eigenschaften besitzen. Auch hier scheint also das Gehirn eine Verrechnung des peripheren sensorischen Reizes durchzuführen, bevor dieser die Wahrnehmung erreicht. Zudem gelingt es uns im Alltag in der Regel, sensorische Ereignisse entweder uns selbst ursächlich zuzuordnen oder aber sie auf Umweltbeeinflussungen zurückzuführen: Wir wissen, wenn eine Berührung auf unserer Haut durch uns selbst oder jemand anderen/ etwas anderes verursacht wurde. Wir wissen, wie unsere Handbewegung auszusehen hat, wenn wir sie durchführen. Diese Wahrnehmungsleistung mag zunächst als selbstverständlich erscheinen. Bestimmte Wahrnehmungsstörungen wie z.B. Fremdbeeinflussungsphänomene bei Schizophrenie-Erkrankten oder das „alien limb“-Phänomen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern zeigen jedoch, dass es sich um eine hochkomplexe und damit auch störungsanfällige Leistung handelt. Bei der Unterscheidung zwischen selbstverursachten gegenüber fremdverursachten sensorischen Ereignissen ist das Gehirn mit dem Problem konfrontiert, dass sich die sensorischen Konsequenzen unserer eigenen Bewegungen aufgrund der Veränderungen des eigenen sensomotorischen Systems (z.B. Müdigkeit, Krankheit, Wachstum oder Altern) fortwährend ändern. Abhängig von diesen Bedingungen kann sogar ein und dieselbe Bewegung unterschiedliche sensorische Konsequenzen haben. Wie können wir in diesen Fällen die (neuen) sensorischen Konsequenzen uns selbst zuordnen anstatt der Umwelt? Und wie können wir lernen, die veränderte sensorische Konsequenz unserer Bewegung vorherzusagen? Nur wenn wir dieses erlernen, können wir mit den sensorischen Informationen von unseren Bewegungen und von der Umwelt effizient umgehen, und nur dann ist eine adäquate Zuordnung ihrer Verursachung möglich. Das Unterscheidungsvermögen in der Wahrnehmung muss sich also stets den Veränderungen des eigenen sensomotorischen Systems aktiv anpassen können.

Welcher kognitive Mechanismus liegt dieser Wahrnehmungsunterscheidung zwischen selbst- und umwelt-verursachten Ereignissen sowie der Anpassung dieser Wahrnehmungsleistung zugrunde? Und welche Gehirnareale sind hierfür verantwortlich? Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit sollen die Mechanismen der Wahrnehmung der eigenen Bewegung durch psychophysische Experimente charakterisiert werden (Studie 1) und anhand von Patienten mit umschriebenen Gehirnläsionen die beteiligten Gehirnareale identifiziert werden (Studie 2).

Als exemplarisches Untersuchungsmodell dient die Wahrnehmung der eigenen Handbewegung. Dafür gibt es 2 Gründe: (1) Im Bereich der Okulomotorik gibt es bereits Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe, die diese Fragestellung untersuchen. Hier diente die Bewegungswahrnehmung während glatter Augenfolgebewegungen als spezifisches Untersuchungsmodell (Haarmeier et al., 2001; Lindner et al., 2006b; für eine Übersicht siehe Lindner et al., 2006a). Diese Untersuchungen sollen nun für einen anderen Effektor im Bereich der Skelettmotorik ergänzt werden. (2) Handbewegungen bieten sich hierfür insbesondere an, insofern sie in der menschlichen Evolution (Tallis 2004; Thier 2003), bei der Entstehung des Selbstbewusstseins (Tallis 2004) und vor allem bei unseren Alltagsaktivitäten (Jones und Lederman 2006) eine zentrale Rolle einnehmen – sowohl hinsichtlich ihrer motorischen Durchführung als auch hinsichtlich ihrer Wahrnehmung durch das perzeptuelle System (Wing et al., 1996).

2. Wissensstand

2.1. Das Reafferenzprinzip

Das Problem der Unterscheidung zwischen selbst-verursachten und umwelt-verursachten sensorischen Ereignissen besteht darin, dass sich beide Signale in ihrem peripheren Reizmuster intrinsisch nicht unterscheiden: Retinal besteht zum Beispiel kein Unterschied, ob sich die Umwelt von sich aus bewegt oder aber als Folge einer willkürlichen Augenbewegung. Oder für die Berührungsrezeptoren gibt es beispielsweise keinen Unterschied, ob die Berührung durch die eigene oder aber eine fremde Hand zustande kommt. Die Unterscheidung muss also durch ein *zentrales* Signal erfolgen und zwar durch eines, das die Beziehung zwischen Handlungen und korrespondierenden sensorischen Ereignissen repräsentiert.

Der Gedanke vom Gebrauch efferenter Signale zur Verrechnung mit dem Anteil der Afferenzen, der aus den eigenen Handlungen folgt (Reafferenzen), findet sich in Vorformen bereits bei René Descartes, Albert von Graefe oder in dem „Handbuch der physiologischen Optik“ von Hermann von Helmholtz (1867) (für eine ausführlichere Übersicht siehe Lindner et al., 2006a). Eine genauere Beschreibung und eine Einbettung im Rahmen eines Gesamtmodells zu den „Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie“ findet dieser erstmals in der Formulierung des „Reafferenz-Prinzips“ von von Holst und Mittelstaedt (1950). Demnach wird die prädiktive Beziehung zwischen einer Handlung und dem resultierenden sensorischen Ereignis durch eine sog. „Efferenzkopie“ – einer Art Negativ-Kopie des motorischen Befehls – repräsentiert. Die durch die Efferenzkopie vorhergesagte sensorische Afferenz wird mit der tatsächlichen sensorischen Afferenz verglichen. Für den Fall selbst-induzierter, reafferenter Aktivierung stimmen vorhergesagte und tatsächliche Afferenz überein; in diesem Falle nehmen wir das sensorische Ereignis als selbst-verursacht wahr. Wenn sie nicht übereinstimmen, attribuieren wir die Verursachung des sensorischen Ereignisses an unsere Umwelt.

Von Holst und Mittelstaedt exemplifizierten dieses Modell u.a. anhand des okulomotorisch-visuellen Systems: Wenn die (prä-)motorischen Gehirnareale

ein Bewegungskommando zur Ausführung einer Augenbewegung ausstellen, senden sie parallel eine Kopie zu den visuellen Gehirnarealen, welche die sensorischen Konsequenzen der Bewegung voraussagt. Diese Prädiktion erlaubt es dem visuellen System die retinale Bildverschiebung während Augenbewegungen zu kompensieren (von Holst und Mittelstaedt 1950, Sperry 1950): Ebenso „wie eine Fotografie ihrem Negativ“ entspricht (übersetzt nach von Holst, 1954), bildet die Efferenzkopie die erwartete Reafferenz ab. Eine Bewegung wird nach diesem Verrechnungsprinzip immer nur dann wahrgenommen, wenn sich retinale Afferenz und Efferenzkopie voneinander unterscheiden

Die Anwendung des Reafferenzprinzips wurde zwar in den letzten Jahrzehnten überwiegend in Bezug auf Augenbewegungen untersucht (Wertheim 1987, Freeman et al., 2000, Haarmeier und Thier 1996, Haarmeier et al., 2001, Lindner et al., 2006b), aber schon von Holst und Mittelstaedt sahen es als *generelles* Prinzip bei der perzeptuellen Integration jedweder selbst-verursachten Sinnesinformation an. Entsprechend fanden Curtis Bell und Kollegen (zur Übersicht siehe Bell 2001) eine Realisierung dieses Prinzips bei schwach elektrischen Fischen (*Gnathonemus petersii*), wo ihnen erstmalig der elektrophysiologische Nachweis einer Verrechnung afferenter Information mit einer „Efferenzkopie“ gelang: Das Antwortverhalten von Neuronen in dem kleinhirnähnlichen, elektrosensorischen Seitenlinienlobus ELLL („electrosensory lateral line lobe“) der Fische spiegelt die vorausgesagte Reafferenz des selbst-induzierten elektrischen Feldes wieder und versucht, dieser reafferenten Aktivierung entgegenzuwirken. Ein ebenso eleganter elektrophysiologischer Nachweis von Efferenzkopien gelang Poulet und Hedwig (2002, 2006) im Bezug auf die Auditorik bei Grillen (*Gryllus bimaculatus*): Während des aktiven Singens führt eine Efferenzkopie, die vom „song-pattern-generation-network“ der Grille ausgestellt wird, durch prä- und postsynaptische Mechanismen zu einer Inhibition eines Interneurons. Dadurch wird die Aktivierung dieses Interneuron durch die selbst-verursachte auditorische Reafferenz verhindert. Auch beim Menschen scheint das Prinzip der Vorhersage der sensorischen Konsequenzen nicht auf Augenbewegungen beschränkt zu sein. Vielmehr

könnte es eine perzeptuelle Stabilität im Kontext vieler verschiedener selbstverursachter Bewegungen ermöglichen: Unser Fähigkeit, selbst-generierte Extremitätenbewegungen, Berührungen oder Sprache zu kontrollieren und uns selbst zuzuordnen, scheint dafür zu sprechen, dass es sich hierbei um ein viel allgemeineres Prinzip handelt (Frith 1992). Zudem könnte die Efferenzkopie von verschiedenen perzeptuellen Systemen oder bei unterschiedlichen Anforderungsbedingungen in verschiedener Weise genutzt werden: Sie kann dazu gebraucht werden, (i) eine Reafferenz komplett auszulöschen (z.B. die retinale Bildverschiebung in Folge einer selbstverursachten Augenbewegung), (ii) eine Reafferenz abzumildern und damit externe, verhaltensrelevante Aspekte vermehrt hervorzuheben (z.B. eine fremde Berührung gegenüber einer eigenen Berührung des eigenen Körpers; Blakemore et al., 1999; Shergill et al., 2003) oder (iii) dem Wahrnehmungssystem reliable Informationen über die eigenen Bewegungen zu liefern, wenn externe Reafferenzen fehlen oder mehrdeutig sind (z.B. Informationen über die Richtung der eigenen Handbewegung, wenn visuelle Reafferenzen fehlen; siehe Kapitel 2.2, 3.1 und 3.2 sowie das Konzept der „internen Rückmeldung“ von Ito 2000, 2005).

2.2. Interne Modelle

Der Ansatz von von Holst und Mittelstaedt lässt die genaue Beziehung zwischen motorischem Kommando und sensorischer Reafferenz offen, d.h. er erklärt nicht, worauf ausgehend von einem motorischen Kommando die Vorhersage der Reafferenz beruht (vgl. Lindner 2004, S. 17). Ausgehend von computationalen Erkenntnissen wurde in den letzten Jahren eine Theorie entwickelt, die diese Erklärungslücke zu füllen beabsichtigt – die Theorie der „internen Modelle“ (Ito 1970; Ito 1990; Kawato et al., 1987; Jordan und Rumelhart 1992; Kawato und Gomi 1992; Miall et al., 1993; Miall und Wolpert, 1996; Wolpert et al., 1995; Wolpert et al., 1998). Interne Modelle sind „ZNS-interne“ Repräsentationssysteme, die die kausale Beziehung zwischen Handlungen und ihren Konsequenzen simulieren (Wolpert und Ghahramani 2000; Wolpert und Flanagan 2001).

Es können prinzipiell 2 Klassen von internen Modellen unterschieden werden (siehe Abb. 1 und Wolpert et al., 1998): (1.) *Vorwärts-Modelle* sagen auf Grundlage eines motorischen Kommandos, des gegenwärtigen Körperzustands und der jeweiligen Kontextbedingungen (=Eingabe-Signale) den resultierenden Zustand (=Ausgabe-Signal) vorher. Ein Vorwärtsmodell für Armbewegungen sagt beispielsweise die Armposition und –geschwindigkeit vorher, die aus einem bestimmten motorischen Kommando, der gegenwärtigen Position des Armes und der Körpersituation folgen. Der Nutzen von Vorwärts-Modellen besteht darin, dass ein sensomotorisches System allein auf Grundlage eines gegebenen motorischen Kommandos das resultierende Verhalten des Körpers und der Welt vorhersagen kann, ohne dass es dabei einer (sensorischen) Rückmeldung aus der Wirkungswelt bedarf (aus diesem Grunde werden die Termini „Vorwärts-Modelle“ [forward models] und „Prädiktoren“ [predictors] auch oft synonym gebraucht, vgl. Wolpert und Ghahramani 2000).

(2.) *Inverse Modelle* dagegen „invertieren“ das sensomotorische System, insofern sie das motorische Kommando berechnen (=Ausgabe-Signal), das notwendig ist, um in einer bestimmten Situation und bei einem bestimmten Körperzustand (=Eingabe-Signale) einen erwünschten Zustand zu erreichen. Ein inverses Modell für Armbewegungen erstellt beispielsweise das motorische Kommando, das notwendig ist, um einen Arm mit einer bestimmten Geschwindigkeit in eine bestimmte Richtung zu bewegen, und berücksichtigt dabei Faktoren wie die Trägheit des Armes oder die Gewichtskraft eines möglichen Gegenstandes in der Hand. Der Nutzen von inversen Modellen besteht darin, durch ein abstraktes, partiell in sensorischen Formaten kodierte Ziel in eine konkrete Bewegung umzusetzen. Sie bestimmen also aus der fast unendlichen Menge an Bewegungstrajektorien, die prinzipiell möglich wären, um das erwünschte Ziel zu erreichen, die konkreten Bewegungsparameter für Gelenke und Muskeln, die sich in der jeweiligen Umgebungs- und Körpersituation als am effizientesten erweisen. Wenn man beispielsweise nach einem Glas greifen und es zum Mund führen möchte, so kann man dieses mit vielen unterschiedlichen Trajektorien, Gelenkstellungen und Muskelaktivierungen tun. Der Grund dafür, dass unser motorisches System

dennoch unter gleichen Umständen meist die gleichen Trajektorien verwendet, also ein erstaunlich stereotypes Bewegungsmuster zeigt, liegt wohl darin, dass es stets die Bewegungen anstrebt, die mit dem geringsten „Aufwand“ verbunden sind (principle of cost-control; Wolpert and Gharamani, 2000). Da die inversen Modelle durch die Spezifikation des motorischen Kommandos vorrangig der motorischen Kontrolle dienen, werden sie häufig auch „Kontroller“ (controller) genannt (Wolpert und Ghahramani 2000). Das Zusammenspiel von inversen Modellen und Vorwärts-Modellen bei der sensomotorischen Kontrolle von Bewegungen wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

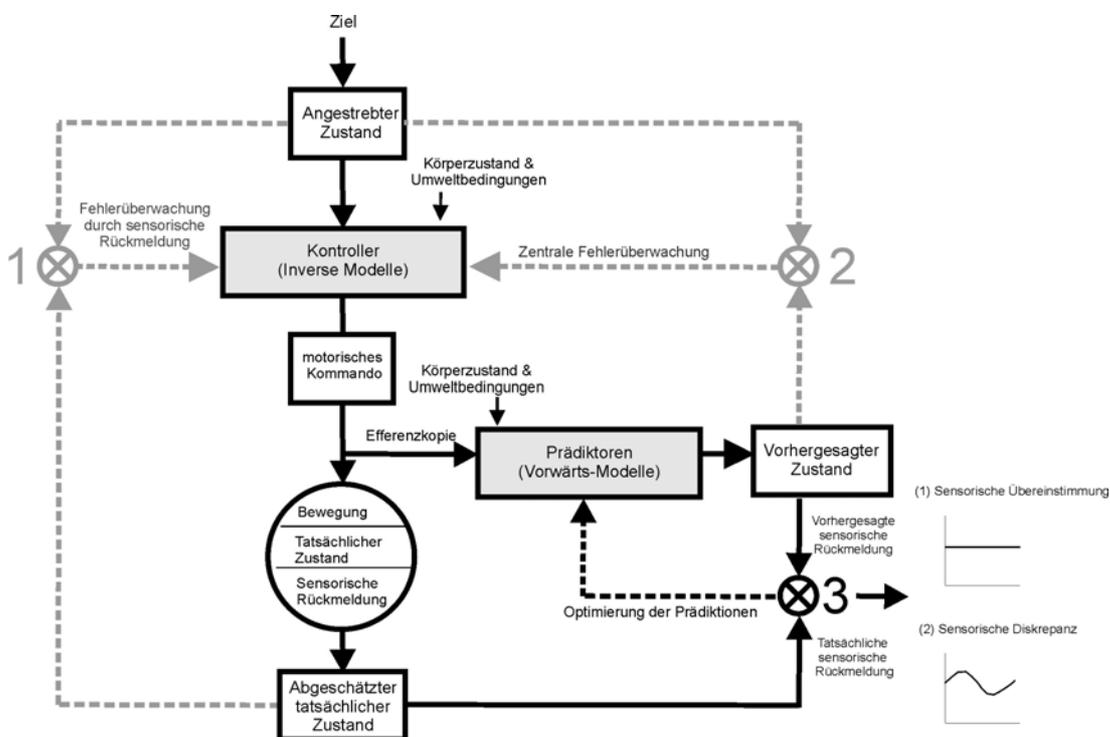


Abbildung 1: Das Zusammenspiel von inversen Modellen und Vorwärts-Modellen bei der sensomotorischen Kontrolle von Bewegungen.

Das motorische System kann als Kontroll-System betrachtet werden, bei dem der angestrebte Zustand das Input-Signal und der abgeschätzte tatsächliche Zustand das Output-Signal liefert. Inverse Modelle (oder „Kontroller“) spezifizieren zunächst das motorische Kommando, das geeignet ist, unter der jeweiligen Körper- und Umweltbedingungen das angestrebte Ziel in der jeweiligen Situation zu erreichen. Durch einen Vergleich des angestrebten Zustandes mit dem tatsächlichen Zustand, welcher durch sensorische Rückmeldung rückgemeldet wird, kann ein motorischer Fehler berechnet werden (siehe Komparator 1). Dieser trägt dazu bei, die Bewegungen durch eine bessere Spezifikation der motorischen Kommandos zu optimieren. Auf Grundlage der Efferenzkopie eines motorischen Kommandos kann das System zudem eine Vorhersage der Bewegungskonsequenzen erstellen. Diese Vorhersagen dienen

zunächst zur Vorwärts-Kontrolle der Bewegungen, insofern durch den Vergleich des angestrebten Zustandes mit dem vorhergesagten Zustand fehlerhafte motorische Kommandos noch vor jeglicher sensorischer Rückmeldung detektiert werden können („central error monitoring“, siehe Komparator 2). Zudem dienen die Vorhersagen auch der Wahrnehmung der eigenen Bewegungen: Durch die Verrechnung des vorhergesagten Zustandes mit dem tatsächlichen Zustand kann das Wahrnehmungssystem beispielsweise selbstinduzierte sensorische Signale abschwächen (siehe Komparator 3). Durch diese Verrechnung kann auch die Verursachung eines sensorischen Ereignisses registriert werden: Wenn der vorhergesagte und der tatsächliche Zustand übereinstimmen, wird ein sensorisches Ereignis als „selbstverursacht“ registriert; stimmen sie nicht überein, wird es als „fremdverursacht“ registriert. Durch kontinuierlich veränderte sensorische Rückmeldung der eigenen Bewegungskonsequenzen können die sensorischen Vorhersagen den neuen Bewegungskonsequenzen angepasst werden. Da die letztgenannten Prozesse im Mittelpunkt dieser Doktorarbeit stehen, wurden sie fett gedruckt (Abbildung modifiziert nach Frith et al., 2000; Blakemore et al., 2002, Synofzik et al., 2007).

Vorwärts-Modelle dienen vorrangig der *motorischen Kontrolle*: Durch motorische Vorhersagen können beispielsweise Sakkaden mit hoher Effizienz, Schnelligkeit und Genauigkeit durchgeführt werden, ohne dass man bei ihrer Durchführung auf sensorische Rückmeldung – welche zumeist ungenau und mit zeitlichen Verzögerungen versehen ist – angewiesen wäre. Indem Vorwärts-Modelle das dynamische Verhalten von Körper und Umwelt simulieren, können sie auch die Konsequenzen von motorischen Kommandos in komplexen Situationen vorhersagen. Die Beziehung zwischen einem Augen-Bewegungskommando und der resultierenden Augenposition mag hierbei noch relativ einfach erscheinen. Wenn man jedoch Extremitätenbewegungen betrachtet, dann ist die Beziehung zwischen unseren motorischen Kommandos und den daraus resultierenden Bewegungen aufgrund der Dynamik von Mehrgelenk-Bewegungen und den vermehrten Kontexteinflüssen von Umwelt (Art und Schwere des Objekts, sensorische Bedingungen, etc.) und Körper (Müdigkeit, Krankheit, etc.) noch einmal wesentlich komplexer. Die Vorwärts-Modelle beziehen sich aber nicht nur auf die Prädiktion körpereigener Effektoren, sondern auf alle Effektoren in der Wirkungswelt, die durch unsere motorischen Kommandos beeinflusst werden, so z.B. Gegenstände und Gebrauchsmittel („tools“) (Imamizu et al., 2000, 2003).

Vorwärts-Modelle werden aber nicht nur für eine effiziente Bewegungskontrolle verwendet. Sie scheinen auch unserem Wahrnehmungssystem bei der

Wahrnehmung der eigenen Handlungen bzw. der Konsequenzen der eigenen Handlungen zu dienen. Durch die Vorhersage der sensorischen Konsequenzen der eigenen Bewegungen wird das Wahrnehmungssystem beispielsweise weniger abhängig von zeitverzögerter, mehrdeutiger sensorischer Rückmeldung oder kann die potentiell störenden sensorischen Signale, die man selbst durch seine eigenen Handlungen hervorgerufen hat, bei der Wahrnehmung von Ereignissen herausfiltern. Auch hier stellt die eingangs dargestellte Beziehung zwischen einem Augenbewegungs-Kommando und der resultierenden retinalen Bildverschiebung ein noch relativ einfaches Beispiel dar. Durch die sensorischen Vorhersagen, die durch Vorwärts-Modelle erstellt werden, können wir auch komplexere Körper-Umwelt-Interaktionen antizipieren, so z.B. die taktile Stimulation, die wir erzeugen, wenn wir mit der einen Hand über die andere Hand berühren (Blakemore et al., 1999). Bei den sensorischen Vorhersagen ist ebenfalls eine Prädiktion nicht nur körpereigener, sondern auch körper-externer Handlungseffekte möglich, so z.B. eine Vorhersage darüber, wie sich das Auto, das wir fahren, als Resultat unserer Fußbewegung auf dem Pedal verhält.

Zur Illustration der Wirkungsweise und des Nutzens von Vorwärts-Modellen sollen die zwei unterschiedlichen Prädiktions-Typen im Folgenden in exemplarischer Weise näher erläutert werden: die prädiktive Einschätzung eines Körperzustandes für effiziente motorische Kontrolle (2.2.1) und die prädiktive Einschätzung sensorischer Informationen für eine geschärfte Wahrnehmung (2.2.2). Beide Arten der Prädiktion könnten wichtige Informationen für die motorische Kontrolle liefern, indem sie die inverse Bewegungsplanung informieren, welche (mittels inverser Modelle) ein intendiertes Bewegungsziel in ein dafür geeignetes Bewegungskommando umsetzt (2.2.3). Grundvoraussetzung des adäquaten Funktionierens der Vorwärts-Modelle überhaupt ist jedoch eine ständige Anpassung an sich stets verändernde Körper-, Umwelt- und Objekteigenschaften (2.2.4).

2.2.1. Prädiktion eines Körperzustandes (state estimation)

Das Wissen um die Zustände unseres Körpers, z.B. der Positionen und Geschwindigkeiten unserer jeweiligen Gliedmaßen, ist essentiell für eine akkurate motorische Kontrolle. Sensorische Rückmeldung eignet sich für dieses Wissen nur bedingt. Zum einen wird sie erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung gegenüber den erfolgten Bewegungen rückgemeldet (u.a. aufgrund des Zeitbedarfs von Rezeptor-Transduktion, Nervenleitung und zentraler Prozessierung), zum anderen ist sie anfällig für Störungen, Rauschen und Fehlinformationen. Der Gebrauch sensorischer Informationen zur Einschätzung eines Körperzustandes könnte also insbesondere bei schnellen Bewegungen zu großen motorischen Fehlern und Instabilitäten führen. Alternativ kann die Einschätzung durch Rückgriff auf eine Vorhersage erfolgen, die auf unseren Motorkommandos basiert. Hier wird der durch die Bewegung veränderte Körperzustand bereits vor seinem tatsächlichen Eintreten vorhergesagt und so die Limitationen der sensorischen Rückmeldung umgangen (Jordan und Rumelhart 1992; Ariff et al 2002).

Geschicktes motorisches Verhalten involviert nun verschiedene Kontrollweisen, die in unterschiedlichem Ausmaß auf motorischer Vorhersage oder sensorischer Rückmeldung beruhen. Dieses kann alltagsnah am Beispiel des Objektgebrauchs illustriert werden: Wenn wir ein Objekt mit einem Präzisionsgriff mit den Fingerspitzen an beiden Seiten in unserer Hand halten, müssen wir einerseits genügend Griffkraft aufbringen, um zu verhindern, dass es uns aufgrund seiner Gewichtskraft zwischen den Fingern durchrutscht; andererseits wollen wir aber auch nicht zuviel Griffkraft aufbringen, da dieses eine Verschwendung der Kraftressourcen und unter Umständen sogar eine Schädigung des Objekts (z.B. beim Greifen einer Erdbeere) zur Folge hätte (Johansson et al., 1992). Wenn die Eigenschaften des Objekts nicht vorhersehbar sind, dann stellt *sensorische Rückmeldung* das geeigneteste Signal zur Einschätzung der Last dar. Halten wir zum Beispiel die Hand eines quirligen Kindes oder steuern einen Spielzeug-Drachen im stürmischen Wind, müssen wir unseren Griff den unvorhersehbaren Bewegungen des Kindes oder des Drachens reaktiv anpassen – auch wenn wir damit in Kauf nehmen müssen, dass unser Griff den Bewegungen immer zeitlich hinterher hängt.

Anders dagegen beim Gebrauch von Objekten mit stabilen, vorhersehbaren Eigenschaften in einem spezifischen Kontext: hier stellt die *motorische Vorhersage* das geeignetere Signal zur Einschätzung der Last dar (Flanagan und Wing 1997; Wolpert und Flanagan 2001).

Schlagen wir beispielsweise auf eine Ketchup-Flasche¹, so erhöht sich die resultierende Last der Flasche aufgrund der selbstgenerierten Handlung in einer vorhersagbaren Weise und wir können eine Efferenzkopie des motorische Kommandos der schlagenden Hand dazu gebrauchen, parallel die auftretende Last vorherzusagen, und mit einer entsprechenden Griffkraft das Objekt mit der anderen Hand zu stabilisieren (siehe Abb. 2). Somit können wir der zeitlichen Verzögerung einer sensorischen Rückmeldung entgehen.

¹ Dieses Beispiel wird vor allem aufgrund seiner intuitiven Anschaulichkeit gewählt. Es sollte jedoch ergänzt werden, dass hier der Ausgangspunkt für (i) Prädiktion und (ii) Kontrolle unterschiedliche Effektoren betrifft (Das motorische Kommando für den schlagenden *linken* Arm wird als Ausgangspunkt zur korrespondierenden prädiktiven Kontrolle des festhaltenden *rechten* Arms genutzt), während sich die ursprüngliche Idee der motorischen Kontrolle durch Prädiktion auf ein und denselben Effektor bezieht.

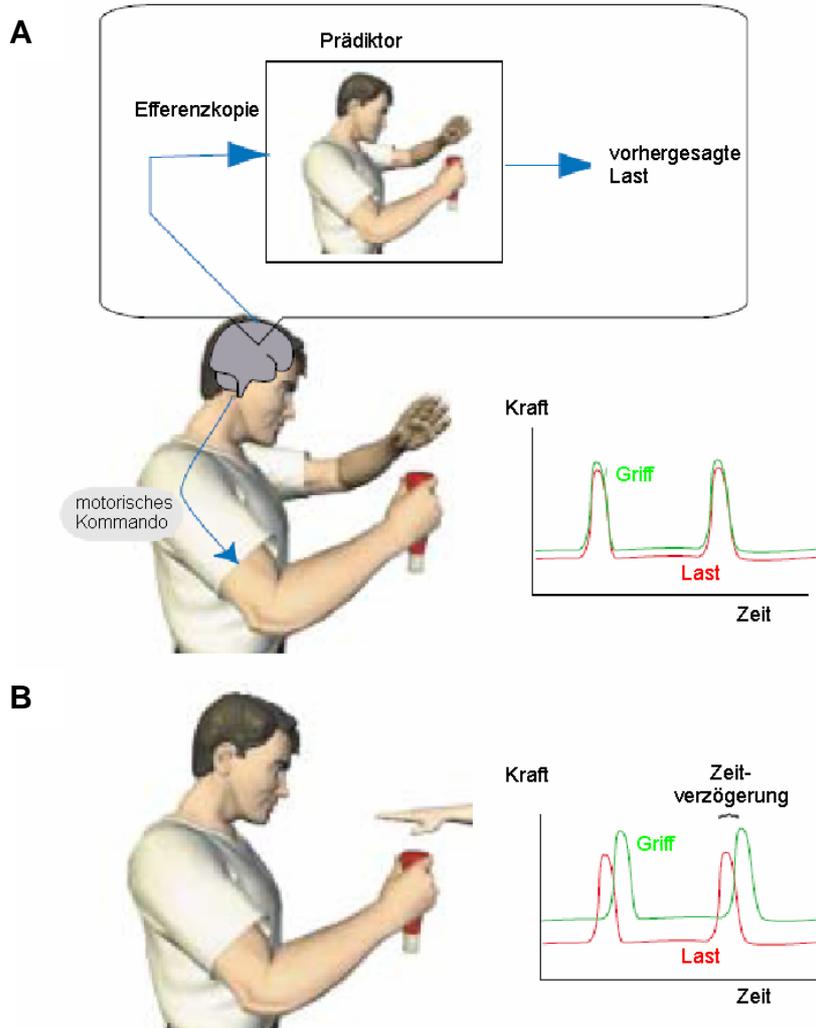


Abb. 2: Die Bedeutung der motorischen Vorhersage für den Gebrauch eines Objekts.

Um das Rutschen einer Ketchup-Flasche zu verhindern, muss eine ausreichende Griffkraft (grip force) der entstehenden Last (load) entgegenwirken. *A*: Wenn sich die Last aufgrund einer *selbst-generierten* Handlung erhöht (linke Hand schlägt die Ketchup-Flasche), kann ein Prädiktor eine Efferenzkopie des Motorkommandos gebrauchen, um die resultierende Last vorherzusagen und ohne zeitliche Verzögerung eine genau entsprechende Griffkraft zu generieren. *B*: Wenn die Last aufgrund *externer* Ereignisse erhöht wird (Hand einer anderen Person schlägt auf die Ketchup-Flasche), kann sie nicht vorhergesagt werden. Entsprechend hängt die Griffkraft der Lastkraft zeitlich nach und zudem ist die Griffkraft von vornherein erhöht, um ein Rutschen zu kompensieren und verhindern (nach Wolpert und Flanagan 2001).

2.2.2. Prädiktion sensorischer Ereignisse

Die Vorhersagen ermöglichen es auch, die sensorischen Konsequenzen der eigenen Handlungen vorherzusagen, und somit nicht nur der motorischen

Kontrolle (siehe vorheriges Beispiel), sondern auch primär der Wahrnehmung zu dienen. Dabei kann sie die Wahrnehmung in verschiedener Weise unterstützen:

(i) Filterung sensorischer Signale (Filterfunktion). Durch die Vorhersage der Reafferenz können wir sensorische Informationen filtern und so ungewollte sensorische Reize abschwächen (z.B. diejenigen, die als Folge unserer Eigenbewegungen entstehen) bzw. wichtige sensorische Reize hervorheben (Blakemore et al., 1998a; Haarmeier et al., 2001; Shergill et al., 2003; Voss et al., 2006). Prädiktive Mechanismen scheinen beispielsweise Grundlage des Wahrnehmungserlebnisses zu sein, dass derselbe taktile Reiz (z.B. ein Kitzelreiz) sich weniger intensiv anfühlt, wenn er selbst generiert wird als wenn er extern generiert wird (Weiskrantz et al., 1971). Diese Erklärung wird durch Studien gestützt, in denen experimentell ein zeitlicher oder räumlicher Versatz zwischen motorischem Kommando und resultierendem taktilen Ereignis eingefügt wurde (siehe Abb. 3). Je größer die Zeitverzögerung oder der räumliche Versatz, desto stärker war die Kitzel-Empfindung der Probanden. Dieses ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Möglichkeit der Vorhersage und damit der Abschwächung der sensorischen Konsequenzen des motorischen Kommandos immer geringer wurde, je mehr das Verhältnis zwischen motorischem Kommando und sensorischer Konsequenz manipuliert wurde (Blakemore et al., 1999).

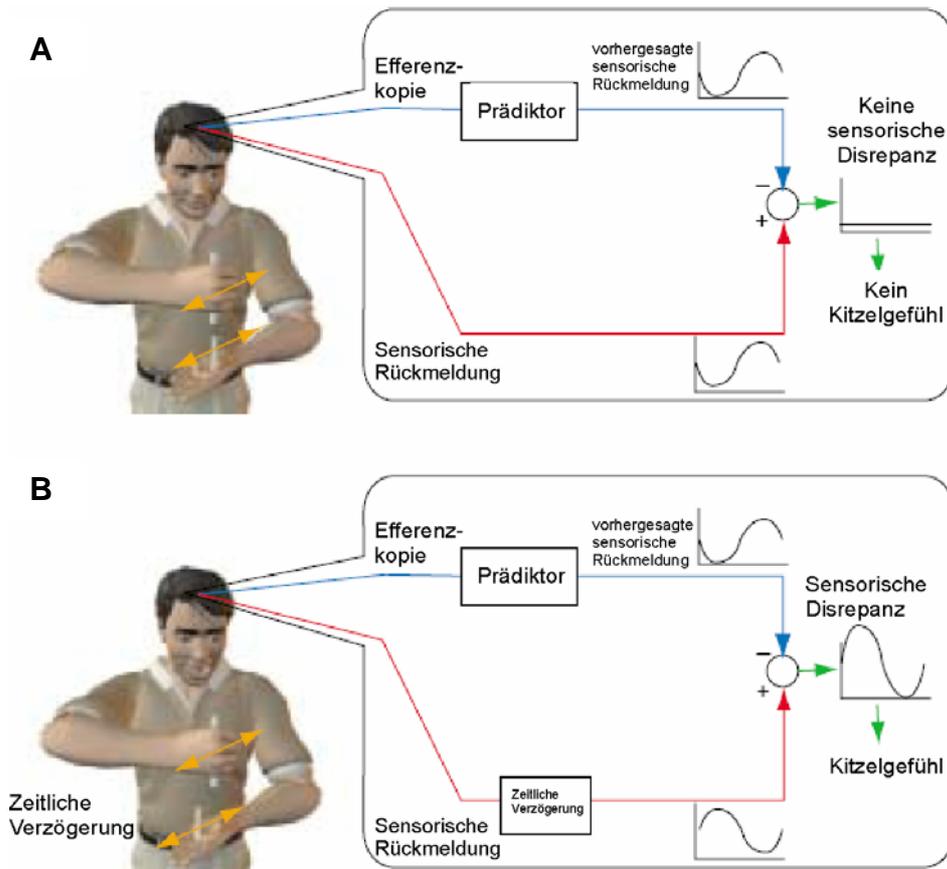


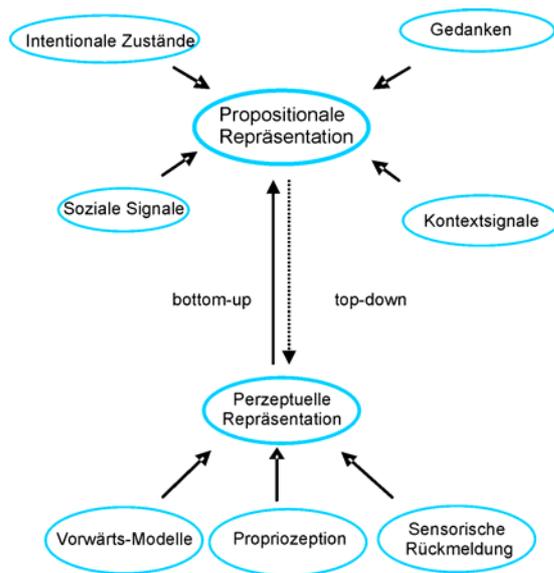
Abb. 3: Die Bedeutung der sensorischen Vorhersage für die Modulation selbst-induzierter sensorischer Signale.

Ein Experiment, in dem sich Probanden über eine Roboter-gesteuerte Schnittstelle selber kitzeln. *A:* Die Bewegung der rechten Hand wird direkt an die linke Hand weitergeleitet. Durch Gebrauch eines Prädiktoren werden die sensorischen Konsequenzen dieser Bewegung adäquat eingeschätzt und von der tatsächlichen sensorischen Rückmeldung subtrahiert, so dass nur eine geringe sensorische Diskrepanz bestehen bleibt. *B:* Durch die manipulierte Einfügung einer zeitlichen Verzögerung zwischen Motorkommando und sensorischem Ereignis ist die Vorhersage nicht mehr synchron mit der tatsächlichen sensorischen Rückmeldung. So entsteht eine große sensorische Diskrepanz, welche perzeptuell als Kitzelgefühl wahrgenommen wird (nach Wolpert und Flanagan 2001).

(ii) Detektion der Urheberschaft (Urheberschaftsfunktion). Auf gleiche Weise stellen sensorische Vorhersagen einen Mechanismus zur Verfügung, um zwischen selbst- oder fremd-generierten Bewegungssignalen zu unterscheiden, d.h. eine basale Form der Selbst-Welt-Unterscheidung zu ermöglichen. Wenn ich zum Beispiel meinen Arm bewege und meine vorhergesagte sensorische Rückmeldung der tatsächlichen entspricht, attribuiere ich diese Bewegung mir selbst zu. Wenn jedoch jemand anders meinen Arm bewegt, stimmen

sensorische Vorhersage und Rückmeldung nicht überein, und ich nehme das Bewegungssignal als *nicht* selbst generiert wahr.

Somit könnten interne Modelle der Wahrnehmung einen basalen Mechanismus zur Erklärung des Gefühls der Urhebererschaft (sense of agency) darstellen (Gallagher 2000; Pacherie 2001, Campbell 2004; de Vignemont und Fournere 2004; Synofzik et al., 2007; siehe auch Kapitel 3.1). Zwar sind sie keinesfalls hinreichend - und auch nicht notwendig - um *jede* Erfahrung der Urhebererschaft zu erklären, dennoch können sie als wichtiger Beitrag in einen multimodalen Integrationsprozess verschiedener handlungsbezogener sensorischer und motorischer Signale eingehen, der dem Gefühl der Urhebererschaft („sense of agency“) zugrunde liegt (Abb, 4; Synofzik et al., 2007; Vosgerau und Newen, 2007). Das Gefühl der Urhebererschaft wiederum bildet ein wichtiges Element eines basalen Selbstbewusstseins (für eine umfassende naturalistische Theorie des Selbstbewusstseins, in welche sich ein derart naturalistisch verstandenes Gefühl der Urhebererschaft eingliedern lässt, siehe Newen und Voegeley, 2003) . In anderen Worten: Mit der Konzeption interner Modelle wird ein attraktiver Mechanismus vorgeschlagen, der es erlaubt, basale Formen von Selbstrepräsentationen auch solchen kognitiven Systemen zuzuschreiben, die über keine begrifflich-propositionalen Repräsentationen verfügen, so z.B. Kleinkinder im 1. oder 2. Lebensjahr oder vielen nicht-humanen Tieren (Synofzik, 2007).



Begriffliche, interpretative Ebene

- spezifische Glaubensbildung über den Ursprung der Empfindung
- wesentlich ein ad hoc-Theoretisieren über sich selbst beeinflusst von Kontextsignalen und Glaubenszuständen

Vorbegriffliche, perzeptuelle Ebene

- Gewichtung und Intergration der verschiedenen handlungsbezogenen Autorenschafts-Indikatoren
- (a) im Falle einer *Kongruenz* (z.B. Übereinstimmung zwischen interner Vorhersage und visueller Rückmeldung):
→ Erleben der Handlung wird nicht der bewußten Prozessierung zugeführt
- (b) im Falle einer *Inkongruenz* (z.B. fehlende Übereinstimmung zwischen Propriozeption und visueller Rückmeldung)
→ Erleben der Handlung als fremdartig, merkwürdig oder passiv; löst weitere Prozessierung aus

Abb. 4 Ein multifaktorielles, zweistufiges Modell des Gefühls der Urhebererschaft.

Auf der ersten Ebene (basale Registration der Urhebererschaft=feeling of agency) werden die verschiedenen handlungsbezogenen sensorischen und motorischen Signale integriert und gewichtet. Diese vor-begriffliche perzeptuelle Basis wird dann durch weitere kognitive und begriffliche Leistungen ergänzt und interpretiert (Urteil über Urhebererschaft = judgement of agency), wodurch die letztliche Urheberchaftszuordnung zustande kommt (nach Synofzik et al., 2007).

Entsprechend könnten Fehlzuschreibungen der Handlungsurheberschaft – wie z.B. Fremdbeeinflussungs-Wahrnehmungen bei Schizophrenie-Erkrankten – möglicherweise auch auf Fehlern in der sensorischen Vorhersage beruhen oder in ihrer jeweiligen Verrechnung mit der tatsächlichen Reafferenz. Diese Idee wurde zuerst von Feinberg (1978) vorgestellt, bevor sie vor allem von Chris Frith weiterentwickelt wurde (Frith 1992, Frith et al., 2000; Frith 2005) und nun auch – trotz einiger explanatorischer Unzulänglichkeiten (Vosgerau und Newen, 2007; Synofzik et al., 2007) – zunehmende experimentelle Unterstützung gewinnt (Lindner et al., 2005; Shergill et al., 2005).

(iii) Interne „Rückmeldung“ (Substitutionsfunktion). Die interne Vorhersage erlaubt es unserem Wahrnehmungssystem, auch in Abwesenheit von sensorischer Rückmeldung verlässliche Informationen über die eigenen Bewegungen zu erhalten. Die Vorhersage dient hier also gleichsam als „interne Rückmeldung“ (Miall et al., 1993; Ito 2005) für das Wahrnehmungssystem.

Empirische Evidenz für diese Idee soll durch die vorliegende Arbeit gegeben werden (siehe 3.1 und 3.2).

2.2.3. Motorische Kontrolle durch Prädiktion

Die Vorhersage der sensorischen Konsequenzen eigener Bewegungen könnte über den Bereich der Wahrnehmung hinaus auch für die motorische Kontrolle von besonderer funktionaler Relevanz sein. Denn um akkurate motorische Kommandos zu erstellen, die den jeweiligen Bedingungen des Systems und den Anforderungen der Umwelt entsprechen, benötigt das motorische System Informationen über die zu erwartenden sensorischen Konsequenzen und Körperzustände. Die Vorhersagen der Vorwärts-Modelle dienen also auch der Planung der motorischen Kontrolle, spezifischer: Sie können als Informationen von einem inversen Modell und/oder einem (anderen) motorische Vorwärts-Modell gebraucht werden, um eine intendierte Trajektorie oder Zielvorgabe in ein dazu geeignetes Bewegungskommando umzusetzen.

Als ersten Schritt zum experimentellen Nachweis dieser Hypothese zeigten Flanagan und Kollegen (2003), dass die Vorhersage der Konsequenzen der eigenen Bewegungen den Berechnungen des inversen Modells zeitlich vorausgeht. Im Rahmen einer Adaptationsaufgabe sollten Probanden ein im Präzisionsgriff gehaltenes Objekt, dessen dynamische Eigenschaften experimentell manipuliert wurden, entlang eines vorgeschriebenen Pfades führen. Die Anpassung der Griffkraft wurde als Maß für die Prädiktion der Bewegungskonsequenzen genommen, die Länge der Handbewegungs-Trajektorie entlang des Pfades als Maß für die invers programmierte motorische Kontrolle. Während die Probanden ihre Griffkraft bereits nach wenigen Durchgängen der Last angepasst haben (Kopplung von Griffkraft und Last), dauerte die Anpassung des Handbewegungspfades, welche einer neuen Zuordnung von intendierter Trajektorie und dazu passendem Bewegungskommando bedurfte, wesentlich länger.

Dieses Experiment lässt jedoch viele Fragen offen, insofern (i) sich Prädiktion und motorische Kontrolle nicht auf gleiche, sondern auf unterschiedliche

Aspekte der Handbewegungen beziehen (Griffkraft bzw. Handtrajektorie); (ii) die Greifkraft kein direktes Maß für die Vorhersage der *sensorischen* Bewegungskonsequenzen ist, sondern allenfalls ein Maß für die Vorhersage von Objekt- oder Körpereigenschaften bei der *motorischen* Kontrolle (siehe 2.2.1); (iii) nur die zeitliche, nicht aber die kausale Relation zwischen Prädiktion und motorischer Kontrolle näher bestimmt werden konnte.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Bedeutung der Prädiktion sensorischer Konsequenzen für die Anpassung motorischer Modelle (inverses Modell und/oder motorisches Vorwärts-Modell) erstmalig direkt, innerhalb eines Paradigmas und für den gleichen Aspekt von Handbewegungen (Handtrajektorie). Entsprechend der Hypothese, dass die sensorische Vorhersage eine wesentliche Rolle für die Anpassung motorischer Modelle spielt (künftig: ***Funktion der Bewegungsoptimierung***), soll geprüft werden, (i) ob durch Anpassung interner sensorischer Vorhersagen auch eine Anpassung der internen Bewegungsplanung induziert werden kann (siehe 3.1) und (ii) ob Störungen in der Bewegungsplanung möglicherweise nicht primär auf eine gestörte motorische Programmierung per se zurückgehen, sondern vielmehr auf eine gestörte Vorhersage der sensorischen Konsequenzen eigener Bewegungen (siehe 3.2, zudem auch Paulin 1993).

2.2.4. Optimierung interner Prädiktionen

Unabhängig davon, welche der genannten Funktionen die internen sensorischen Vorhersagen bei der jeweiligen Interaktion mit der Welt einnehmen, ist es eine Grundvoraussetzung ihres Funktionierens, dass sie akkurate Signale liefern. Insofern sich unsere Körperdynamik und unsere Wahrnehmung während des Wachsens und Alterns fortwährend verändern und wir im Laufe der Entwicklung lernen müssen, mit neuen Gebrauchsobjekten und Bewegungsabläufen mit neuen, eigenen Dynamiken umzugehen, müssen wir unsere internen Modelle kontinuierlich anpassen und optimieren (Miall et al., 1993; Imamizu et al., 2000; Ito, 2005, Bastian, 2006). Interne Modelle sind also keine statischen, fixen Entitäten, sondern werden durch Erfahrung und Lernen

stets verändert (siehe Kapitel 3.1. und 3.2). Dafür können sie auf Vorhersage-Fehler (prediction errors) zurückgreifen, die durch Vergleich von vorhergesagtem Bewegungsergebnis (erstellt über interne Modelle) und tatsächlichem Bewegungsergebnis (vermittelt über sensorische Rückmeldung) errechnet werden (siehe auch Abb. 1). Computationalen Lernregeln folgend können diese Vorhersage-Fehler in eine Veränderung synaptischer Gewichtungen umgesetzt werden, wodurch zukünftige Vorhersagen akkurater erfolgen können (Ito 1984, 2001, 2005; Kawato und Gomi 1992; Wolpert et al., 1998).

2.3. Das Cerebellum

Das Konzept adaptiver interner Modelle scheint eine theoretisch sehr überzeugende Theorie zur Erklärung der motorischen Kontrolle und Wahrnehmung eigener Bewegungen zu sein. Welches aber ist die neuronale Basis dieser Mechanismen? Durch seine einheitliche Architektur (Eccles et al., 1967; Bloedel 1992, siehe Abb. 5), seine Funktionsweise als Stätte motorischen Lernens (Marr, 1969; Albus, 1971), seine Verarbeitung sowohl sensorischer als auch motorischer Bewegungsinformationen und seine adaptiven Kontrollfähigkeiten (Ito, 2005) scheint das Cerebellum (Kleinhirn) eine plausible Basis adaptiver interner Modelle darzustellen (Ito 1984, 2005; Miall et al., 1993; Wolpert et al., 1998; Bastian, 2006).

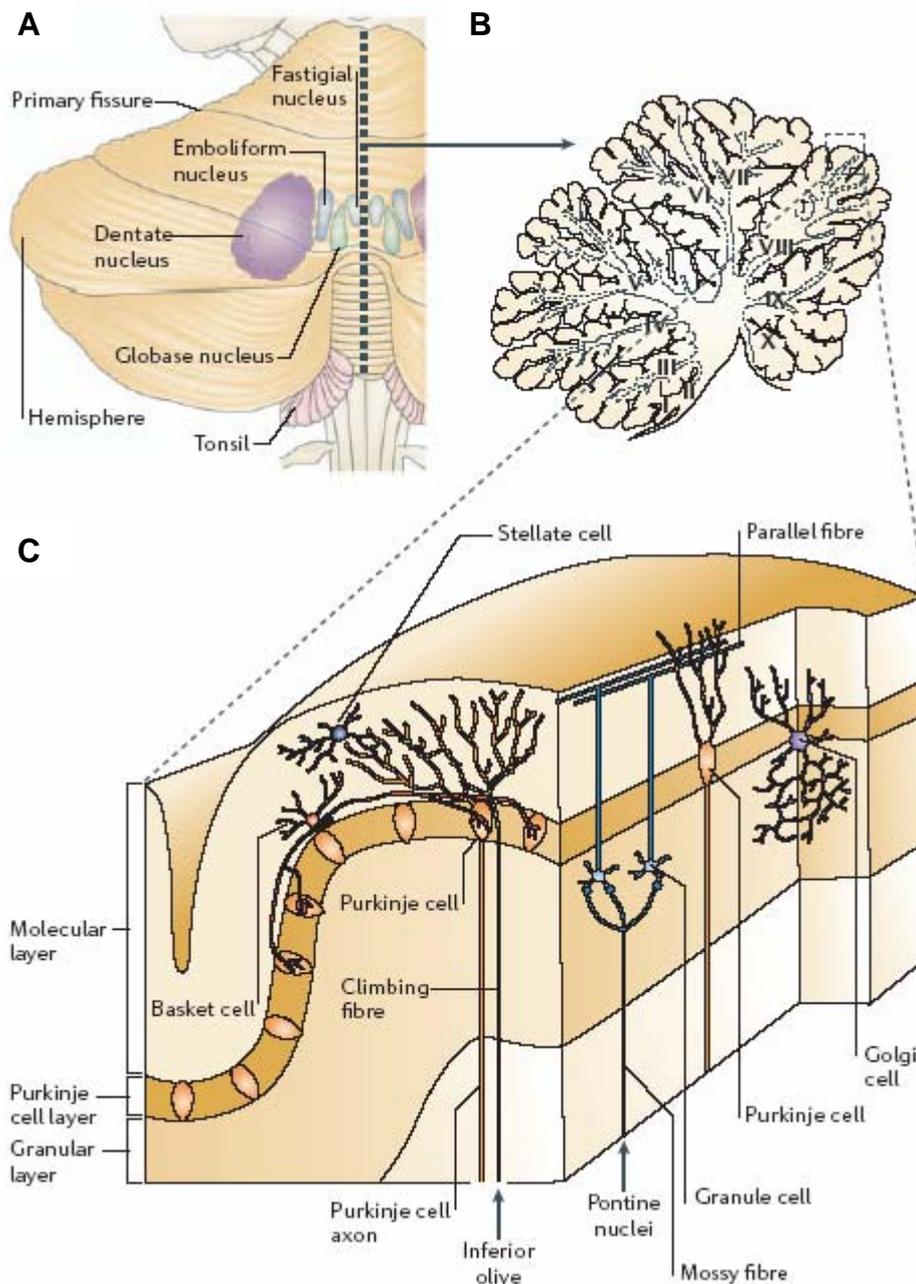


Abb. 5: Die anatomische Struktur des Cerebellums.

A: Sicht auf das Cerebellum von hinten. Dargestellt sind die Kleinhirnerne, die unterhalb der Kleinhirnrinde liegen. B: Ein mittlerer sagittaler Schnitt durch das Kleinhirn (gepunktete Linie zeigt die Schnittebene an), welches in lobulärer Form organisiert ist (jeder Lobulus ist mit einer römischen Ziffer I-X gekennzeichnet). C: Die mikrostrukturelle Organisation der Kleinhirnrinde. Der Ausschnitt aus einem Lobulus der Kleinhirnrinde zeigt den charakteristischen dreischichtigen Aufbau der Rinde, die relative Position der Purkinje-Zellen und ihre wesentlichen Eingänge, die Kletterfasern (von der unteren Olive) und die Parallelfasern (über die Moosfasern von den Brückenkernen) (nach Ramnani 2006).

In der Tat scheint das Cerebellum in der Lage zu sein, interne Modelle eigener Bewegungen (Shidara et al., 1993, Kitazawa et al., 1998, Barash et al., 1999, Diedrichsen et al., 2005, Tseng et al., 2007) und externer Gebrauchsobjekte (Imamizu et al., 2000, 2003) zu repräsentieren und durch motorisches Lernen anzupassen. Dabei ist das Cerebellum in ein neuronales Netzwerk eingebunden (siehe Abb. 6): Die motorischen Instruktionssignale werden von den corticalen Arealen der Bewegungsplanung und -vorbereitung (Gyrus cingulus anterior, supplementär-motorisches Areal und prämotorisches Areal) zu den primär-motorischen und primär-sensorischen Rindengebieten gesendet. Zeitlich parallel dazu werden sie – wohl im Sinne einer Efferenzkopie – zum Cerebellum gesandt (Hülsmann et al., 2003); dieses wird durch Fasern des cortico-ponto-cerebellären Systems gewährleistet (Schwarz und Thier, 1999; Ramnani, 2006). Das Cerebellum gebraucht dieses Signal, um durch ein internes Vorwärts-Modell die zu erwartende Reafferenz vorherzusagen. Die tatsächlich ausgeführten Bewegungen werden durch das sensorische System registriert und als sensorische Rückmeldung mit der Vorhersage verglichen. Für diesen Vergleich scheint die untere Olive ideal geeignet zu sein (Horn et al., 2004; Ramnani, 2006; für gegenläufige Evidenz, welche zumindest für motorisches Lernen im Sakkaden-System den superioren Colliculus als Ort des Vergleichs vorschlägt, siehe Catz et al., 2005), insofern sie zum einen direkte reafferente sensorische und propriozeptive Signale über das Rückenmark erhält (DiBiagio und Grundfest 1955), zum anderen aber auch (inhibitorische) Signale von den Kleinhirnkernen (Ito, 2001). Über die Kletterfasern kann sie nun – quasi als „Lehrer“ – ein „Fehlersignal“ ausstellen, das an den Purkinje-Zellen zu einer Modifikation der sensorischen und motorischen Information führt, die diese über den Pfad Moosfasern-Körnerzellen-Parallelfasern vom Großhirn bekommen haben. Das Ergebnis der Verrechnung dieses „Mikrokomplexes“ (Ito 1984, 2005) ist ein nun verändertes Verhältnis zwischen dem Eingabesignal von den Moosfaser-Afferenzen zum Ausgabesignal der Kleinhirnkern-Neurone (welche via Thalamus wieder zurück zum Großhirn-Cortex projizieren).

Die Vorhersage des Kleinhirns kann somit als Art „interne Rückmeldung“ (Miall et al., 2003; Ito, 2005) für die motorische Kontrolle dienen: Noch bevor die

sensorischen Resultate der tatsächlich durchgeführten Bewegung an den motorischen Cortex zurückgemeldet worden sind, kann dieser auf die Simulationen zurückgreifen, die das Cerebellum durch die Einspeisung der motorischen Kommandos in die internen Modelle generiert hat (Abb. 6). Wenn die internen Modelle akkurat gearbeitet haben, kann der motorische Cortex nun allein durch Rückgriff auf die internen Vorhersagen eine präzise motorische Kontrolle durchführen – ohne dabei auf die Konsequenzen der tatsächlichen Bewegungen zurückgreifen zu müssen, welche als „externe Rückmeldung“ durch das sensorische System rückgemeldet werden (Abb. N6). Diese Hypothese könnte zum Beispiel erklären, warum wir selbst mit geschlossenen Augen eine präzise Intentionsbewegung durchführen können, oder wie wir auch solche Bewegungen präzise ausführen können, deren Ablauf zu schnell gehen muss, um auf sensorische Rückmeldung angewiesen zu sein.

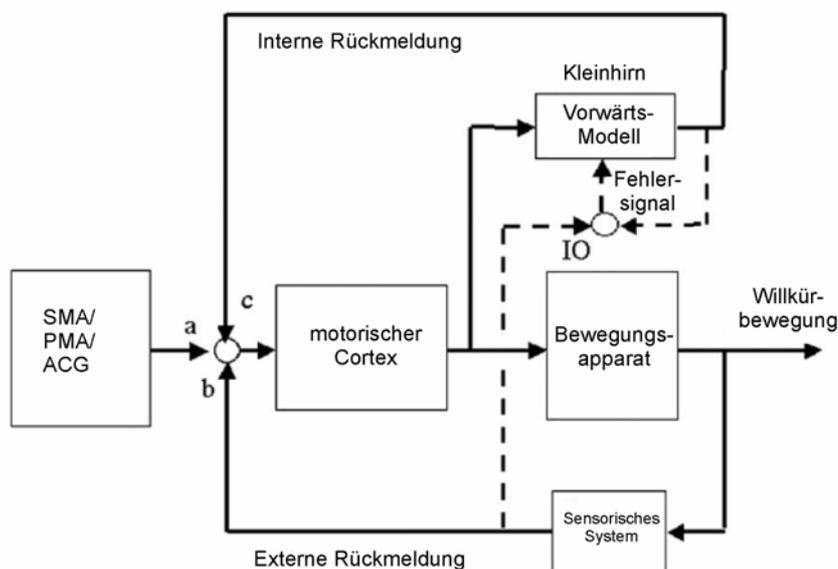


Abb. 6: Das Kontrollsystem der Vorwärts-Modelle und seine neuronale Implementation.

Für eine umfassende Erläuterung des Systems siehe Text. Das Ausgabesignal des Vorwärts-Modells (c) wirkt in zwei unterschiedlichen Weisen: Erstens ersetzt es die externe Rückmeldung (b) und erlaubt es so dem System auch in Abwesenheit oder bei Rauschen der externen Rückmeldung zu funktionieren. Zweitens kann es die Signale der externen Rückmeldung aufheben, wenn diese für das Funktionieren des Systems

störend sind. (Legende: a: motorisches Instruktionssignal; b: externe Rückmeldung; c: Ausgabesignal des Vorwärts-Modells; IO: inferiore Olive; SMA: supplementär-motorisches Areal; PMA: prämotorisches Areal; ACG: anteriorer Gyrus cinguli; gestrichelte Linie: Generierung des Fehlersignals über Abgleich der cerebellär vorhergesagten und sensorisch zurückgemeldeten Reafferenz in der unteren Olive) (nach Ito 2005).

Umgekehrt könnte sie auch erklären, warum Patienten mit Kleinhirnläsionen bei all solchen Aufgaben stark beeinträchtigt sind, die auf einer Vorwärts-Kontrolle beruhen (zur Übersicht, siehe Bastian 2006). Beispielsweise können sie die Vorwärtskomponente ihrer Gehbewegungen schwerer an (extern induzierte) dynamische Störungen anpassen als gesunde Kontrollen (z.B. auf einem Laufband, siehe Morton und Bastian, 2006). Dasselbe scheint auch für Armbewegungen zu gelten: Patienten mit Kleinhirnläsionen können die Vorwärtskomponente ihrer Armbewegung nicht im selbigen Maße an neue dynamische Kraftgrößen anpassen wie gesunde Kontrollen (z.B. an neue, durch einen Roboterarm induzierte dynamische Kraftgrößen, siehe Maschke et al., 2004; Smith und Shadmehr, 2005). Oder wenn die Patienten einen Ball fangen müssen, haben sie große Schwierigkeiten die prädiktiven Muskelaktivierungen zu erlernen, die nötig sind, um das zu erwartende Gewicht des Balles zu kompensieren, sobald er auf die Hand auftreffen wird (Lang und Bastian, 1999). In einem ähnlichen Sinne fällt es ihnen schwerer, ihre motorischen Vorhersagen neuen Handlungskonsequenzen anpassen, so z.B. die prädiktive Anpassung ihrer Griffkraft, wenn sie lernen, ein Gewicht durch Drücken eines Knopfes aus der eigenen Hand zu entheben (Diedrichsen et al., 2005).

Doch bildet das Kleinhirn auch die neuronale Basis für adaptive interne Modelle, die nicht nur der Motorkontrolle, sondern auch der Wahrnehmung dienen? Mit dieser Fähigkeit würde das traditionelle Bild des Kleinhirns, wonach dieses vor allem für *motorische* Aufgaben (motorische „Feinabstimmung“, motorische Koordination und motorisches Lernen) zuständig sei (Glickstein, 1993), einerseits eine qualitativ neue Erweiterung erfahren. Andererseits würde das Kleinhirn in diesem Falle eine Funktion für die Wahrnehmung einnehmen,

die derjenigen für die Motorik – nämlich die Optimierung interner Modelle – analog wäre. Dieses wäre insbesondere insofern attraktiv, als somit eine einheitliche Erklärung der Funktionsweise des Kleinhirns geliefert werden würde, die mit seiner einheitlichen strukturellen Architektur korrespondieren würde.

Für die Bestätigung dieser Hypothese gibt es erste empirische Hinweise: In den dargestellten eleganten Experimenten von Bell (s. Kapitel 2.1) waren es die Neurone in dem kleinhirnähnlichen Seitenlinienlobus ELLL der Fische, die die vorausgesagte Reafferenz des selbst-induzierten elektrischen Feldes widerspiegeln (Bell 2001). In den „Kitzelexperimenten“ (s. Kapitel 2.2) fanden Blakemore und Kollegen eine Korrelation zwischen dem Blutfluß in der rechtsseitigen Kleinhirnrinde und der zeitlichen Verzögerung zwischen Handbewegung und selbst-induziertem taktilen Reiz (Blakemore et al., 2001). Diese könnte ein Hinweis dafür sein, dass das Kleinhirn eine wichtige Rolle bei der Signalisierung der sensorischen Diskrepanz einnimmt, die aus dem Abgleich von sensorischer Vorhersage und tatsächlicher sensorischer Bewegungsrückmeldung entsteht. Das Kleinhirn könnte diese Diskrepanz zudem dazu gebrauchen, die sensorischer Vorhersage an sich verändernde sensorische Rahmenbedingungen anzupassen und so die Wahrnehmung der sensorischen Konsequenzen der eigenen Bewegungen fortwährend zu optimieren. Dieses wurde von Lindner und Kollegen (2006b) in einem Experiment untersucht, bei dem die Hintergrundbewegung während der Ausführung glatter Augenfolgebewegungen systematisch verändert wurde, d.h. experimentell durch eine kontinuierlich veränderte Reafferenz die Notwendigkeit zur Anpassung der sensorischen Vorhersage erzeugt wurde. Hier korrelierte der Blutfluß in den posteromedialen Kleinhirnhemisphären (Crus I) mit der Größe der sensorischen Vorhersage. Die Rolle des Kleinhirns könnte hier also darin bestehen, die Informationssignale der extra-retinalen Vorhersage über die sensorischen Konsequenzen und die retinale Rückmeldung über die tatsächlichen Konsequenzen zu integrieren und dazu zu gebrauchen, die Vorhersage, welche in grober Form im supplementär-motorischen Areal geformt

wird, zu optimieren und corticalen Arealen zur Auslöschung selbst-induzierter visueller Bewegungssignale zur Verfügung zu stellen (Lindner et al., 2006b).

2.4. Fragestellungen

Ausgehend von diesem Wissensstand geht die vorliegende Arbeit der Frage nach, ob (1.) unsere Wahrnehmung der Eigenbewegungen in der Tat auf adaptierbaren internen Modellen beruht (Studie 1, siehe Kapitel 3.1) und ob (2.) die Optimierung dieser Modelle eine wesentliche Aufgabe des Kleinhirns ist (Studie 2, siehe Kapitel 3.2). Im Gegensatz zu den vorstehend genannten Studien zu der visuellen Wahrnehmung während Augenbewegungen (Haarmeier et al., 2001; Lindner et al., 2006b) untersucht die vorliegende Arbeit das theoretische Konzept interner Modelle der Wahrnehmung dabei weniger hinsichtlich ihrer Filterung sensorischer Signale, sondern vorwiegend hinsichtlich ihrer Funktionen zur internen Rückmeldung, zur Urheberchaftsdetektion und zur Anpassung motorischer Abläufe (s. Kapitel 2.2).

3. Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Diskussion wurden bereits entweder publiziert (3.1.) oder zur Veröffentlichung vorbereitet und eingereicht (3.2). Sie werden im Folgenden kurz zusammengefasst, bevor eine ausführliche Darstellung in Form der Originalpublikation bzw. des Originalmanuskripts erfolgt.

3.1. Anpassung einer internen Vorhersage für die Wahrnehmung von Handbewegungen

Dieses Kapitel bezieht sich auf folgende Publikation (inklusive der online erschienenen supplementären Daten, die hier im Anschluß an die Druckversion angefügt wurden):

Synofzik M, Thier P, Lindner A (2006) Internalizing Agency of Self-Action: Perception of One's Own Hand Movements Depends on an Adaptable Prediction About the Sensory Action Outcome. J Neurophysiol 96:1592-1601

3.1.1. Inhaltlicher Bezug und Zusammenfassung

Das Konzept einer adaptiven, internen Vorhersage der sensorischen Bewegungskonsequenzen, welche der Wahrnehmung der Eigenbewegungen unterliegt, mag angesichts der bereits erörterten Gründe (Kapitel 2.2) zwar theoretisch überzeugend und attraktiv sein, empirische Evidenz hierfür gibt es jedoch bislang nur wenig. Experimente im Rahmen der Untersuchungen zur Prismenadaptation haben zwar gezeigt, dass sich auch die Wahrnehmung der Eigenbewegungen im Zuge einer globalen Wahrnehmungsanpassung an die veränderte visuelle Welt anpassen kann, insbesondere bei aktiver Exploration und sensomotorischen Adaptationen in dieser veränderten visuellen Welt (Held 1965; Held und Freedman 1963). Das Konzept eines spezifischen Rekalibrationsprozesses, der sich nur auf die Wahrnehmung der eigenen Bewegungen bezieht (nur Reafferenzen) und nicht sekundär zu einer globalen Veränderung der visuellen Wahrnehmung erfolgt (alle Afferenzen), wurde bislang jedoch noch nicht untersucht.

Aus diesem Grunde untersuchten wir in der folgenden Studie die Wahrnehmung der eigenen Handbewegung bei experimentell veränderter visueller Rückmeldung der eigenen Handbewegungen. Hier gelang uns der psychophysische Nachweis,

(i) dass das perzeptuelle Bewusstsein der eigenen Handbewegungen auf einem inferentiellen Prozess aus Abgleich zwischen interner sensorischer Vorhersage und sensorischer Bewegungsrückmeldung beruht;

(ii) dass diese interne sensorische Vorhersage sich bei kontinuierlich veränderten visuellen Bewegungsrückmeldungen anpassen kann, um so dem Wahrnehmungssystem auch dann eine akkurate Vorhersage zu geben, wenn dieses nicht auf externe Bewegungsrückmeldung zurückgreifen kann;

(iii.) dass die angepasste interne sensorische Vorhersage von dem Gehirn auch dazu verwendet wird, die internen motorischen Bewegungspläne anzupassen.

Damit liefert die folgende Studie nicht nur generelle Evidenz dafür, dass die Wahrnehmung unserer Eigenbewegungen auf internen Modellen beruht, sondern kennzeichnet auch neue, spezifische Funktionen, die diese internen Wahrnehmungsmodelle leisten (siehe Kapitel 2.2): Sie passen die Wahrnehmung neuen sensorischen Konsequenzen an (Adaptationsfunktion); sie dienen als „interne Rückmeldung“ wenn externes Feedback fehlt bzw. von Rauschen geprägt ist (Substitutionsfunktion) und sie dienen der Optimierung interner Motorprogramme (Funktion der Bewegungsoptimierung).

Die Erkenntnis, dass die internen Wahrnehmungsmodelle hochgradig plastisch sind, fügt aber auch der bereits diskutierten Urheberschaftsfunktion (s. Kapitel 2.2) eine neue Dimension hinzu: Die Grenzen der Selbst-Welt-Unterscheidung scheinen nicht dichotom zu verlaufen, sondern im Rahmen eines Kontinuums graduell und veränderbar. Dieses hat Konsequenzen für klassische Sichtweisen der Handlungsurheberschaft und des Selbst als solchen. Das Gefühl der Handlungsurheberschaft scheint erstens nicht losgelöst von den Handlungen durch ein unabhängiges Selbstkonstrukt zu entstehen, sondern in enger Abhängigkeit von handlungsbezogenen Bewegungs- und Wahrnehmungssignalen. Zweitens ist es nicht statisch von vornherein

festgelegt, sondern wird immer wieder neu im Rahmen der Interaktion mit der Welt flexibel definiert (Synofzik et al., 2006; 2007).

3.1.2. Originalpublikation

Die Reproduktion des folgenden Artikels erfolgte mit freundlicher Genehmigung der ‚American Physiological Society‘ (Copyright 23. Mai 2007).

Internalizing Agency of Self-Action: Perception of One's Own Hand Movements Depends on an Adaptable Prediction About the Sensory Action Outcome

Matthis Synofzik,¹ Peter Thier,¹ and Axel Lindner^{1,2}

¹Department of Cognitive Neurology, Hertie Institute of Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany; and ²Division of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, California

Submitted 31 January 2006; accepted in final form 23 May 2006

Synofzik, Matthis, Peter Thier, and Axel Lindner. Internalizing agency of self-action: perception of one's own hand movements depends on an adaptable prediction about the sensory action outcome. *J Neurophysiol* 96: 1592–1601, 2006. First published May 31, 2006; doi:10.1152/jn.00104.2006. Extensive work on learning in reaching and pointing tasks has demonstrated high degrees of plasticity in our ability to optimize goal-directed motor behavior. However, studies focusing on the perceptual awareness of our own actions during motor adaptation are still rare. Here we present the first simultaneous investigation of sensorimotor adaptation on both levels, i.e., action and action perception. We hypothesized that self-action perception relies on internal predictions about the sensory action outcome that are updated in a way similar to that of motor control. Twenty human subjects performed out-and-back pointing movements that were fed back visually. Feedback was initially presented in spatiotemporal correspondence with respect to the actual finger position, but later rotated by a constant angle. When distorted feedback was applied repetitively, subjects' perceived pointing direction shifted in the direction of the trajectory rotation. A comparable perceptual reinterpretation was observed in control trials without visual feedback, indicating that subjects learned to predict the new visual outcome of their actions based on nonvisual, internal information. The perception of the world, however, remained unchanged. The changes in perception of one's own movements were accompanied by adaptive changes in motor performance of the same amount, i.e., a secondary motor compensation opposite to the direction of the imposed visual rotation. Our results show that the perception of one's own actions depends on adaptable internal predictions about the sensory action outcome, allowing us to attribute new sensory consequences of our actions to our own agency. Furthermore, they indicate that the updated sensory prediction can be used to optimize motor control.

INTRODUCTION

An organism's behavior critically depends on correctly judging the origin of afferent information as resulting from either the outside world (*exafference*) or from one's own actions (*reafference*). It is suggested that for this distinction the brain resorts to internal predictions about the expected sensory consequences of one's own behavior (Holst and Mittelstaedt 1950). If sensory feedback is *incongruent* with the expected reafference an external attribution of the causation of the sensory stimuli occurs and these sensations are accentuated (Blakemore et al. 1998a; Farrer et al. 2003; Frith 1992). If sensory events are *congruent* with this internal prediction,

however, they are attributed to one's own agency. This is reflected, for example, by the attenuation of self-produced somatosensory stimulation whenever we touch ourselves (Bays et al. 2005; Blakemore et al. 1998b, 1999; Shergill et al. 2003). Another well-known example is the perceptual cancellation of self-induced optical flow while we perform eye movements (see, e.g., Haarmeier et al. 2001; von Helmholtz 1867).

One and the same movement, however, can have different sensory consequences depending on context or changing body conditions such as fatigue, aging, or disease. How then can the brain still adequately inform perceptual evaluation? In particular, how can it predict the altered reafference and attribute it to its own actions rather than to events occurring from the outside world? To account for these challenges one has to postulate a plastic mechanism for the attribution of self-agency that optimizes the predicted sensory outcome of one's own movements. Such a mechanism should align the reafferences with the respective action by constantly recalibrating sensorimotor interrelations.

Elegant work in the field of prism adaptation has shown that the perception of one's movements can change as part of a global recalibration of the perception of the world (for review see Redding et al. 2005), especially under conditions of active exploration and sensorimotor adaptation (Held 1965; Held and Freedman 1963). Yet the idea of a separate perceptual recalibration process that specifically confines to the perception of one's own movements (reafferences only) and that is not secondary to a global change in visual perception (all afferences) still lacks compelling empirical support, even though it may be intriguing and conceptually very useful. To provide evidence for the existence of such a mechanism, we studied the perception of one's own hand movements: we propose that the perceptual awareness of one's own hand movements is an inferential process building on a comparison between internal predictions of the upcoming sensory consequences and the actual sensory feedback. Moreover, we hypothesize that this is a highly plastic process. If the reafferent feedback about one's hand movements is constantly altered, predictions on one's sensory action outcome will be correspondingly updated. This makes the surprising prediction that sensory consequences of one's actions coming with a large, but constant spatial distortion will then be perceived to correspond to the action. Additionally, we asked whether the internal predictions underlying

Address for reprint requests and other correspondence: M. Synofzik, Department of Cognitive Neurology, Hertie Institute of Clinical Brain Research, University of Tübingen, Hoppe-Seyler Str. 3, 72076 Tübingen, Germany (E-mail: m.synofzik@gmx.de).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

the perception of one's own hand movements might accordingly optimize motor performance.

As will be shown in the following, subjects' perception of their own hand movements changed in the same way as the visual feedback on the action that we manipulated experimentally. The change in perception of one's movements could be observed even in control trials without visual feedback, which indicates that the perceptual awareness of one's movements relies on an inferential mechanism that integrates various types of internal and external information related to the action. More specifically, it supports the hypothesis that internal, nonvisual predictions about the action outcome are constantly recalibrated by external, visual feedback. Because the perception of the world remained unchanged, this recalibration process is specifically confined to the reafference, i.e., to the perception of one's own actions. Furthermore, the optimization of sensory predictions seems to induce motor learning.

METHODS

Subjects

Twenty right-handed and healthy subjects (eleven females and nine males between the ages of 20 and 32), who gave their informed consent before their inclusion, participated in this study.

Experimental apparatus

Subjects were seated in front of a large horizontal board with their heads being stabilized in a head and chin rest. They looked down onto a rectangular mirror, placed horizontally halfway between the board and a computer screen, which was fixed above the mirror. Subjects always viewed the stimulus screen by the mirror device. For geometrical reasons this screen appeared as lying in the plane of the tabletop (see Fig. 1). Both hands of the subjects were placed on the board, below the mirror, and thus were invisible to them. Furthermore, orientation clues from the surroundings were prevented by carrying out our experiments in complete darkness. On the top of the subjects' right index finger an ultrasound emitter was mounted. Its position was recorded by a three-dimensional real-time motion-analysis system (Zebris CMS 70 P; Isny, Tübingen, Germany). Positional information was transferred to the stimulus computer to feed back the position of

the index finger visually by the monitor-mirror device. The feedback stimulus consisted of a 0.4°-diameter gray disc that appeared to be in spatial correspondence with subjects' index finger tip as long as we kept the feedback veridical. The position of the disc was updated on-line at a frame rate of 60 Hz.

Experimental procedure

The basic task of the subjects was to carry out straight out-and-back pointing-movements with their arm. Depending on the experimental phase (see following text) the position of the pointing index finger was either fed back veridically (i.e., in spatial correspondence with the actual finger position) or, alternatively, rotated by a certain degree around the starting point of the movement. The direction of the pointing movement was not constrained except by our instructions: Subjects were asked to perform movements to a self-chosen position on the top right arc (90°) of a briefly flashed circle and afterward to return immediately to the starting point. After each of these trials subjects were asked to indicate the perceived pointing direction of the movement they had actually performed, i.e., the movement for which they claimed agency. This was done by placing a mouse-guided cursor in that direction with their left hand.

Visual feedback was always veridical in the beginning of the experiment—the "preadaptation phase." This phase constituted a total of 100 trials and four different experimental conditions (described in detail below). Different conditions were presented in randomly interleaved trials with an equal share of 25%. Visual feedback of the hand movement was always presented in only one of the four conditions, i.e., the "feedback trials." The "preadaptation phase" was followed by a "built-up phase" for adaptation. In this phase we gradually increased the spatial discrepancy (i.e., the rotation) between the actual finger position and the corresponding position of the visual cursor reflecting it. Over a sequence of 20 consecutive feedback trials the rotation angle was increased in fixed steps of 1.5° up to the final rotation of -30° [negative angles denote rotations in the clockwise direction (cl), positive angles in the counterclockwise direction (ccl)]. This gradual adaptation was introduced to limit the possibility of subjects becoming aware of the imposed rotation. Such manipulations are usually detected for angular differences of about 14 to 24° (Jeannerod 2003; Slachevsky et al. 2001). Finally, in the "postadaptation phase" feedback was constantly rotated by -30°. Feedback trials hold a share of 70%, whereas the other three conditions, identical to those presented during the preadaptation phase, each contributed to 10% of the postadaptation trials. The total number of trials during the postadaptation phase was always 110 trials.

Experimental conditions

Four experimental conditions were used to induce sensorimotor adaptation and to test for both perceptual and motor aspects of such adaptation in the pre- and postadaptation phases, respectively. The different conditions were indicated to the subjects by the color of a central spot. This color cue was always visible throughout each individual trial and meanwhile served as a fixation target (see *Eye movement control* below).

FEEDBACK TRIALS (FTs). These trials were indicated to the subject by a green fixation point. Subjects' task was simply to make a fast, continuous out-and-back pointing movement, while the position of the pointing index finger was fed back visually (Fig. 2A). In the beginning of each trial subjects were asked to place their right index finger on the center point of the board, which was defined by a tactile cue (small nail head on the board). This center point of the board corresponded to the position of the fixation target. Pointing distance was cued by briefly flashing (300 ms) a white circle (9° diameter) centered on the fixation point. Subjects were free to point on any location on the (subjective) top right arc of the circle (corresponding to a region

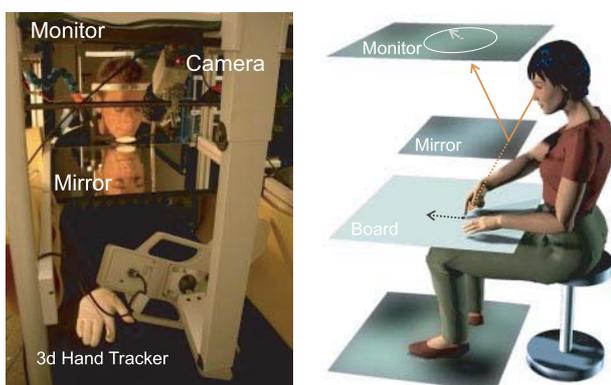


FIG. 1. Experimental apparatus. By watching the feedback monitor by a mirror (solid orange line) subjects perceived a virtual image of their index finger, which appeared as lying in the same plane as their actual finger (broken orange line). Visual feedback (solid gray arrow) was either veridical (i.e., in spatiotemporal correspondence) or, as in this example, rotated with respect to the actual movement (dotted black arrow). Subjects were asked to perform pointing movements onto the top right quarter of a briefly flashed circle (white circle).

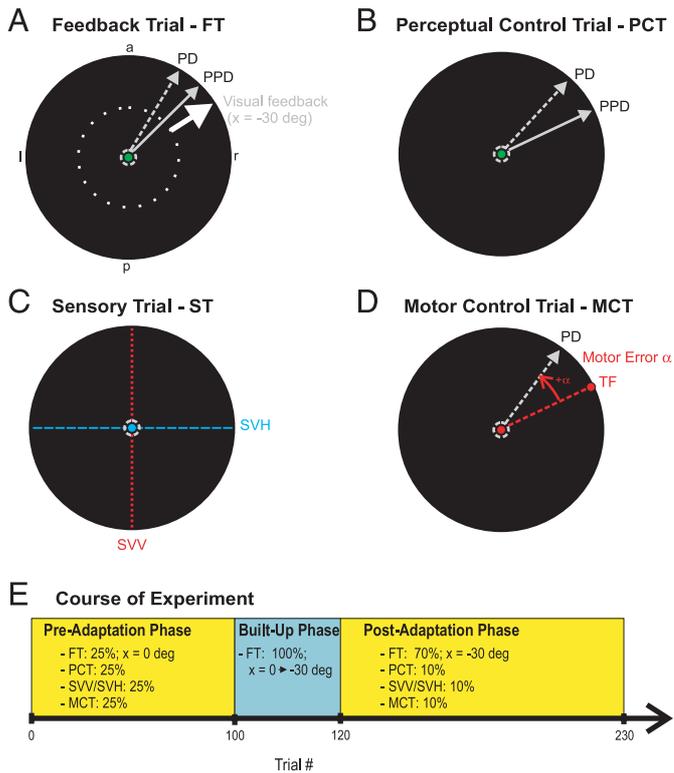


FIG. 2. Experimental conditions (A–D). **A**: feedback trials (FTs). Subjects were asked to perform a center-out pointing movement. Pointing distance of 9° was indicated by a briefly flashed white circle. There was no specific visual target that could have served as a goal for the hand movement (exemplary pointing direction [PD], dotted gray arrow). Only the second half of the movement was fed back visually (bold white arrow); visual feedback during the first half was blocked by an invisible occluder (dotted white circle, 4.5° diameter). Visual feedback was either veridical or, as in this example, rotated by a certain amount depending on the state of the experiment. Subsequently, subjects had to estimate their perceived pointing direction (PPD) by placing a cursor. Note that the PPD is depicted as a gray arrow just for illustrational purposes. Cursor itself was a gray dot of the same size as the fixation target. **B**: perceptual control trials. These trials were identical to the sensorimotor adaptation condition, except that no visual feedback was given. **C**: sensory trials. In these trials subjects did not have to perform any movement. Instead they had to indicate their subjective visual vertical (SVV, broken red line) or subjective visual horizontal (SVH, broken blue line) by placing the cursor. Color of the fixation spot, which could be red or blue, indicated whether to estimate the SVV or the SVH, respectively. Note that the broken lines are just for illustration and were not visible to the subject. **D**: motor control trials. Subjects had to make a pointing movement (PD, gray arrow) toward a given flashed target (TF, red circle). Angular difference between PD and TF is defined as the motor error α . No visual feedback was given. **E**: experimental procedure; in the preadaptation phase (trials 1–100), in which visual feedback of the movement was veridical, the 4 different conditions were presented in randomly interleaved trials with an equal share of 25%. During the following “built-up phase” of adaptation (trials 101–120) the spatial discrepancy between the actual hand movement and the corresponding visual feedback was gradually increased up to the final level of -30° . To induce adaptation, only FTs were presented. In the postadaptation phase (trials 121–230), in which visual feedback was constantly rotated by -30° , the share of FTs constituted 70% of all trials to further maintain adaptation. Additional abbreviations: a, anterior; p, posterior; l, left; r, right.

between the subjective 12 and 3 o'clock positions). Subjects were instructed to make a fast out-and-back movement, starting from and returning to the tactile cue. Movements were to be as quick and straight as possible. To further reduce the possibility of intentional on-line motor control we used different strategies. First, rapid movements were encouraged by a trial duration limit of 1,500 ms. Second, visual feedback was partly occluded by a mask of 4.5° diameter,

covering the first/second half of the outward/inward trajectory, respectively. The latter strategy also served to reduce visual exposure times and thus to rule out general, nonspecific tilt aftereffects arising from the rotated feedback (also see following text).

After having completed the pointing movement, subjects had to report their perceived pointing direction (PPD) of their outward movement by placing a mouse-controlled cursor with their left hand. The procedure required to obtain this perceptual estimate can be compared with placing a watch hand as an indicator of the PPD. Linear movements of the mouse were transferred to a circular movement path of the cursor pointer around the central fixation spot. The final position of the pointer, indicating the PPD of their own movement, was confirmed by pressing the left mouse button. Subjects were instructed not to base their estimates on visual information only because “it might be erroneous in some of the trials.” They should also rely on “internal” information about their movement. This instruction should ensure that subjects give an account of their own actions, i.e., the actions for which they claim self-agency, rather than simply give an account of the external visual manipulation.

The trajectory of each movement was recorded and stored on computer disc for off-line analysis. Figure 3 shows a typical example for a single feedback trial (FT). The black dots correspond to individual samples of hand position during the outward journey and the broken gray line represents the best linear fit of the samples. This fit was used to calculate the manual “pointing direction” (PD). The perceptual estimation of the pointing direction (PPD), indicated by a black arrow, deviates only slightly from the actually performed movement (PD).

PERCEPTUAL CONTROL TRIALS (PCTs). These trials were instructed in the same way as the feedback trials. Subjects had to carry out a fast out-and-back pointing movement, starting from the green fixation point toward any self-chosen position on the top right arc of the briefly flashed circle. However, no visual feedback was given (Fig. 2B). Subsequently, as in condition FT, the perceived pointing direction PPD had to be estimated. Thus in this condition visual feedback was missing completely and subjects had to rely solely on internal action-

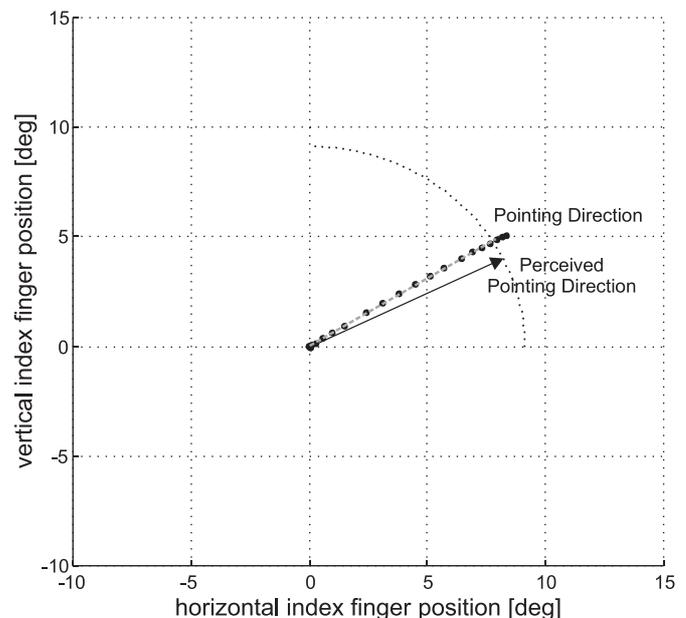


FIG. 3. Typical outward movement trace (black dots; sampling rate 60 Hz) and perceptual estimate during a “veridical feedback trial.” Actual pointing direction was calculated from the slope of the linear regression line (broken gray line; 32°). Perceptual estimate is shown by the black arrow (26°). For illustration, the supposed pointing distance, as cued by a briefly flashed white circle (9° diameter), is indicated by the dotted arc.

related information (efference copy and proprioception) when judging their own hand movement. Thus these trials specifically tested for solely internal representations of the expected visual action outcome.

SENSORY TRIALS (STs). By means of these trials we controlled for putative changes in the visual processing of spatial information, such as that found in sensory recalibration induced by prism adaptation (Girardi et al. 2004; Held and Reikosh 1963): We also considered the possibility that in the present experiments a shift of the subject's visual frame of reference, such as a tilt aftereffect (Held and Mikaelian 1964; Redding et al. 2005), might have been induced by the altered—in spite of the fact that the occluder was already greatly reduced—visual feedback in FT. Such a global adaptation of processing afferent information would lead to altered subjective estimates of the reafference as well (as shown by Held and Freedman 1963). To control for this possibility, we mapped the cardinal axes of our subjects' visual reference frame during both the preadaptation and the postadaptation phases; subjects did not have to perform any movement in these conditions. When a red fixation point was presented, subjects simply had to set the mouse-controlled cursor in a vertical position, thus indicating their subjective visual "vertical" (SVV), i.e., the anterior–posterior axis. When the fixation point was blue, subjects were asked to place the cursor in a horizontal position to estimate their subjective visual "horizontal" (SVH), i.e., the left–right axis (see Fig. 2C).

MOTOR CONTROL TRIALS (MCTs). An orange fixation dot indicated this specific condition, in which a red pointing target was flashed simultaneously with the white circle. The target flash could occur in four different positions on the top right quarter of the circle: at the twelve, one, two, or three o'clock position (i.e., 90, 60, 30, and 0°, respectively). Thus subjects were no longer free in choosing a movement direction as in the first two conditions but had to make a movement toward the red target as precisely as possible. Neither visual feedback nor any other feedback on movement accuracy was provided (see Fig. 2D). Because subjects were unable to visually control their movements, pointing critically depended on a previously acquired internal motor plan for the given context. To estimate the precision of this plan we calculated the motor error alpha as the difference between the actual pointing direction (PD) and the position of the target flash (TF). In addition, subjects were again asked to give a perceptual estimate of the direction of their pointing movement. However, this perceptual estimate was required only to keep uniformity across conditions and not analyzed any further.

Effects of sensorimotor adaptation on each of our behavioral measures [the perception of self-action 1) with and 2) without visual feedback, 3) motor performance, and the 4) SVH/SVV], obtained in the four experimental conditions [1) FT, 2) PCT, 3) MCT, and 4) ST, respectively], were defined as the mean differences between the preadaptation phase (trials 1–100) and the postadaptation phase (trials 131–230). The first 10 trials of the postadaptation phase had been discarded to guarantee that adaptation had already been accomplished. Behavioral measures were analyzed on the group level (for details refer to RESULTS). To statistically test for adaptation within each subject we performed additional *t*-tests (H_0 : no difference for pre- and postadaptation phases). The resulting *P* values were corrected for multiple comparisons within subjects.

Eye movement control

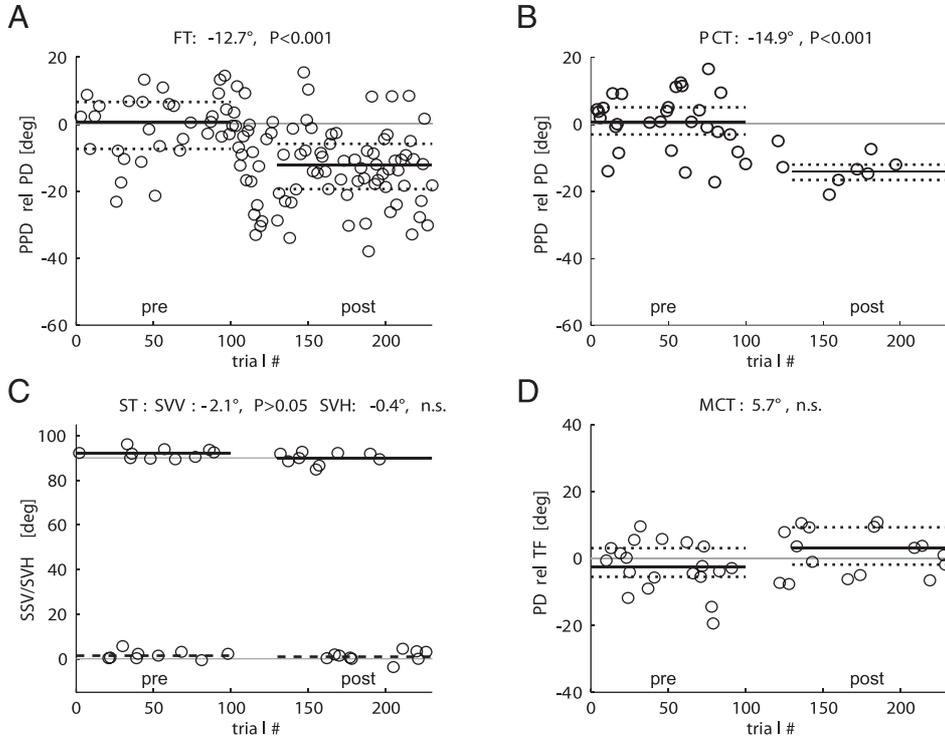
Ocular fixation was controlled on-line using a custom-made IR video-tracker. Fixation errors $>2.5^\circ$ were fed back acoustically and the trial was discarded. Thus subjects were not able to track or even precede the intended hand movement with their eyes. Such oculomotor strategies might have interfered with the control and the perception of the actual hand movement (Ariff et al. 2002; Scherberger et al. 2003; Vercher et al. 1997). Although we cannot answer this question, a methodological limitation of our experiment is able to show that

there was at least no difference in the control or the perception of hand movements when ocular fixation was controlled compared with uncontrolled, instructed fixation. Because of the need to direct the eyes downward and the upper lid covering much of the eyes in this position, vertical eye movements could not be reliably measured in about half of our subjects. As revealed by an ANOVA, all effects reported in RESULTS did not differ significantly between subjects in which fixation was controlled for ($n = 9$) and those in which it could not ($n = 11$; three-way ANOVA with the factors fixation, adaptation, and experimental condition; $P > 0.05$ for factor fixation and interactions of fixation with any of the other factors).

RESULTS

In the following we will first provide a brief, exemplary description of the results of two representative subjects before we will focus on the group of 20 subjects as a whole. In subject A the median of the difference between the performed hand movement and the perceived hand movement was about 0° in the preadaptation phase of the FT, in which veridical visual feedback was provided (see Fig. 4A). This means that the subject was able to give a very accurate perceptual estimate on his/her movement. During and shortly after the "built-up phase" of adaptation, in which visually feedback on the hand movement was gradually increased up to the final value of -30° , the perceived hand movement deviated increasingly from the actual hand movement. Already at the end of the built-up phase of adaptation (trial 120), it deviated by a difference of about -13° . This difference remained roughly constant during the whole postadaptation period and was highly significant when compared with the preadaptation period ($P < 0.001$; *t*-test). Also in the PCT, where visual feedback was absent, subject A was well able to perceptually estimate his hand movement in the preadaptation phase, with a mean deviation between the percept and the actual motor performance of only 1° (Fig. 4B; trials 1–100). Similar to his performance in the FT, subject A attained a significant difference ($P < 0.001$; *t*-test) of about -15° in the postadaptation phase (Fig. 4B), indicating that an internal prediction about the action outcome might have been updated. Alternatively, the latter adaptation could simply arise from a purely sensory adaptation process, which might nonspecifically affect the visual estimation of the PPD, rather than from a specific sensorimotor adaptation of the perception of the own hand movement. However, subject A showed neither a difference in the SVV nor in the SVH in a comparison of preadaptation and postadaptation ($P > 0.05$; *t*-test). Both measures remained at 90° (SVV) and 0° (SVH), respectively (Fig. 4C). Thus there is no evidence for any tilt aftereffect, which could have affected processing of both exafferent and reafferent information. Finally, the MCT served to monitor changes in motor performance. When plotting the difference between the position of a visual target (TF) and the direction of a pointing movement (PD) toward it (motor error alpha) as a function of trial number, in subject A there was already a bias of -4° in the preadaptation phase (Fig. 4D). This bias may indicate subject A's problem of reaching a small target without visual feedback, relying only on nonvisual, internal reference signals. In subject A, this motor error did not significantly change during adaptation ($P > 0.05$; *t*-test). Thus the subject's motor performance was hardly influenced by the FT, contrary to the perceptual estimate of his/her own movement in PCT.

Subject A



Subject B

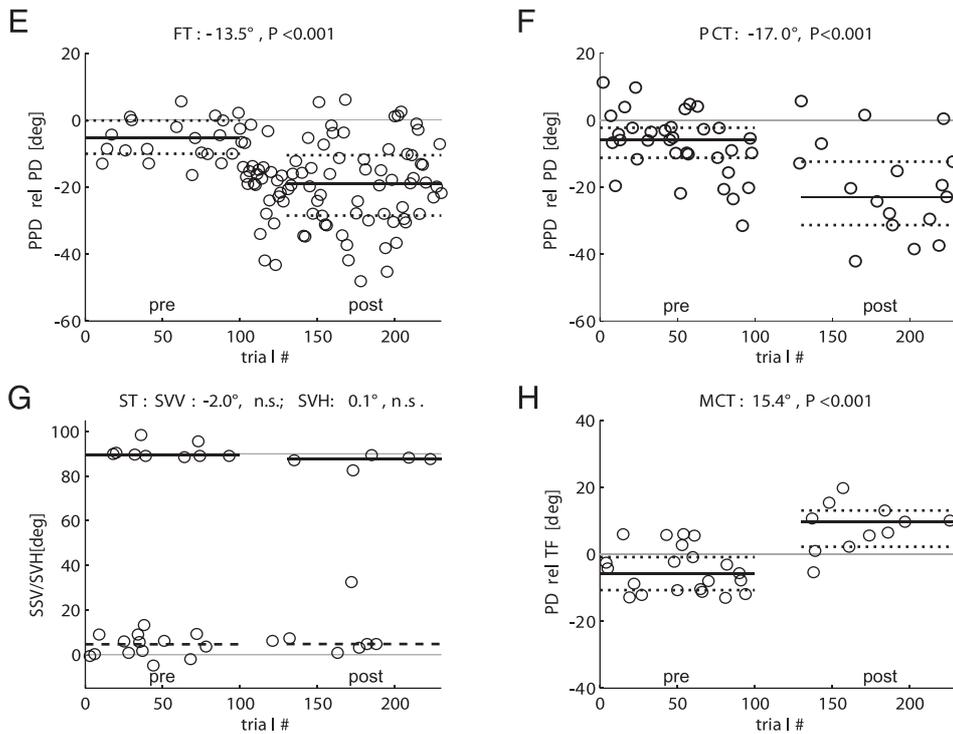


FIG. 4. Results of 2 representative subjects. For each of the 4 conditions the performance of 2 subjects (A and B) is plotted as a function of trial number. In addition, the median values (bold lines) and the quartiles (dotted lines) of the preadaptation and the postadaptation phases are shown. For FT and PCT the perceived pointing direction (PPD) is plotted relative to the actual pointing direction (PD; see A, B, and E, F). Negative angles denote shifts in clockwise direction (c). Note the very obvious effect of adaptation (-30° c) leading to more negative values during the built-up and adaptation phase. For ST the SSV and SVH are depicted (see C, G). Median values for perceived verticality (90°) and horizontality (0°) remained constant throughout the experiments. For motor control trials (MCTs) the motor error alpha is shown as the difference between the direction of the target flash (TF) and the actual pointing direction (PD). In Subject A (type: "perceptual adaptation") there was no significant change between the pre- and the postadaptation phase in these MCTs (see D). In Subject B (type: "perceptual and motor adaptation") postadaptive difference between PD and TF significantly shifted toward positive values (see H). Additional abbreviations: n.s., not significant; $P > 0.05$.

Also in subject B the mean postadaptive deviations of the percept from the actual motor performance were highly significant ($P < 0.001$; t -test) in the FT (Fig. 4E) and in the PCT (Fig. 4F), whereas the SVV and SVH remained unchanged ($P > 0.05$; t -test, Fig. 4G). Thus the changes in the perception of self-action in subject B are comparable to those in subject A. However, in subject B the motor error alpha changed significantly ($P < 0.001$; t -test) from -6° in the preadaptation phase toward 10° in the postadaptation phase (Fig. 4H). This positive shift indicates a compensatory motor adjustment of pointing movements, seemingly taking into account the altered expectation of the action outcome (PCT). Thus whereas subject A learned to attribute altered feedback only to his own agency, subject B learned to update the perception of the movement as well as the movement itself to “successfully” reach the flashed target in MCT. Interestingly, motor updating occurred even though we never provided any feedback about a potential motor error. Adaptation of subject A can be classified as behavior type “perceptual adaptation,” representing subjects adapting significantly only in FT and PCT ($P < 0.05$; t -test). On the other hand, subject B demonstrates the behavior type “perceptual adaptation and motor adaptation,” representative for subjects who adapted significantly in FT, PCT, and MCT ($P < 0.05$; t -test). Performance in these two representative subjects implies that internal predictions for perception can indeed be updated. Moreover, it suggests that the updated perception of one’s movements can trigger motor learning (subject B) although not necessarily (subject A).

Updating perception of one’s own movements

Performance across subjects was analyzed by means of a three-way ANOVA with the factors condition, adaptation, and perceived pointing direction. Significant main effects were obtained for the factors condition, adaptation, and perceived pointing direction ($P < 0.001$). Furthermore, the interaction between adaptation and condition ($P < 0.001$), the interaction between adaptation and pointing direction ($P < 0.001$), and the interaction between all three factors ($P < 0.01$) also reached the statistical threshold criteria ($P < 0.05$). In other words, the group of subjects showed significant adaptation. Adaptation thereby significantly differed for different experimental conditions and for different perceived pointing directions (30° bins). Furthermore, this directional tuning of adaptation differed between conditions. In the following we will focus on the differences between the behavioral measures obtained in these

conditions. For further characterization of the interaction between adaptation and perceived pointing direction refer to Fig. S1 in the supplementary material (the online version of this article contains supplemental data).

FEEDBACK TRIALS. The group mean of the perceptual estimate of one’s movement showed a highly significant adaptation ($P < 0.001$; t -test) of about 14° in a comparison of postadaptation with preadaptation (see Fig. 5). This effect clearly demonstrates that the relation between a given movement and its perceptual consequence can be altered: The perceptual awareness of one’s movement is not strictly linked to the movement itself (i.e., to fixed efference copies and/or proprioception), but obviously also integrates action-related visual information.

PERCEPTUAL CONTROL TRIALS. Also in the PCTs without any visual feedback subjects showed significant adaptation of their PPD relative to their PD toward the direction of prior FT feedback rotation ($P < 0.001$, t -test). Similar to the FT, the relative difference of perceived pointing (PPD) with respect to the actual movement (PD) shifted to -10° because of adaptation (see Fig. 5). This result suggests that the altered perceptual estimate is not merely an immediate result of visual feedback, which might have governed subjects’ responses in FT, but a stable (also see Fig. S3) representation that relies on internal predictions on the action outcome as informed by proprioception and/or efference copy.

SENSORY TRIALS. Neither in the SVV nor in the SVH could significant changes between the preadaptation and postadaptation phases be observed ($P > 0.05$; t -test) (see Fig. 5). Thus any additional influence of general afferent adaptation on the reafferent movement estimates can be ruled out: Perceptual and motor learning in FT, PCT, and MCT were not secondary to an altered reinterpretation of sensory signals independent from the action performed (afferent perceptual adaptation). Instead, sensorimotor learning exclusively referred to sensory signals that were linked to one’s own actions (reafferent perceptual learning).

MOTOR CONTROL TRIALS. To test for the possibility that the perceptual adaptation generalizes to motor adaptation, “motor control trials” were presented randomly interleaved. Because no visual feedback was provided, subjects were dependent on exploiting their internal motor repertoire for generating goal-directed movements. If these internal motor plans were modified by the “optimized” percept, a compensatory motor adjust-

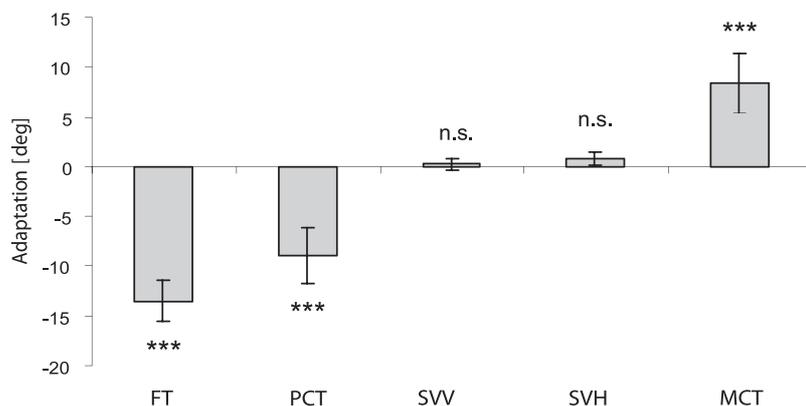


FIG. 5. Group data. Plot shows the mean difference between the preadaptive and postadaptive behavioral measures ($\pm 95\%$ confidence intervals) calculated across all individual subjects and separately for each condition (*** $P < 0.001$; n.s., not significant, $P > 0.05$).

ment opposite to the direction of the imposed visual rotation should be expected. Indeed, the motor error alpha showed a significant ($P < 0.001$; t -test) adaptation-induced increase ($+9^\circ$), which had a comparable absolute amount as the changes in perceptual judgments in PCT (-10° ; see Fig. 5).

A further analysis of the distribution of pointing directions obtained in the conditions FT and PCT showed that subjects modified their motor behavior in a direction opposite to the imposed visual feedback rotation, also in these two conditions. Updating occurred even though the pointing direction was not externally guided by a visual target but had to be chosen purely "mentally" (for further details refer to Fig. S2 in the supplemental material).

Taken together, these results show that it is indeed possible to update an internal representation of the expected visual outcome of one's own hand movements and, furthermore, that this updated internal representation is associated with compensatory motor learning.

Specificity of perceptual and motor updating?

As a next step, we asked whether motor control and sensory predictions are *congruently* updated. The mean effects (see Fig. 5), calculated across all subjects, might simply average out interindividual differences in subjects' adaptation strategies (e.g., compare Fig. 4). To test for intraindividual congruence of both types of sensorimotor adaptation (i.e., perceptual and motor updating) we performed a correlation analysis between the individual behavioral measures obtained in FT, PCT, and MCT (see Fig. 6, A–C). Adaptation in FT correlated significantly with adaptation in PCT ($P < 0.05$; Fig. 6A). This correlation suggests that during trials with altered visual feedback subjects not only altered the perception of their movements, but also used the visual feedback to update an internal prediction of the sensory consequences of their movement, on which they had to rely in trials without visual feedback. However, perceptual adaptation in FT did not correlate ($P > 0.05$) with motor adaptation in MCT (Fig. 6B). This means that the motor behavior cannot be directly explained by visual feedback learning. Finally, adaptation in PCT also did not correlate with adaptation in MCT ($P > 0.05$; Fig. 6C). Thus it seems that, although all subjects updated their internal predictions about the sensory action outcome, they did not strictly use the acquired knowledge to update their internal representations

for motor control. This was to be expected, however, if both internal representations would rely on one and the same sensorimotor underpinning and/or the same error signal.

DISCUSSION

Extensive work on learning in reaching and pointing tasks has demonstrated that humans are able to adapt *motor control* to kinematic transformations, that is, spatial visuomotor transformations (Ghahramani and Wolpert 1997; Imamizu et al. 2000), to dynamic transformations (Flanagan and Wing 1997), or to both simultaneously (Flanagan et al. 1999). However, none of these studies focused on the *perceptual awareness* of our actions during motor adaptation and, more specifically, if such perceptual awareness relies on internal predictions about the sensory action outcome that might be updated in a similar way. To investigate this hypothesis, we here present the first simultaneous investigation of sensorimotor adaptation on *both* levels, i.e., action and action perception, respectively.

Recalibration of internal predictions for perception by visual feedback

It has been suggested that our brain anticipates the sensory consequences resulting from our hand movements by use of internal predictions (Blakemore et al. 1999; Shergill et al. 2003). Perceptual awareness might be critically linked to this predictive mode of operation of the brain (Buracas 2005; Slachevsky et al. 2001). If this idea would hold true, the question remains, if and in what way the brain manages the fact that sensory consequences of one's own movement might change as a result of changing body and context conditions (such as tiredness, growth, illness, etc.). How can it attribute the altered reafference to its own actions rather than to events occurring from the outside world (exafference)? In fact, the present study provides evidence that the brain updates predictions about the visual action outcome in conditions of altered visual reafferent input by constantly recalibrating the interrelation between actions and their sensory consequences. This conclusion is drawn from the observation of a new interpretation of perceived hand motion that resulted from manipulated visual feedback on hand movements: When applying distorted visual feedback (in FT) the perceived pointing direction shifted significantly in the direction of the imposed trajectory rotation.

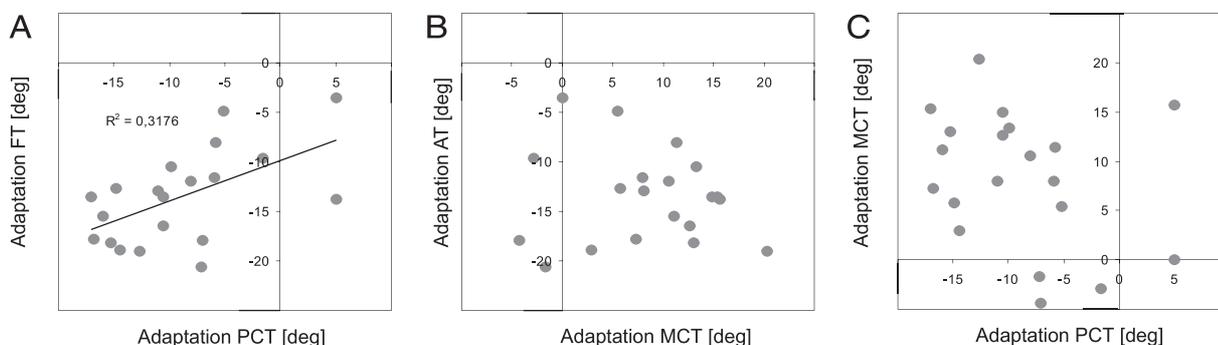


FIG. 6. Regressions between all individual adaptation measures obtained in FT, PCT, and MCT. Whereas the adaptation in the FT correlated with adaptation in the PCT (A), it did not correlate with adaptation in the MCT (B). Furthermore, adaptation in the PCT was not related to adaptation in MCT (C). Any significant correlation is indicated by plotting the respective regression line ($P < 0.05$, corrected for multiple comparisons).

This supports the important role of visual input for the brain when there is need to reconcile conflicting information from diverse external and internal sources and thus to confer stability on behavior (cf. Fink et al. 1999; Ramachandran and Rogers-Ramachandran 1996). However, although this visual input is used to *update* perception, we could show that the altered percept of one's movements *itself* is partly nonvisual in origin. The change in the perceived direction of hand motion could even be observed in trials in which no external, visual feedback was provided (PCT). Thus any modification of action perception had been caused by changes in an internal representation of the predicted sensory outcome. The correlation between the perceived pointing direction in trials with visual feedback (FT) and control trials without visual feedback (PCT) furthermore shows that the modulation of perceived hand motion direction in the FT was not merely the result of a visually guided response bias or to a short-term, immediate weight shift between visual and proprioceptive inputs within a multimodal integration process of action-related sensory information. Subjects rather develop a more general and stable (but nevertheless adjustable) representation of the sensory consequences of their actions by altering their internal predictions—they update an *internal model* (Ito 2000; Wolpert et al. 1995, 1998) for self-action perception. That this recalibration process does indeed reflect a genuine adaptation process concerning only the perception of one's movements (the reafference), but not the result of a more general afferent recalibration concerning the perception of the world, is shown by the stable axes (SVH/SVV) of the “low-level” visual reference frame.

Such an afferent recalibration for instance occurs during prism adaptation, which would affect ex- and reafferent visual information processing as well as visually guided motor behavior (Gibson and Radner 1937; Girardi et al. 2004; Held and Mikaelian 1964). Effects of prism adaptation are even larger (i.e., more complete) in case of 1) active exploration of the altered visual environment (Held and Freedman 1963; Held and Mikaelian 1964) or 2) when awareness of the visual displacement is being prevented (Redding et al. 2005). Although our study engaged both active movements and methods to prevent awareness of visual displacement, we observed no change in the cardinal axes of the visual reference frame, that is, the subjective visual vertical and horizontal (SVV and SVH). This is probably explained by the fact that feedback manipulations were confined to reafferent visual information only, whereas in the case of prism adaptation the global visual world is usually being manipulated.

In summary our results confirm a highly specific recalibration of the perception of one's own movements that does not require and/or accompany changes in the perception of the world. Furthermore, we provide evidence that the perception of self-motion does not sufficiently rely on direct sensory information, such as on visual cues as stated by the direct theory of perception (Gibson 1950), but in addition builds on internal reference signals of the movement, as postulated by the inferential theory of perception (von Helmholtz 1867; von Holst and Mittelstaedt 1950; Wertheim 1994). As previously shown for smooth pursuit eye movements (Haarmeier et al. 2001) and electroreception in weakly electric fish (Bell 1981, 2001), we demonstrate with regard to hand movements that this theory has to be extended by the assumption that the internal reference signal is not a statically fixed replica, but a highly plastic

“corollary discharge” (cf. Sperry 1950) of motor commands and/or proprioception. Because both the proprioceptive inputs and the motor commands are the same in the pre- and the postadaptation phases, it is not a change in proprioception or in the efference copy per se that accounts for the updated perception, but it must be a change in an internal representation that *relates* these internal sources of self-motion information with the expected visual action outcome.

We thus provide the first experimental evidence for a two-fold theoretical assumption of internal models, recently stated by Ito (2000): 1) An internal model for perception provides a prediction about a sensory action outcome, thus being independent from (delayed and sometimes missing) afferent feedback information (as shown by the PCT). 2) Nevertheless the internal model for perception can be recalibrated by reafferent information (as shown by the FT). Thus recent criticism against the “internal model approach,” claiming that it would presuppose a rigid interdependence between perceptual predictions and corresponding motor commands (Mechsner et al. 2001), is not only conceptually misleading but also empirically invalid.

Perceptual reinterpretations of self-action trigger motor learning

Our results do not only show that the perception of our hand-movements builds on adaptable sensory predictions. They furthermore demonstrate that optimizing these predictions can be associated with an updating of internal representations for motor control. This is surprising because our experimental paradigm required subjects to update their perceptual evaluation of their actions but not necessarily to update motor control. Whereas *internal error signals* (i.e., errors between the actual sensory feedback of the movement and the intended sensory action outcome and/or the predicted sensory outcome) were conveyed by the distorted visual feedback in FT, a *visual motor error* (i.e., an error between the sensory action outcome and the visual target) could not be detected because any visual feedback about the movement was absent in MCT. Thus there was obvious need to correct for erroneous perceptual evaluation because the sensory prediction seemed to be wrong. However, there was no need to correct for motor control. These different task requirements are resembled by our results: All subjects changed the perceptual evaluation of their actions when visual feedback was present and used this information to update their internal prediction of the sensory outcome (as can be traced from the correlated changes in PCT; see Fig. 6A). Although motor adaptation also occurred, it did not strictly correspond to a simultaneous perceptual reinterpretation of self-motion in FT and PCT, but rather represented a coarse-grained, nonspecific counteradaptation as can be concluded from the uncorrelated changes in MCT (see Fig. 6, B and C). The lack of correlation implies that motor adaptation does not build on the same error signal as perceptual adaptation. However, it leaves open the possibilities that the observed changes in motor behavior might be the direct consequence of the perceptual recalibration or, alternatively, reflect the outcome of a pure “visual motor strategy,” which compensates discrepancies between the intended sensory action outcome (by imagining a visual target goal) and the perceived visual outcome (in FT). The latter interpretation can be ruled out for the following

reasons. First, it is hard to see why such an optimization strategy should be confined to motor control but not perception; otherwise, all behavioral estimates should be correlated with each other, which was clearly not the case (see above). Second, the error signal of a "visual motor strategy" would be constant for all different (perceived) pointing directions. Despite that fact, we saw significant directional effects in both motor and perceptual adaptation (compare supplementary Fig. S1). Thus it seems rather likely that perceptual adaptation might have triggered motor learning, a notion consistent with the idea that a sensory predictor can be used to train a motor controller (Flanagan et al. 2003; Haruno et al., 2001; Wolpert and Kawato 1998). Whether the sensory predictor and the motor controller are updated *sequentially* and whether updating depends on the conscious awareness of sensorimotor discrepancies must be clarified by further work, e.g., by lesion studies showing a dissociation in updating of both mechanisms.

Internalizing agency of the perceptual consequences of one's own movement

The need for precise and continuously optimized sensory predictions becomes evident when considering the inferential character of our perception while acting within the world (cf. Haarmeier et al. 2001; von Helmholtz 1867; von Holst und Mittelstaedt 1950; Wertheim 1994). Because there is no intrinsic difference between sensory signals arising as consequences of our actions (reafference) or as results from events in the outside world (exafference), we can differentiate only between externally produced and self-produced events on the basis of the predicted sensory consequences of our own action (Blakemore et al. 1998b; Frith et al., 2000). If—within a comparative process—the actual sensory afference matches the predicted refference, we perceive the sensory event as self-produced; if they do not match, we attribute the causation of this sensory discrepancy to the environment. Elaborating on this idea, a comparison between the predicted and the actual sensory input was recently discussed as a subpersonal cognitive mechanism that underlies the subject's experience of self-agency (Campbell 2004; Farrer et al. 2003; Gallagher 2000; Georgieff and Jeannerod 1998; Haggard 2003; Lindner et al. 2005; Pacherie 2001). Thus in contrast to many classical philosophical conceptions, self-agency is not assumed to be represented as *separate* from the action, but as an *intrinsic* property of the action itself. Because the sense of self-agency displays the implicit grasp of the causal relations between the subject and the world, it can even be seen as a constitutive part of basic self-consciousness (Campbell 2004; Churchland 2002; Gallagher 2000).

Unlike many other studies exploring the sense of agency (Daprati et al. 1997; Farrer et al. 2003; Franck et al. 2001), our experiment did not test for qualitative, dichotomic agency judgments ("Was the movement you have seen caused by yourself or not?"), but for the gradual amount of afferent information for which self-agency is claimed ("Please indicate the movement *you* have performed."). If the comparator thesis for the attribution of self-agency would hold true, changes in the sense of agency of one's actions would become manifest not only on the level of conceptual, explicit agency judgments (a level influenced—and possibly confounded—by many more factors than just the comparator output; cf. Wegner et al. 2004),

but already on the level of directly perceiving one's actions. Here we show that when altered visual feedback of one's own movement was given, subjects did not completely self-attribute the new visual consequences (feedback rotation -30°), yet they gradually changed the perception of their movements (adaptation of -13 to 14° in FT), i.e., their attribution of self-agency. This partial adaptation might reflect the solution to a fundamental dilemma when interacting with the world. On the one hand, we cannot rely too much on external reafferent information for informing our sense of agency because we would become dependent on the availability and veridicality of this information. Furthermore this sense would fail when reafferent information is temporarily not available or ambiguous (as might be the cause for delusions of control in schizophrenia; Lindner et al. 2005; Synofzik et al. 2005). On the other hand, we need to rely on external reafferent information for recalibrating our sense of agency whenever the sensory consequences of our own actions change.

Because subjects also showed an altered perception of the visual consequences of their own movements when having to rely on internal predictions of the action only (adaptation of -13 to 14° in PCT), they indeed partially "internalized" the new action consequences. Thus the internalization of an altered refference is not a *pathophysiological* process, reflecting a disorder of agency such as described for schizophrenia (Daprati et al. 1997; Fournier et al. 2002; Franck et al. 2001; Frith et al. 2000; Haggard et al. 2003), but rather a daily physiological process that enables us to optimize our perception under changing context and body conditions and to make continuously accurate judgments about causation of sensory events. It also follows that the concept of agency should not be seen in the sense of a static dichotomy between self-produced and not self-produced, but as the result of a gradual (Farrer et al. 2003; Leube et al. 2003) and—as shown here—highly plastic process that allows the subject to constantly redefine the causal relations to its surroundings.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank F. Bunjes for technical and programming assistance.

GRANTS

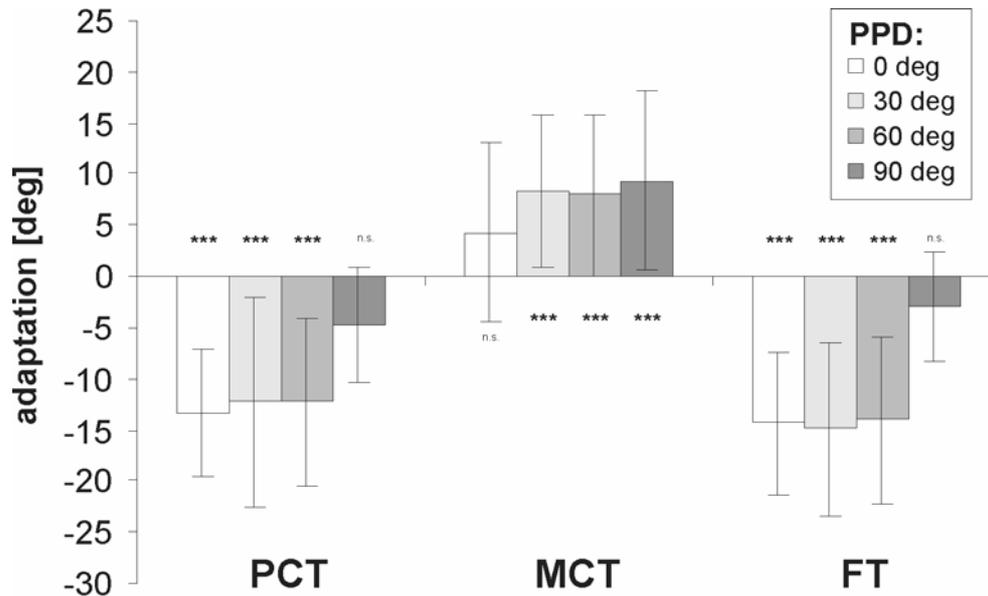
This work was supported by European Union ArteSimit and by Human Frontier Science Organisation Grant RGP-0023/2001-B.

REFERENCES

- Ariff G, Donchin O, Nanayakkara T, and Shadmehr R. A real-time state predictor in motor control: study of saccadic eye movements during unseen reaching movements. *J Neurosci* 22: 7721–7729, 2002.
- Bays PM, Wolpert DM, and Flanagan JR. Perception of the consequences of self-action is temporally tuned and event driven. *Curr Biol* 15: 1125–1128, 2005.
- Bell CC. An efference copy which is modified by reafferent input. *Science* 214: 450–453, 1981.
- Blakemore SJ, Frith CD, and Wolpert DM. Spatio-temporal prediction modulates the perception of self-produced stimuli. *J Cogn Neurosci* 11: 551–559, 1999.
- Blakemore SJ, Goodbody SJ, and Wolpert DM. Predicting the consequences of our own actions: the role of sensorimotor context estimation. *J Neurosci* 18: 7511–7518, 1998a.
- Blakemore SJ, Wolpert DM, and Frith CD. Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nat Neurosci* 1: 635–640, 1998b.
- Buracas G. Awareness as validation of prediction (Conference Abstract). ASSC 9, Pasadena, CA: Caltech, 2005.
- Campbell J. The first person, embodiment, and the certainty that one exists. *The Monist* 87: 475–488, 2004.

- Churchland PS.** Self-representation in nervous systems. *Science* 296: 308–310, 2002.
- Daprati E, Franck N, Georgieff N, Proust J, Pacherie E, Dalery J, and Jeannerod M.** Looking for the agent: an investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition* 65: 71–86, 1997.
- Farrer C, Franck N, Georgieff N, Frith CD, Decety J, and Jeannerod M.** Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 18: 324–333, 2003.
- Fink GR, Marshall JC, Halligan PW, Frith CD, Driver J, Frackowiak RS, and Dolan RJ.** The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain* 122: 497–512, 1999.
- Flanagan JR, Nakano E, Imamizu H, Osu R, Yoshioka T, and Kawato M.** Composition and decomposition of internal models in motor learning under altered kinematic and dynamic environments. *J Neurosci* 19: RC34, 1999.
- Flanagan JR, Vetter P, Johansson RS, and Wolpert DM.** Prediction precedes control in motor learning. *Curr Biol* 13: 146–150, 2003.
- Flanagan JR and Wing AM.** The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J Neurosci* 17: 1519–1528, 1997.
- Fourneret P, Franck N, Slachevsky A, and Jeannerod M.** Self-monitoring in schizophrenia revisited. *Neuroreport* 12: 1203–1208, 2001.
- Fourneret P, Paillard J, Lamarre Y, Cole J, and Jeannerod M.** Lack of conscious recognition of one's own actions in a haptically deafferented patient. *Neuroreport* 13: 541–547, 2002.
- Franck N, Farrer C, Georgieff N, Marie-Cardine M, Dalery J, d'Amato T, and Jeannerod M.** Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 454–459, 2001.
- Frith C.** *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1992.
- Frith CD, Blakemore S, and Wolpert DM.** Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 357–363, 2000.
- Gallagher S.** Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 4: 14–21, 2000.
- Georgieff N and Jeannerod M.** Beyond consciousness of external reality: a “who” system for consciousness of action and self-consciousness. *Conscious Cogn* 7: 465–477, 1998.
- Ghahramani Z and Wolpert DM.** Modular decomposition in visuomotor learning. *Nature* 386: 392–395, 1997.
- Gibson JJ.** *The Perception of the Visual World*. Boston, MA: Houghton Mifflin, 1950.
- Gibson JJ and Radner M.** Adaptation, after-effect and contrast in the perception of tilted lines: I. Quantitative studies. *J Exp Psychol* 20: 453–467, 1937.
- Girardi M, McIntosh RD, Michel C, Vallar G, and Rossetti Y.** Sensorimotor effects on central space representation: prism adaptation influences haptic and visual representations in normal subjects. *Neuropsychologia* 42: 1477–1487, 2004.
- Haarmeier T, Bunjes F, Lindner A, Berret E, and Thier P.** Optimizing visual motion perception during eye movements. *Neuron* 32: 527–535, 2001.
- Haggard P.** Conscious awareness of intention and of action. In: *Agency and Self-Awareness*, edited by Roessler J and Eilan N. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 2003, p. 111–127.
- Haggard P, Martin F, Taylor-Clarke M, Jeannerod M, and Franck N.** Awareness of action in schizophrenia. *Neuroreport* 14: 1081–1085, 2003.
- Haruno M, Wolpert DM, and Kawato M.** Mosaic model for sensorimotor learning and control. *Neural Comput* 13: 2201–2220, 2001.
- Held R.** Plasticity in sensory-motor systems. *Sci Am* 213: 84–94, 1965.
- Held R and Freedman SJ.** Plasticity in human sensorimotor control. *Science* 142: 455–462, 1963.
- Held R and Mikaelian H.** Motor-sensory feedback versus need in adaptation to rearrangement. *Percept Mot Skills* 18: 685–688, 1964.
- Held R and Reikosh J.** Motor-sensory feedback and the geometry of visual space. *Science* 141: 722–723, 1963.
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, and Kawato M.** Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403: 192–195, 2000.
- Ito M.** Neurobiology: internal model visualized. *Nature* 403: 153–154, 2000.
- Jeannerod M.** Consciousness of action and self-consciousness: a cognitive neuroscience approach. In: *Agency and Self-Awareness*, edited by Roessler J and Eilan N. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 2003, p. 128–149.
- Leube DT, Knoblich G, Erb M, Grodd W, Bartels M, and Kircher TT.** The neural correlates of perceiving one's own movements. *Neuroimage* 20: 2084–2090, 2003.
- Lindner A, Thier P, Kircher TT, Haarmeier T, and Leube DT.** Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Curr Biol* 15: 1119–1124, 2005.
- Mechner F, Kerzel D, Knoblich G, and Prinz W.** Perceptual basis of bimanual coordination. *Nature* 414: 69–73, 2001.
- Pacherie E.** Agency lost and found: a commentary on Spence. *Philos Psychiatr Psychol* 8: 173–176, 2001.
- Ramachandran VS and Rogers-Ramachandran D.** Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 263: 377–386, 1996.
- Redding GM, Rossetti Y, and Wallace B.** Applications of prism adaptation: a tutorial in theory and method. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 431–444, 2005.
- Scherberger H, Goodale MA, and Andersen RA.** Target selection for reaching and saccades share a similar behavioral reference frame in the macaque. *J Neurophysiol* 89: 1456–1466, 2003.
- Shergill SS, Bays PM, Frith CD, and Wolpert DM.** Two eyes for an eye: the neuroscience of force escalation. *Science* 301: 187, 2003.
- Slachevsky A, Pillon B, Fourneret P, Pradat-Diehl P, Jeannerod M, and Dubois B.** Preserved adjustment but impaired awareness in a sensory-motor conflict following prefrontal lesions. *J Cogn Neurosci* 13: 332–340, 2001.
- Sperry R.** Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 43: 482–489, 1950.
- Synofzik M, Schlotterbeck P, Leube DT, Thier P, and Lindner A.** When self-monitoring breaks down: the differential role of external and internal information for the perception of self-action in schizophrenia (Conference Abstract). ASSC 9, Pasadena, CA: Caltech, 2005.
- Vercher JL, Lazzari S, and Gauthier G.** Manuo-ocular coordination in target tracking. II. Comparing the model with human behavior. *Biol Cybern* 77: 267–275, 1997.
- von Helmholtz H.** *Handbuch der Physiologischen Optik*. Hamburg, Germany: Voss, 1867.
- von Holst E and Mittelstaedt H.** Das Refferenzprinzip. *Naturwissenschaften* 37: 464–476, 1950.
- Wegner DM, Sparrow B, and Winerman L.** Vicarious agency: experiencing control over the movements of others. *J Pers Soc Psychol* 86: 838–848, 2004.
- Wertheim AH.** Motion perception during self-motion: the direct versus inferential controversy revisited. *Behav Brain Sci* 17: 293–355, 1994.
- Wolpert D, Miall RC, and Kawato M.** Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 2: 338–347, 1998.
- Wolpert DM, Ghahramani Z, and Jordan MI.** An internal model for sensorimotor integration. *Science* 269: 1880–1882, 1995.
- Wolpert DM and Kawato M.** Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw* 11: 1317–1329, 1998.

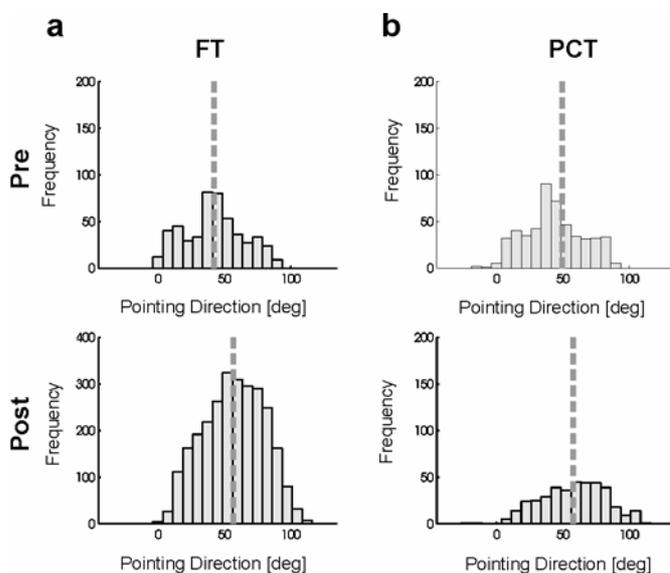
Supplemental Data



Supplemental figure S1: Direction selectivity of adaptation behavior

To further explore the character of the updating processes we asked whether the observed perceptual and motor adaptation differed for certain pointing directions within the range of pointing movements that subjects intended to perform in our experiments. As already mentioned in the results section of the manuscript, adaptation interacted significantly with perceived pointing direction ($p < 0.001$) and in addition with the kind of condition ($p < 0.01$). Direction-specificity of adaptation was analyzed by classifying trials according to the direction of perceived pointing movements (PPD) in order to guarantee a stable number of trials in each condition: note that in contrast to the PPD, the distribution of PD shifts as a consequence of motor adaptation (also refer to figure S2), leading to a relative shift of the number of samples between pre- and post-adaptation for a given spatial bin. Spatial bins were 30° wide and were centered at 0° , 30° , 60° , 90° . For each bin we tested for perceptual (FT and PCT) and motor adaptation (MCT) separately in a post-hoc analysis. Perceptual estimates in PCT and in FT adapted significantly for perceived pointing directions ranging from 0° to 60° ($p < 0.001$; t-test, Bonferroni-corrected for multiple comparisons). Motor performance in MCT adapted significantly within

the range from 30° to 90° ($p < 0.001$; t-test, Bonferroni-corrected for multiple comparisons). Two main conclusions can be drawn from these findings: First, visual discrepancies induced stronger adaptation in azimuth (0deg) than in depth (90deg), where no adaptation takes place. This suggests that proprioception dominates vision in the perception of one's hand-movements in depth. These findings are in line with the optimal integration model by van Beers and colleagues (2002) which states that hand position estimation relies more on proprioception when performing movements in depth and more on vision when performing movements in azimuth. Second, perceptual and motor adaptation occur also in those directions, where no sensory adaptation takes place (at 0deg and 90deg, cf. condition ST in Fig. 5). Thus, purely sensory adaptation cannot account for the former findings. (Abbreviations: n.s. = not significant, $p > 0.05$; *** = $p < 0.001$)

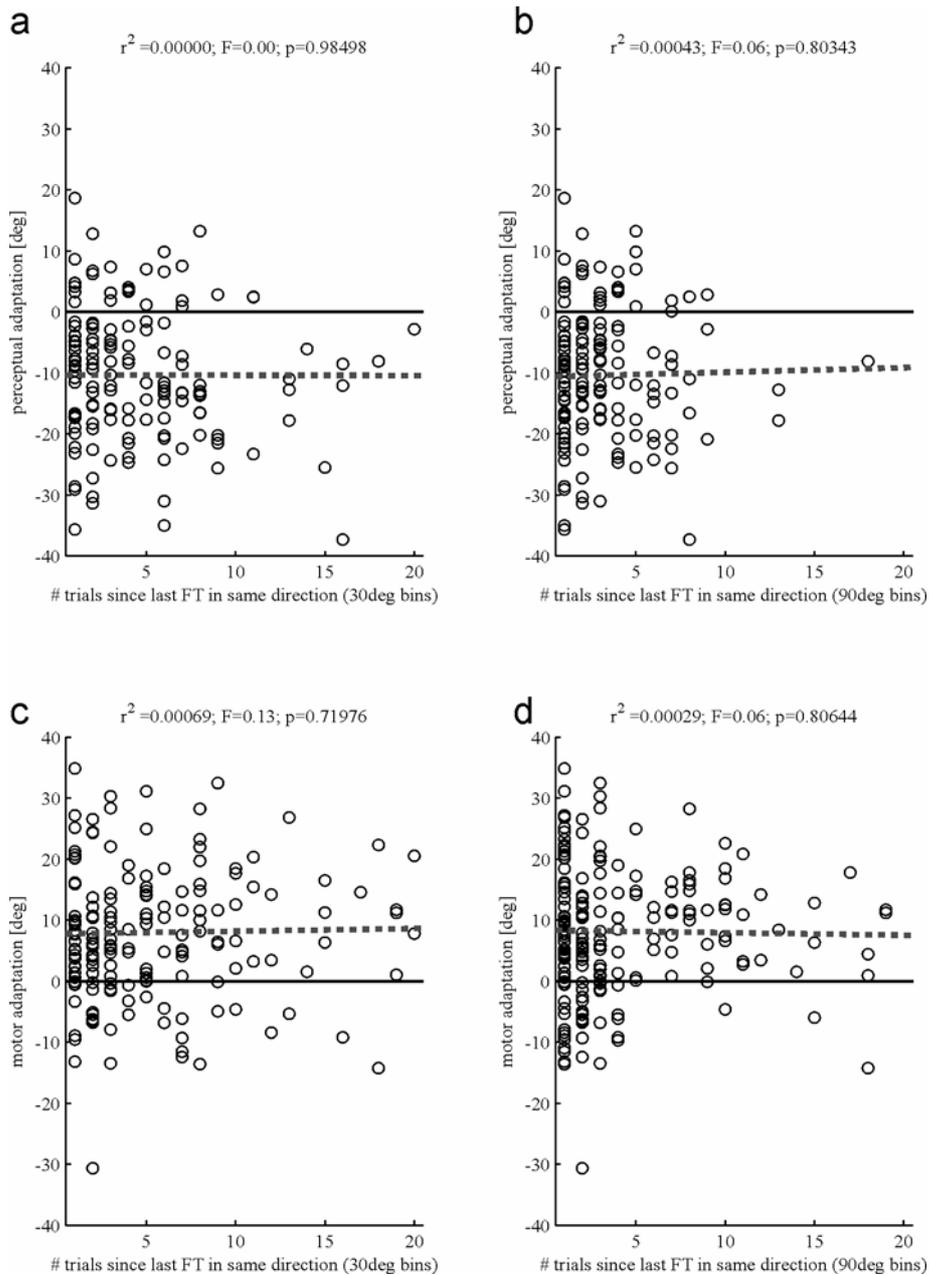


Supplemental figure S2: Perceptual adaptation is accompanied by changes in motor performance

To further characterize adaptation behavior, we asked whether there is any evidence for motor adaptation also in those conditions where no explicit motor goal was presented while only perceptual adaptation was measured, i.e. in FT

and PCT, and whether this motor adaptation would be comparable to the one observed in MCT.

The histograms of pointing directions in FT and PCT during the pre- and post-adaptation phase show that subjects – as instructed – performed accurate pointing movements towards the upper right quarter of the flashed circle, only. This accuracy was surprising, because in these conditions pointing direction was not externally guided by a visual target but had to be chosen purely “mentally”. However, subjects obviously preferred movements towards the middle part of the instructed pointing area (45deg). These bell-shaped distributions of all subjects’ pointing directions were significantly shifted between pre- and post-adaptation by +8° in the FT (a) and by +15° in the PCT (b), respectively ($p < 0.001$; compare respective median values indicated by the grey dotted lines; bin size 7.5 deg). Thus subjects modified their motor behavior in both conditions in a direction opposite to the imposed visual feedback rotation, i.e. in the same way as assessed by the motor control trials (MCT). This suggests the following: First, perceptual adaptation was accompanied by a compensatory change in motor performance. Second, MCT seem to be a valid measure of motor performance, even for movements which are purely internally guided (FT and PCT).



Supplemental figure S3: Perceptual and motor adaptation represent a stable internal recalibration

This analysis explores in more detail the temporal relationship between presentation of visual feedback and the perceptual and motor adaptation observed in our study. In particular, we were interested whether both types of adaptation indeed represent a stable internal recalibration rather than an externally-induced short-term ‘visual bias’ that decays over time (e.g. due to proprioceptive drift). To distinguish between these two possibilities, we did a regression-analysis which tested for dependencies between perceptual

adaptation or motor adaptation and the number of trials passed since the last visual feedback during pointing in one and the same direction was provided (Fig S3). Neither perceptual adaptation (a, b) nor motor adaptation (c,d) showed a decay over time but remained constant. This is indicated by the r^2 values obtained by the regression analysis which are all almost zero and thus not significant ($p>0.05$). In addition, the best linear fit to the data (black dotted line) is always horizontal, indicating a stable level of adaptation. This pattern of results can be observed irrespective of grouping the “trials of the same direction” in small, 30 deg bins (a, c) or in large, 90 deg bins (b, d). This rules out the possibility that the effect observed was just due to an inappropriate bin size. Since there is no obvious decay of adaptation despite the lack of visual feedback for a given pointing direction, we come to the following conclusions: our results reflect a stable sensorimotor recalibration of perception and action. In particular, they rule out that a short-term visual bias might explain the adaptation observed in our study.

Supplemental References

van Beers RJ, Wolpert DM, and Haggard P. When feeling is more important than seeing in sensorimotor adaptation. *Curr Biol* 12: 834-837, 2002.

3.2. Die Rolle des Kleinhirns bei der Wahrnehmung der eigenen Handbewegungen

Dieses Kapitel bezieht sich auf folgende Publikation:

Synofzik M, Lindner A, Thier P (eingereicht) Linking perception with action: The cerebellum updates expectancies about the sensory consequences of our behaviour.

3.2.1. Inhaltlicher Bezug und Zusammenfassung

Diese Studie untersucht, ob die in 3.1. dargestellten Mechanismen der Adaptation interner Wahrnehmungsmodelle möglicherweise bei Patienten mit Kleinhirnläsionen funktionell beeinträchtigt sind. Dieses würde im Umkehrschluß einen Hinweis dafür liefern, dass das Kleinhirn nicht nur bei der motorischen Kontrolle – oder spezifischer: bei der Adaptation interner motorischer Modelle (inverse Modelle und motorische Vorwärts-Modelle) – eine wichtige Rolle spielt (so wie traditioneller Weise oft angenommen, cf. Glickstein, 1993), sondern auch bei der Wahrnehmung der eigenen Bewegungen.

Wie oben bereits ausführlicher erörtert (Kapitel 2.3), knüpft diese Hypothese an erste experimentelle Arbeiten zu dieser Fragestellung an. Elektrophysiologische Experimente mit elektrischen Fischen (Bell 2001) sowie funktionell-bildgebende Humanexperimente zu visueller Wahrnehmung während Augenbewegungen (Lindner et al. 2006b) bzw. zur taktilen Wahrnehmung während Handberührungen (Blakemore et al., 1998, 2001) haben zumindest durch *Korrelationen* gezeigt, dass das Kleinhirn die sensorische Diskrepanz zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Reafferenz detektiert und zwar u.a. um die sensorische Vorhersage kontinuierlich an neue Umwelt- oder Körperbedingungen anzupassen. In der folgenden Studie wird nun erstmals ein *kausaler* Nachweis erbracht.

Zudem geht die im folgenden getestete mehrteilige Hypothese noch einen Schritt weiter. Basierend auf den Erkenntnissen des Experiments 3.1., dass adaptive interne Vorhersagen als Art „interne Rückmeldung“ die Wahrnehmung

informieren können (Substitutions-Funktion), und dass sie zudem eine Anpassung der internen Motorplanung induzieren können (Funktion der Bewegungsoptimierung), zeigt das folgende Experiment, dass Patienten mit Kleinhirnläsionen bei fehlender visueller Rückmeldung weder auf eine optimierte interne Vorhersage zurückgreifen können noch sie zu einer Anpassung der internen motorischen Planung gebrauchen können. Es wird also erstens nachgewiesen, dass neuere Theorien zur Funktionsweise des Kleinhirns, die bislang vorwiegend auf interne Modelle der *motorischen Kontrolle* bezogen wurden (Ito 2005), auch auf die *Wahrnehmung* angewandt werden können. Zweitens werden erste Hinweise dafür gegeben, dass einige der *motorischen* Defizite bei Patienten mit Kleinhirnläsionen zumindest partiell auf Defizite im *perzeptuellen* Lernen zurückgehen könnten. Die gegenwärtige Denkweise, dass experimentelle nachgewiesene motorischen Defizite bei Kleinhirnpatienten Folge eines primären Defizits in der motorischen Kontrolle sind, könnte sich also als zu einfach erweisen (Paulin 1993).

Damit verändert sich aber auch insgesamt die Sichtweise des Kleinhirns: Möglicherweise dient es nicht vorrangig der Planung und Koordination motorischer Funktionen per se, sondern primär der Erstellung und Optimierung interner Vorhersagen, welche sekundär für Wahrnehmung und Kontrolle von Eigenbewegungen gebraucht werden können.

3.2.2. Originalmanuskript

**Linking perception with action:
The cerebellum updates expectancies about the sensory consequences of
our behaviour**

Matthis Synofzik¹, Axel Lindner^{1,2}, Peter Thier¹

¹Department of Cognitive Neurology, Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Germany. ²California Institute of Technology, Division of Biology, Mail Code 216-76, 1200 E. California Blvd., Pasadena, CA 91125, USA.

Author information Correspondence and requests for materials should be addressed to A.L. (alindner@caltech.edu). The authors declare no competing financial interests. M. S. and A. L. contributed equally to this work.

Keywords Internal models; corollary discharge; efference copy.

Abstract

Our brain updates predictions about the outcome of our actions as the consequences of our actions change. This is required to optimize motor behaviour, but also to assess the causation of sensory events: by comparing sensory predictions with the sensory afference we can distinguish self- from externally-produced events. Here we show that patients with cerebellar lesions are impaired in making such a distinction.

Patients and controls were able to detect rotated visual feedback about their movements and attributed altered feedback to their own agency. However, patients failed to update their sensory predictions accordingly: patients could not provide accurate estimates of the new action consequence without visual feedback. Moreover, patients were unable to exploit sensory predictions for optimizing motor control.

Thus, the cerebellum links motor and sensory information to predict the consequences of actions not only to fine-tune movements but also to improve the attribution of self-agency to sensory events.

Main article

The traditional view of the cerebellum is as a neural machine that optimizes motor behaviour (Marr, 1969; Albus, 1971; Glickstein, 1992). This has been supported by studies showing its role in motor learning, such as the adaptation of the vestibulo-ocular reflex (Blazquez et al., 2003) or of saccades (Barash et al., 1999). In both cases an error signal derived in part from the visual system results in the alteration of a motor behaviour. Its role in implementing such changes can be conceptualized as evidence that the cerebellum is involved in the construction of internal models of movements (Miall et al., 1993; Wolpert et al., 1998a; Ito, 2005). Currently, internal models are primarily discussed within the context of motor control and motor impairments in case of cerebellar disease. Recent evidence has demonstrated, however, that internal models may also contribute to a specific *perceptual* faculty, namely the perceptual assessment of the sensory consequences of actions (Synofzik et al., 2006). In fact, recent imaging experiments in humans and single cell recordings from the

cerebellum-like structure of electric fish have lent support to this notion by identifying neural activity that correlated with predictions of the sensory consequences of motor acts (Blakemore et al., 2001; Liu et al., 2003) and, moreover, that the cerebellar correlate of these internal model predictions seems to be adaptable (Bell, 2001; Lindner et al., 2006). However, it remains an open question, (1.) whether the cerebellum just exhibits *correlated* activity or is *causally* involved in the processing of sensory predictions and (2.) whether it *generates* or *optimizes* sensory predictions (i.e. internal models for perception). Finally, if the cerebellum would optimize sensory predictions, would there be a transfer of learning from the perceptual to the motor level?

To address these questions we compared a group of cerebellar patients and a group of matched controls using a novel experimental approach to simultaneously probe for causal influences of sensory predictions on action, action perception and their plasticity. Our results demonstrate that cerebellar patients have adequately preserved sensory predictions for well-trained behaviour, learned on the long run. However, patients are impaired in forming new sensory predictions about new visual consequences of their motor behaviour and in recruiting these updated predictions for the optimization of motor performance.

Results

We studied a group of patients with lesions in the cerebellum and a group of age-matched controls in a series of two experiments: The first experiment tested whether the two groups (controls: n=14; patients: n=14) could predict the visual consequences of their own behaviour equally well. The second experiment tested whether under conditions of altered visual feedback they (controls: n=12; patients: n=12) were equally able to update their sensory predictions about their actions and to optimize their motor behaviour. In both experiments subjects were required to perform pointing movements in a virtual reality setup in complete darkness. This setup allowed us to provide visual feedback about the position of the index finger in real-time that was either accurate, altered or lacking (Fig. 1a).

Experiment 1: accuracy of internal predictions about self-action

Subjects carried out straight centre-out pointing-movements in the table plane with their right index finger (Fig. 1b). Pointing distance was indicated by a briefly flashed circle (300ms), which was centred on the starting position of the hand (9° radius). There was no visual target or goal for the hand movement. Rather, subjects were free to choose any position on the upper right segment of the circle as a goal for their reaches. The position of the index finger was fed back throughout each trial. It was rotated by varying degrees around the starting direction of the movement in either a clockwise or a counter-clockwise direction. After having completed their pointing movement, subjects had to report the direction of the perceived rotation of the visual feedback (clockwise vs. counterclockwise rotation) with respect to their actual movement in a two-alternative forced choice manner. They reported their respective decision by pressing one of two buttons with the left index finger (=clockwise) or the left middle finger (=counterclockwise). The amount of rotation of the visual feedback in individual trials was determined by 3 randomly interleaved staircase procedures (PEST; (Lieberman and Pentland, 1982)). Two of these procedures estimated the detection thresholds (75% hits) for perceived clockwise and counterclockwise feedback manipulations, respectively. These detection thresholds reflected by how much the visual feedback must differ from the actual pointing movement to be detected as “deviant” with a likelihood of 75%. The “just noticeable difference” (JND) of feedback deviation was calculated by the difference between these two detection thresholds divided by two. The third staircase procedure was used to titrate the point of subjective equivalence between the perceived movement and the visual feedback. At the point of subjective equivalence subjects responded at chance level when asked to decide between clockwise and counterclockwise deviations (Supplementary Fig. S2). Since any decision in this first experiment critically depended on a comparison of the *actual* visual feedback with the *predicted* visual outcome of our actions, both – the point of subjective equivalence and the just noticeable

difference – can be considered an indirect measure of the accuracy of these sensory predictions.

Both groups showed a slightly negative point of subjective equivalence indicating a systematic bias in the perception of one's actions towards the side of the effector. More importantly, between both groups there was no difference in the point of subjective equivalence (see Fig. 1c; controls: -16.5° , patients: -12° ; n.s. [not significant], t-test) or in the just noticeable difference (see Fig. 1d; controls: 11.8° ; patients: 13.3° ; n.s.). This demonstrates that (i.) both groups could match external (i.e. visual cues) and internal action-related information (i.e. predictions based on efference copy and/or proprioception), and that (ii.) both groups were able to detect angular distortions of visual feedback rotations of their hand movements equally well. Finally, also, the variability of the two perceptual estimates was identical in the two groups (point of subjective equivalence: n.s., $F=0.74$; just noticeable difference: n.s., F-test). In summary, the observations from experiment 1 indicate that the patients were neither impaired in generating sensory predictions in the first place nor incapacitated by other perceptual deficiencies (e.g. secondary to potentially prevailing oculomotor deficits (Haarmeier and Thier, 1999)).

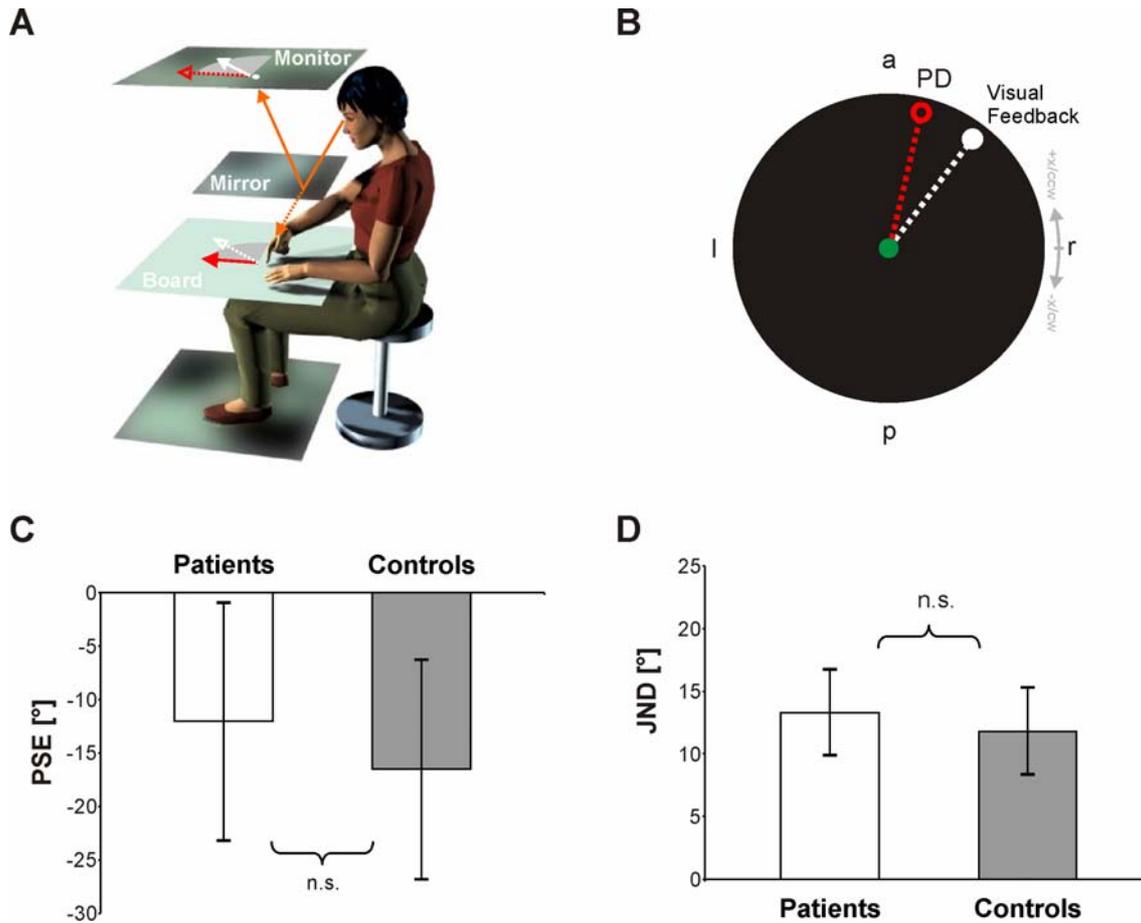


Figure 1: Accuracy of sensory predictions.

a, Experimental setup. Subjects viewed the virtual image of their finger on the feedback monitor via a mirror (solid orange line). The virtual image appeared as lying in the same plane as their actual finger (red solid arrow: actual movement vector; white solid arrow: rotated visual feedback). **b, Paradigm of experiment 1.** Visual feedback (white disc) about pointing (red circle) was either rotated in a counter-clockwise (ccw) or – as in this example – in a clockwise direction (cw). Dotted lines indicate the movement trajectory and the respective feedback. PD denotes the actual pointing direction. **c & d, Group results.** There was no significant difference between groups with respect to the point of subjective equivalence (PSE) (c) and the just noticeable difference (JND) (d), indicating a preserved ability of patients to use already established sensory predictions. Bars depict means calculated across subjects (+/- 95% confidence intervals, uncorrected). For further explanation please refer to the main text.

Experiment 2: plasticity of internal predictions

In experiment 2 we asked whether subjects were able to perceptually adapt to altered sensory consequences of their own pointing movements by recalibrating sensory predictions. Moreover, we tested whether they exploit the new sensory consequences in order to optimize motor performance. As in experiment 1 the

basic task of the subjects was to carry out centre-out pointing-movements with their right hand. After each movement they had to give a perceptual estimate about their perceived pointing direction by placing a mouse-guided cursor with their left hand. Trials of three different experimental conditions were presented in a randomly interleaved manner. (i) During ‘feedback trials’ (FTs) subjects received visual feedback of their hand movements, which induced and maintained perceptual adaptation. It allowed us to compare subjects’ *perception of self-action* – indicated by their perceived pointing direction (PPD) - with their *actual motor behavior* – indicated by their actual pointing direction (PD) - while both external visual cues (i.e. visual feedback) and predictions (mediated by efference copy and/or proprioception) about the visual action consequences were present (see Fig 2a). However, in contrast to experiment 1, visual feedback was partially blocked by an invisible black mask of 4.5° diameter which obscured the first half of the trajectory (indicated by the white dotted circle in Fig. 2a). Since this strategy diminished subjects’ exposure to visual feedback, it reduced the possibility of on-line corrections of the movement and pure sensory adaptation effects arising from rotated feedback as e.g. in the case of prism adaptation (for a detailed discussion refer to (Synofzik et al., 2006)). During the pre-adaptation phase (trials 1-100) this “terminal” feedback was veridical in order to get a baseline estimate of the PPD. In the ‘adaptation built-up phase’ (trials 101-105), we gradually increased the feedback rotation angle in steps of -6° (cw) over a sequence of 5 consecutive trials. Following this build-up, rotation was kept constant at -30° (cw) in the post-adaptation phase (trials 106-230), allowing us to induce and maintain modifications of the PPD due to the altered visual feedback. Two types of probe trials (each 33% in the ‘pre-adaptation phase’ and 20% in the ‘post-adaptation phase’) were randomly interleaved with the Feedback Trials in order to test for recalibration of the internal sensory prediction (‘perceptual probe trials’, PPT) and to test for changes in motor control (‘motor probe trials’, MPT). (ii) The ‘perceptual probe trials’ (PPTs) were like the adaptation feedback trials (FT) except that no visual feedback was provided at all, i.e. any visual information about the performed action was missing (see Fig. 2b). This condition allowed us to detect whether

the new visual feedback in the Feedback Trials was indeed used to update internal sensory predictions about hand movement direction, since, in the absence of visual feedback, the perceived pointing direction depended only on these *internal* predictions. (iii) During 'motor probe trials' (MPT) subjects were asked to make a centre-out pointing movement towards an actual visual target that was briefly flashed randomly at one of four positions in the upper right quadrant of the flashed circle (at 90deg, 60deg, 30deg or 0deg). Since again no visual feedback was given, motor performance depended completely on internal guidance (see Fig. 2c). Thus, this condition allowed us to test whether subjects would *internally* adjust motor control to the new sensory action consequences (presented in the Feedback Trials).

When visual feedback was constantly altered in the post-adaptation phase of the Feedback Trials, both groups (for results of two exemplary individual subjects see Supplementary Fig. S3) showed a significant shift of their PPD as compared to the pre-adaptation phase (see Fig. 2d, condition FT; controls: -15.3°; patients: -14.9°; each $p < 0.001$, t-test; no group difference, n.s., t-test). This demonstrates that the perceptual awareness of one's own movement is not a pure reflection of the movement, but a highly plastic construction reconciling internal and external action-related information, which is strongly influenced by action-related visual information (Synofzik et al., 2006). Because there was no statistically significant difference in the perceptual shift between both groups, these results show that both groups were equally able to draw on visual feedback to adjust the perception of self-action.

However, when visual information was absent (Perceptual Probe Trials) both groups still adapted (see Fig. 2d; condition PPT, patients: -5.8°; $p < 0.01$, t-test; controls: -12.5°; $p < 0.001$, t-test), but the change of the perceived pointing direction was significantly smaller in patients as compared to controls ($p < 0.01$, t-test). In the control group the perceptual changes in Feedback Trials and in Perceptual Probe Trials were statistically indistinguishable (n.s., paired t-test), thus demonstrating that the altered perceptual estimate of their hand movements built on an internal representation of the expected visual action consequences, which got recalibrated by the new visual feedback (Synofzik et

al., 2006). In contrast, patients adapted their perception significantly less in Perceptual Probe Trials as compared to Feedback Trials ($p < 0.001$, paired t-test) – a perceptual deficit which reveals the insufficiency of their sensory predictions, here required in their function as “internal feedback signals” (Ito, 2005) to capture the new sensory consequences of their actions. Note that this deficit is functionally distinct from the ones previously reported in prism-adaptation studies (Martin et al., 1996; Pisella et al., 2005): in these tasks the perception of the whole visual world changes while our paradigm specifically alters subjects’ perception of self-action within an otherwise subjectively stable environment (see (Synofzik et al., 2006) for more extensive discussion).

The Feedback Trials required subjects to develop a coherent percept of self-action despite conflicting internal and external information about the movement, but did not require subjects to also adapt their motor performance. However, subjects exhibited a compensatory motor-adjustment in Motor Probe Trials despite the lack of visual feedback, showing that they had modified motor control based on the altered internal expectancies about the action-outcome. Specifically, in the control group the difference between actual pointing direction and the position of the target flash (movement-target difference, i.e. the motor error “alpha”) showed a significant ($p < 0.001$, t-test), adaptation-induced increase ($+8.9^\circ$), comparable in size but opposite in direction to the changes in perceptual judgments in the Perceptual Probe Trials (-12.5° ; see Fig. 2d). The patient group, however, did not show a significant motor adjustment (n.s., t-test) and the amount of change was significantly smaller than in controls (3.5° vs. 8.9° ; $p < 0.05$, t-test). These findings reveal the failure of patients to modify motor control by using altered internal expectancies about the action-outcome.

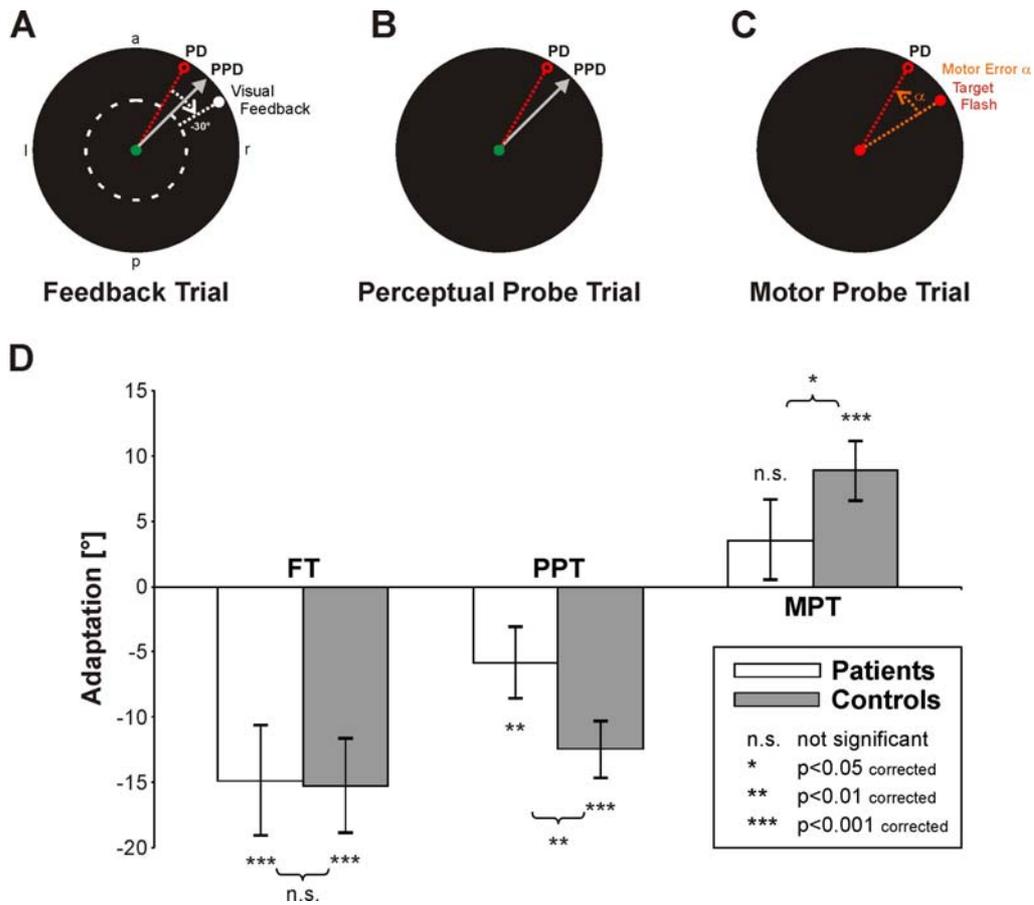


Figure 2: Re-calibration of sensory predictions.

a, b & c, Paradigms of experiment 2. Subjects performed centre-out pointing movements (exemplary pointing direction PD, dotted red line) and afterwards indicated their perceived pointing direction (PPD, solid grey arrow). **(a)** In 'feedback trials' (FT) subjects received first veridical, then spatially rotated visual feedback (white dotted line) of the second half of their hand movement. **(b)** In 'perceptual probe trials' (PPT) they received no visual feedback at all. **(c)** In 'motor probe trials' (MPT) an explicit target (red circle) was flashed and subjects had to make a pointing movement towards the remembered flash location (PD, grey arrow) while no visual feedback was present. **d, Group results.** Both groups, patients and controls showed a comparable, highly significant adaptation of their perceived pointing direction as long as visual feedback was present (FT). However, in the absence of visual feedback this adaptation of the perceived pointing direction was significantly smaller in patients than in controls (PPT) and, moreover, patients showed a significantly reduced compensatory motor-adjustment (MPT; conventions as in Fig. 1).

Lateralization of the learning processes

The perceptual learning process observed in this study is a function of cerebellar domains ipsilateral to the effector. In two patients with unilateral cerebellar lesions, when performing movements with their *contralesional* hand,

both patients adapted significantly in Feedback Trials and in Perceptual Probe Trials (see Fig. 3 A & B, FT and PPT; each $p < 0.001$, t- test), and one patient (patient #14) also adapted in Motor Probe Trials (see Fig. 3B, MPT; $p < 0.001$). With their *ipsilesional* hand, however, both patients adapted only in Feedback Trials (see Fig. 3 A&B, PPT; $p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively), but not in Perceptual Probe Trials or in Motor Probe Trials (n.s.). Note that this ipsilesional deficit could not be an artefact of using the non-preferred hand as both patients were right-handed, whereas the lesions were on opposite sides in the two patients. These performance differences between ipsi- and contra-lesional side in patients with unilateral brain damage resemble the group differences found between patients and healthy controls: whereas for the contralesional hand, sensory predictions were recalibrated (Perceptual Probe Trials) and motor control was optimized by the new visual action-consequences (Motor Probe Trials), neither was adjusted for the ipsilesional side - despite changes in the perception of their hand movement when external feedback was available (Feedback Trials). Because these patients, when tested with their contralesional hand, resembled the control subjects, these results also rule out that any unspecific effects of cerebellar disease (e.g. perceptual impairments, oculomotor deficits, hospitalization, etc.) might explain our findings.

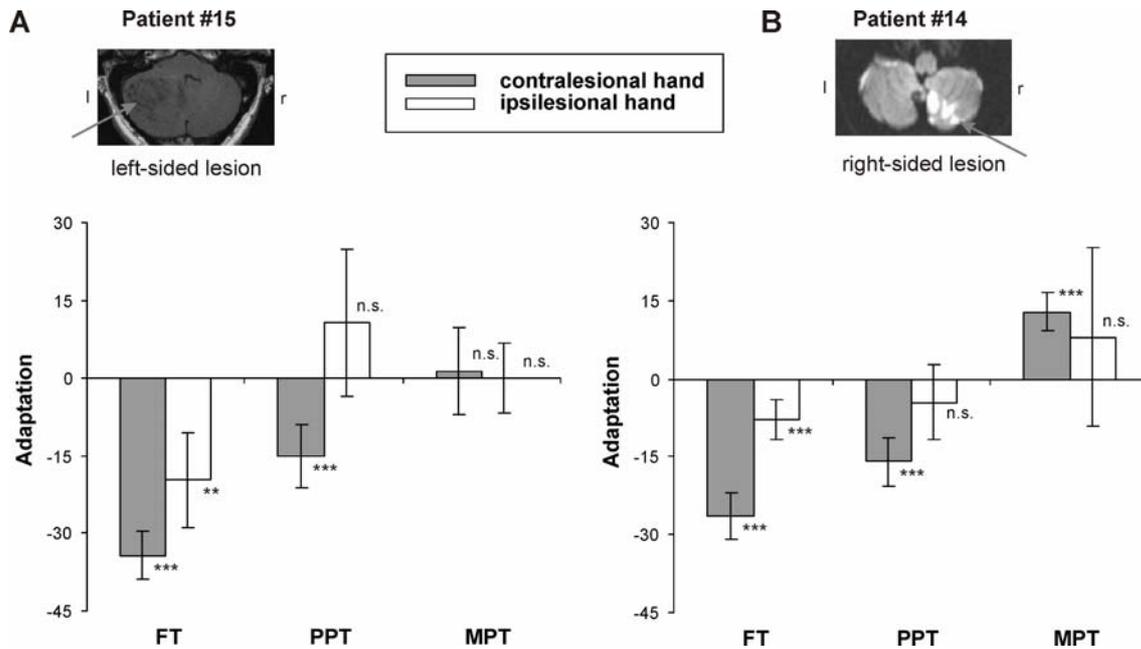


Figure 3: Perceptual and motor learning in the ipsilateral cerebellum.

Two patients with unilateral lesions (**A & B**) were tested with their contralesional (grey bars) as well as their ipsilesional hand (white bars). When performing hand movements with their contralesional hand, both patients adapted significantly in FT and PPT and one patient also in MPT. With their ipsilesional hand, both patients adapted only in FT, but not in PPT or MPT. Each bar depicts the mean difference (\pm 95% confidence interval, uncorrected) between the respective preadaptative and postadaptative behavioral measure - PPD relative to PD for conditions FT and PPT, PD relative to TF for condition MPT.

Discussion

Our results extend the classical view of the cerebellum as a site of motor learning by showing that it likewise is a major site of perceptual learning. More specifically, they suggest that the cerebellum is responsible for rapidly recalibrating internal predictions about visual action consequences in order to inform the perception of self-action: while patients have adequately preserved internal sensory predictions for familiar actions that do not need to be updated (exp. 1), they fail to recalibrate internal sensory predictions in order to account for altered visual action-consequences (exp. 2, Perceptual Probe Trials). Thus, in contrast to the control group, patients were not able to internalize the new visual consequences of their own pointing movements and to attribute these altered consequences to their own agency.

Cerebellar short-term learning processes for both action and perception

The finding that cerebellar patients are able to predict the familiar visual consequences of well-learned tasks (exp. 1) rules out the possibility that unspecific sensory deficits or motor deficits could account for our results. More importantly, this result resembles similar findings in the motor domain: it was shown that patients (and lesioned monkeys) exhibit adequate motor behaviour in well-trained tasks (Diedrichsen et al., 2005) while showing specific deficits in tasks requiring the adaptation of a motor behaviour on a short time scale (Barash et al., 1999; Diedrichsen et al., 2005; Tseng et al., 2007). Based on these observations it was postulated that the cerebellum specifically contributes to fast motor learning processes (Barash et al., 1999; Tseng et al., 2007) and – as shown here - the same principle might apply for sensory predictions subserving the perception of one's own actions.

A uniform contribution of the cerebellum to perception and action

Our findings may not only help to specify the ideas about cerebellar contributions to perceptual and cognitive functions (Gao et al., 1996; Bower and Parsons, 2003; Schmahmann, 2004), but also support an uniform theory of cerebellar contribution to both perception and action: the cerebellum integrates motor and sensory information in order to predict the consequences of one's own behaviour - not only to fine-tune movement (e.g. (Barash et al., 1999; Imamizu et al., 2000; Diedrichsen et al., 2005)), but also to inform the perception of self-action (Miall et al., 1993; Wolpert et al., 1998a; Ito, 2005). This is achieved by exploiting the difference between a predicted state and an actual state estimate, which results in a prediction error. The cerebellum acts to reduce this error signal by recalibrating the internal prediction on a short time scale, thereby forming a “new” or “updated” internal model of the consequences of our behaviour (Wolpert et al., 1998a; Imamizu et al., 2000; Ito, 2005) while the long term representation of internal models is most likely realized elsewhere (Wolpert et al., 1998b; Lindner et al., 2006).

Internal model predictions may serve as “feedback signals” for action (Ito, 2005) and action *perception*. Hence, they allow precise perceptual estimates and behavioural performance even in situations with delayed or missing sensory feedback. If internal model predictions were not optimized accordingly, both perception and action would no longer be accurate in such situations. In fact, our patients were only able to provide accurate perceptual estimates as long as visual feedback was available (see exp. 2, Feedback Trials), but failed to do so whenever sensory feedback was missing and they thus had to rely on on updated internal predictions about the expected sensory consequences of their actions (see exp.2, Perceptual Probe Trials).

Deficits in updating sensory predictions could be responsible for deficits in updating motor control

The ability of controls to recalibrate motor control in the absence of any “visual motor error” has been reported by us before and seems to be dependent on the recalibration of sensory predictions (see (Synofzik et al., 2006) for further details). The fact that patients with cerebellar lesions were not able to update motor control in the absence of such corrective visual feedback (see experiment 2, Motor Probe Trials) implies a deficit of the same principle mechanism: patients are impaired in optimizing motor control *because* of the lack of updated internal sensory predictions. This hypothesis is in good agreement with recent studies demonstrating that a sensory predictor can be used to train a motor controller (Haruno et al., 2001; Flanagan et al., 2003) and that, accordingly, a cerebellar prediction of the visual consequences of one’s arm movement might be used to guide motor planning (Liu et al., 2003). (Supplementary Fig. S3). However, since our experiment could not address this hypothesis directly, it will remain a challenge for future studies to further clarify putative interactions of cerebellar short-term learning for action and self-action perception.

Methods

1. Subjects

The patient group consisted of fourteen patients (10 men, 4 women, average age 52 yrs). They either suffered from global cerebellar degeneration with no clinical, MRT- or electrophysiological evidence for extra-cerebellar manifestations of the disease (two individuals with SCA 6; six individuals with isolated cerebellar degeneration of unknown origin, all of them genetically negative for SCA 1, 2, 3, 6, 7 or 17) or from circumscribed cerebellar lesions due to stroke or tumours (six stroke patients studied 2-5 days after stroke manifestation). None of the patients was suffering from a variant of multiple system atrophy or from SCA other than SCA 6. All subjects were right-handed. In case of unilateral damage, we considered only patients with lesions ipsilateral to their preferred hand for the group comparisons. Two patients (HELO and EDBR) did not participate in the second experiment. To test for lateralization of the observed effects within subjects, one patient with a lesion of the right cerebellum (# 14, ANNO, right handed, female, 44 years) was additionally tested with her contralesional left hand. Furthermore, another patient (#15, SILO; right-handed, female, 33 years) with a unilateral cerebellar lesion on the opposite, left side was specifically recruited for this within-subject comparison of lateralization. Table 1 of the supplementary information summarizes the relevant information about all patients (gender, age, etiology of the disease, location of the lesion, ataxia severity) and it also indicates the experiments in which each patient had participated.

Fourteen control subjects, matched for age and handedness, participated in the first experiment (6 men, 8 women, average age = 52 yrs). Two control subjects, matched with the two patients that did not participate in the second experiment, were studied in experiment 1, only. The large majority of control subjects (N=12) were in-patients and suffering from lumbar radiculopathies without any affection of supra-lumbar structures and without medication affecting the CNS. By using lumbar radiculopathy patients as controls we tried to account for unspecific effects (e.g. hospitalization, general disease experience) that might have affected the required perceptual evaluations. The remaining two control subjects were two healthy individuals. All subjects had normal or corrected-to-

normal visual acuity and gave their informed consent according to the declaration of Helsinki.

2. Experimental setup

Subjects were seated in front of a large horizontal board with their heads stabilized in a head and chin rest. They looked down onto a rectangular mirror, placed horizontally halfway between the board and a computer screen, which was fixed above the mirror. Subjects always viewed the stimulus screen via the mirror. For geometrical reasons this screen appeared as lying in the plane of the tabletop (see Fig. 1a). Both hands of the subjects were placed on the board, below the mirror, and thus were invisible to them. Furthermore, orientation clues from the surrounding were prevented by carrying out our experiments in complete darkness. On the top of the subjects' right index finger an ultrasound emitter was mounted. Its position was recorded by a 3D real time motion tracking system (Zebris CMS 70 P; Isny, Tübingen; Germany). Positional information was transferred to the stimulus computer in order to feed back the position of the index finger visually via the monitor-mirror-device. The feedback stimulus consisted of a 0.4°-diameter grey disc which appeared to be in spatial correspondence with subjects' index finger tip as long as we kept the feedback veridical. The position of the disc was updated on-line at a frame rate of 60 Hz.

In all experiments subjects had to perform centre-out-and-back pointing movements with their right index finger. Rapid movements were encouraged by a short trial duration limit of 1500 ms. Subjects were instructed to perform the movements as quickly and straight as possible. In the beginning of each trial subjects had to place their right index finger on the centre of the board, which was defined by a tactile cue, namely a small nail head. This centre location always corresponded to the position of the fixation target.

All experiments were approved by the ethics committee of the University of Tübingen.

3. Data analysis Experiment 1

“Point of subjective equivalence” and “just noticeable difference” were compared on the group-level. We tested for differences in these measures between patients and controls by employing multiple t-tests (H_0 : No difference between groups; two-tailed tests). Resulting p-values were always corrected for multiple comparisons according to the Bonferroni procedure.

4. Data Analysis Experiment 2

The trajectory of each movement was recorded and stored on computer disc for off-line analysis. The manual pointing direction (*PD*) was defined as the slope of a linear regression calculated across the 2D x- and y- finger position samples that were acquired during the outward journey of the hand (see [16] for details). To estimate the precision of pointing we also calculated the motor error “alpha” as the difference between the angle of the actual pointing direction (*PD*) and the angle at which the target flash in Motor Probe Trials had occurred.

A subjective visual estimate of subjects’ centre-out movement direction – the perceived pointing direction (*PPD*) - was acquired after each trial. This was accomplished by moving a mouse-guided cursor relative to the fixation spot with the *left* hand into a position that corresponded to their *PPD*. This procedure can be compared with placing an imaginary watch hand as an indicator of the *PPD*: Linear movements of the mouse were transferred to a circular movement path of the cursor pointer around the fixation spot on a white circle (3° diameter). The final position of the pointer - indicating the *PPD* - was confirmed by pressing the left mouse button.

Effects of adaptation on the motor error alpha (in Motor Probe Trials) and on the *PPD* (in Feedback Trials and Perceptual Probe Trials) were studied by comparing the mean differences between the pre- (trial 1 – trial 100) and the post-adaptation phase (trial 106 – trial 230). The first 25 trials of the post-adaptation phase were discarded in order to guarantee that adaptation had already been accomplished. As in experiment 1, behavioural measures were compared on the group-level. In order to statistically test for adaptation within each subject we performed additional t-tests (H_0 : no difference for pre- and

post-adaptation phase; two-tailed tests). All resulting p-values were Bonferroni-corrected for multiple comparisons within subjects.

References

- Albus JC (1971) A theory of cerebellar function. *Math Biosci* 10:25-61.
- Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P (1999) Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci* 19:10931-10939.
- Bell CC (2001) Memory-based expectations in electrosensory systems. *Curr Opin Neurobiol* 11:481-487.
- Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM (2001) The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action. *Neuroreport* 12:1879-1884.
- Blazquez PM, Hirata Y, Heiney SA, Green AM, Highstein SM (2003) Cerebellar signatures of vestibulo-ocular reflex motor learning. *J Neurosci* 23:9742-9751.
- Bower JM, Parsons LM (2003) Rethinking the "lesser brain". *Sci Am* 289:50-57.
- Diedrichsen J, Verstynen T, Lehman SL, Ivry RB (2005) Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements. *J Neurophysiol* 93:801-812.
- Flanagan JR, Vetter P, Johansson RS, Wolpert DM (2003) Prediction precedes control in motor learning. *Curr Biol* 13:146-150.
- Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT (1996) Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272:545-547.
- Glickstein M (1992) The cerebellum and motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 2:802-806.
- Haarmeier T, Thier P (1999) Impaired analysis of moving objects due to deficient smooth pursuit eye movements. *Brain* 122 (Pt 8):1495-1505.
- Haruno M, Wolpert DM, Kawato M (2001) Mosaic model for sensorimotor learning and control. *Neural Comput* 13:2201-2220.
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M (2000) Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403:192-195.
- Ito M (2005) Bases and implications of learning in the cerebellum--adaptive control and internal model mechanism. *Prog Brain Res* 148:95-109.
- Lieberman HR, Pentland AP (1982) Microcomputer-based estimation of psychophysical thresholds: The best PEST. *Behav Res Meth & Instr* 14:21-25.
- Lindner A, Haarmeier T, Erb M, Grodd W, Thier P (2006) Cerebrocerebellar circuits for the perceptual cancellation of eye-movement-induced retinal image motion. *J Cogn Neurosci* 18:1899-1912.
- Liu X, Robertson E, Miall RC (2003) Neuronal activity related to the visual representation of arm movements in the lateral cerebellar cortex. *J Neurophysiol* 89:1223-1237.
- Marr D (1969) A theory of cerebellar cortex. *J Physiol* 202:437-470.
- Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT (1996) Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain* 119 (Pt 4):1183-1198.

- McKee SP, Klein SA, Teller DY (1985) Statistical properties of forced-choice psychometric functions: implications of probit analysis. *Percept Psychophys* 37:286-298.
- Miall RC, Weir DJ, Wolpert DM, Stein JF (1993) Is the Cerebellum a Smith Predictor? *J Mot Behav* 25:203-216.
- Pisella L, Rossetti Y, Michel C, Rode G, Boisson D, Pelisson D, Tilikete C (2005) Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. *Neurology* 65:150-152.
- Schmahmann JD (2004) Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:367-378.
- Synofzik M, Thier P, Lindner A (2006) Internalizing Agency of Self-Action: Perception of One's Own Hand Movements Depends on an Adaptable Prediction About the Sensory Action Outcome. *J Neurophysiol* 96:1592-1601.
- Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B (1997) International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145:205-211.
- Tseng YW, Diedrichsen J, Krakauer JW, Shadmehr R, Bastian AJ (2007) Sensory prediction errors drive cerebellum-dependent adaptation of reaching. *J Neurophysiol* 98:54-62.
- Wolpert D, Miall RC, Kawato M (1998a) Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 2:338-347.
- Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M (1998b) Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci* 1:529-533.

Supplementary Information is linked to the manuscript. Patients' characteristics (Table 1) and figures illustrating the main results of this paper (Fig. S1-3) are available.

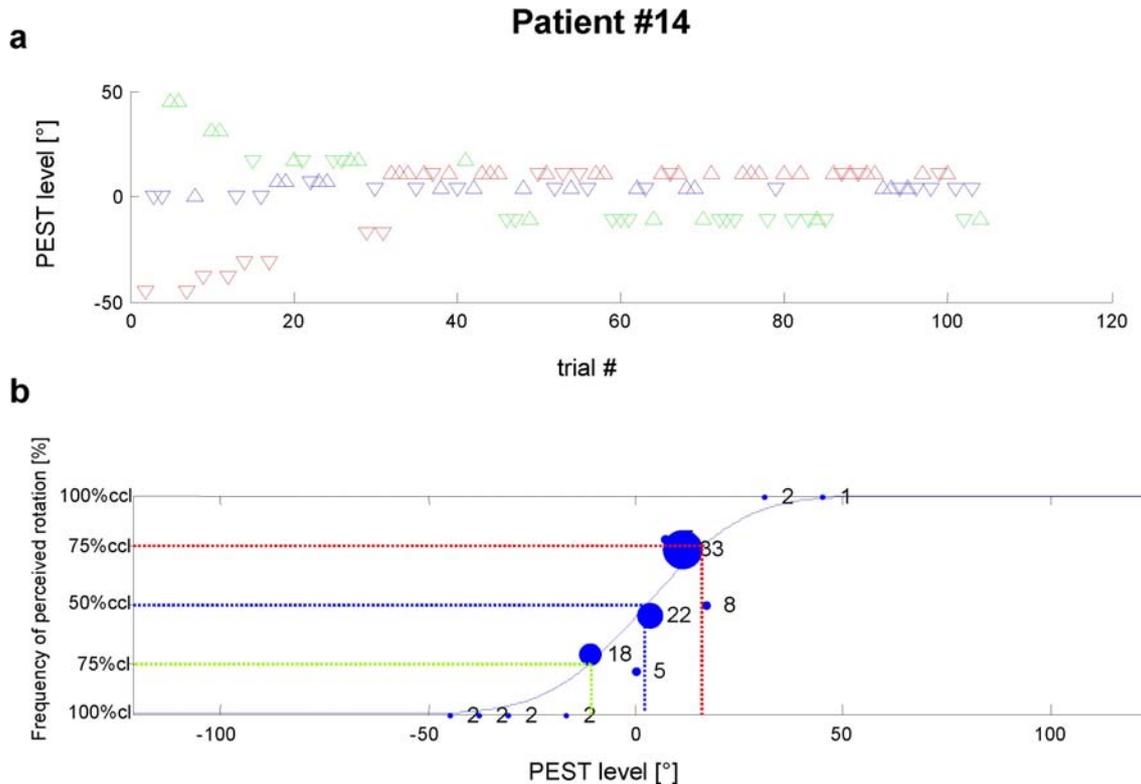
Acknowledgements We thank Josh Wallman for his helpful comments on earlier versions of the paper. This work was supported by a grant (VW I/80 727) from the Volkswagen-Stiftung (P.T.).

Supplementary Information

Demographics			Lesion description		Ataxia rating						Experimental involvement		
Patient Identification	Sex	Age	Etiology	Location	PO (34)	LL (24)	LR (24)*	SP (8)	OM (6)	Total (96)*	Hand tested	Exp. 1	Exp. 2
1 UTBÜ	F	38	EOCA	Global	3	6	7	1	6	23	R	+	+
2 WOFI	M	60	AT	Global	9	5	5	3	4	26	R	+	+
3 GEFO	M	56	ADCA	Global	8	7	6	2	2	25	R	+	+
4 HELO	M	68	ADCA	Global	10	10	8	2	6	36	R	+	-
5 GEHO	M	63	SCA 6	Global	12	7	7	4	6	36	R	+	+
6 KAFU	F	74	SCA6	global	14	6	7	2	5	34	R	+	+
7 BEWI	M	43	AT	almost exclusively vermis	8	6	6	1	1	22	R	+	+
8 EDBR	F	59	AT	Global	15	11	9	4	2	41	R	+	-
9 BELU	M	38	Right superior cerebellar artery infarction	Right cerebellar hemisphere + cranial vermis	5	2	2	4	2	15	R	+	+
10 NOWE	M	48	PICA right	Inferior right hemisphere	3	2	2	3	2	12	R	+	+
11 EBHE	M	40	PICA right	Right hemisphere	5	3	3	1	2	14	R	+	+
12 JELO	M	66	PICA both sides	Lesion right >> left hemisphere	10	4	5	1	2	22	R	+	+
13 TOWO	M	37	Ependy-moma right	Right hemisphere + median cerebellum	12	4	7	1	1	25	R	+	+
14 ANNO	F	44	PICA right	Right hemisphere	4	2	5	0	1	12	L/R	+	+
15 SILO	F	33	Ganglio-cytoma left	Left hemisphere + median cerebellum	9	7	3	1	1	21	L/R		+*

Table 1: Etiology of disease, lesion description and ataxia severity

EOCA= early onset cerebellar atrophy; AT= cerebellar atrophy of unknown origin; ADCA= autosomal dominant cerebellar atrophy; SCA= spinocerebellar atrophy; PICA= infarction of the posterior inferior cerebellar artery; M= male; F= female; R= right hand; L=left hand; Patient SILO was not included in the group analysis of experiment 2 since her lesion was contralateral to her preferred right hand. Ataxia rating was performed according to the International Cooperative Ataxia Rating Scale (Trouillas et al., 1997). PO, posture; LL and LR, limb ataxia left and right (including lower and upper limb); SP, speech disorders; OM, oculomotor disorders. The score that would indicate maximal impairment on each subtest is given in parenthesis. *For the sake of a symmetric assessment of limb ataxia, the subtest 14 (drawing) was dropped from the evaluation.

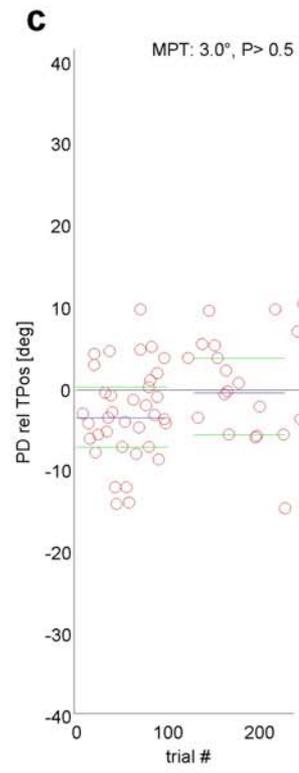
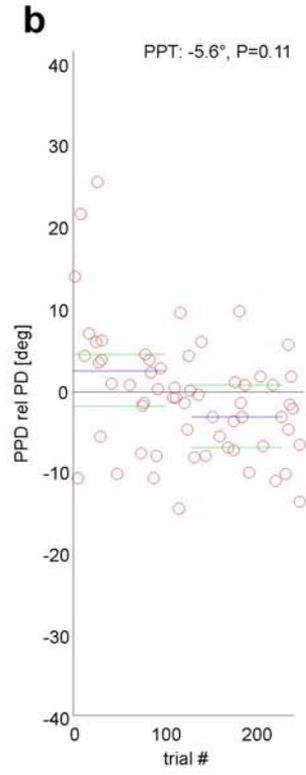
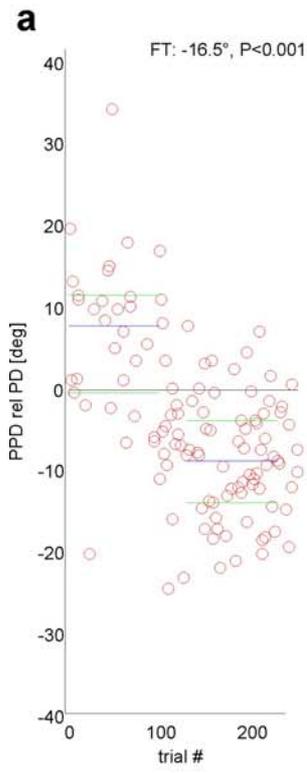


Supplementary Figure S1: Experiment 1: exemplary results of a patient.

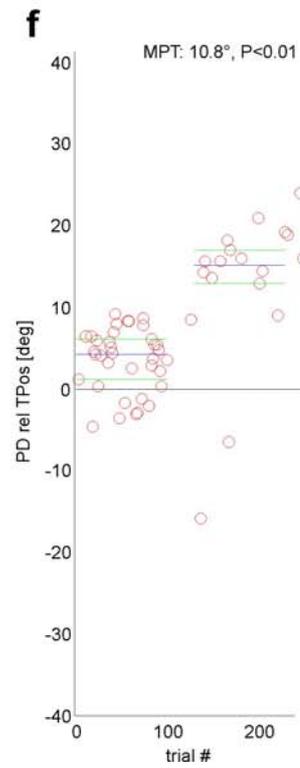
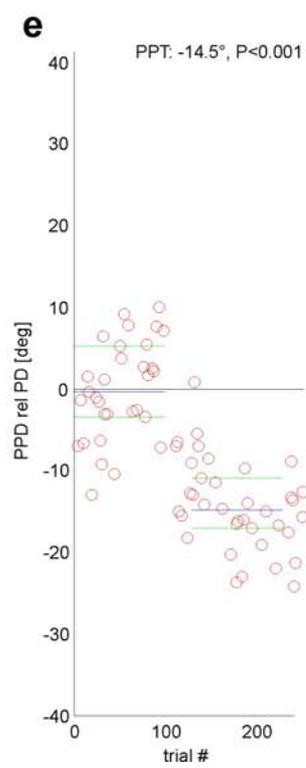
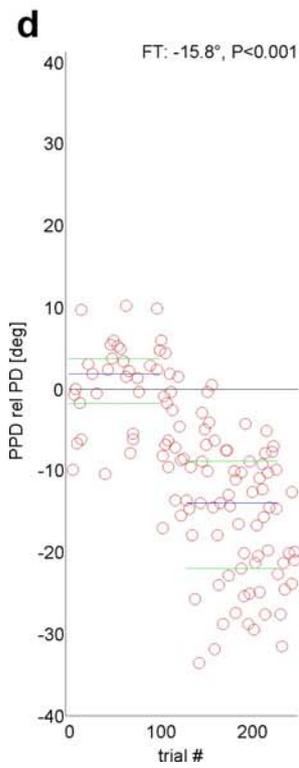
a, Course of experiment 1. Subjects task was to detect the direction of rotation of visual feedback (cw or ccw) with respect to their actual hand movement: Each triangle represents a single trial during exp. 1 while the PEST-level (Parameter Estimation by Sequential Testing (Lieberman and Pentland, 1982)) of each triangle indicates the amount and direction of the visual feedback rotation imposed in particular trials. The orientation of the triangles represents the individual perceptual decision made by the subject using the button box (upward triangles = perceived ccw-rotation; downward triangles= perceived cw-rotations). The amount of visual feedback rotation was determined by 3 randomly interleaved staircase procedures according to the PEST algorithm (red, blue and green triangles). Two staircase procedures were employed to estimate the detection thresholds (75% hits) for perceived clockwise (green triangles) and counter-clockwise (red triangles) feedback manipulations. The third staircase procedure was used to estimate the point of subjective equivalence between hand-movement and visual feedback (PSE, 50% clockwise decisions, i.e. chance level; blue triangles). **b, Probit analysis.** Precise perceptual threshold estimates were obtained for each subject by

running a Probit analysis (McKee et al., 1985) This analysis was calculated across all individual data points that were obtained by the staircase procedures around the thresholds of interest. The number of samples is depicted next to each data point and is also reflected by its size. The Probit function fitted to the data represents the frequency of perceived ccw-rotations for different PEST levels. The absence of perceived feedback rotation is indicated by 50% cw and 50% ccw decisions. The point of subjective equivalence (PSE) in this example was 2.8° (see blue dotted lines). Detection thresholds were calculated as the average amount of cw- and ccw- rotation needed in order to be perceived with a likelihood of 75% (green and red dotted lines, respectively). In this particular example we yielded an average detection threshold of 12.5° . We refer to this estimate as the “just noticeable difference” (JND) of feedback rotations.

Patient #13



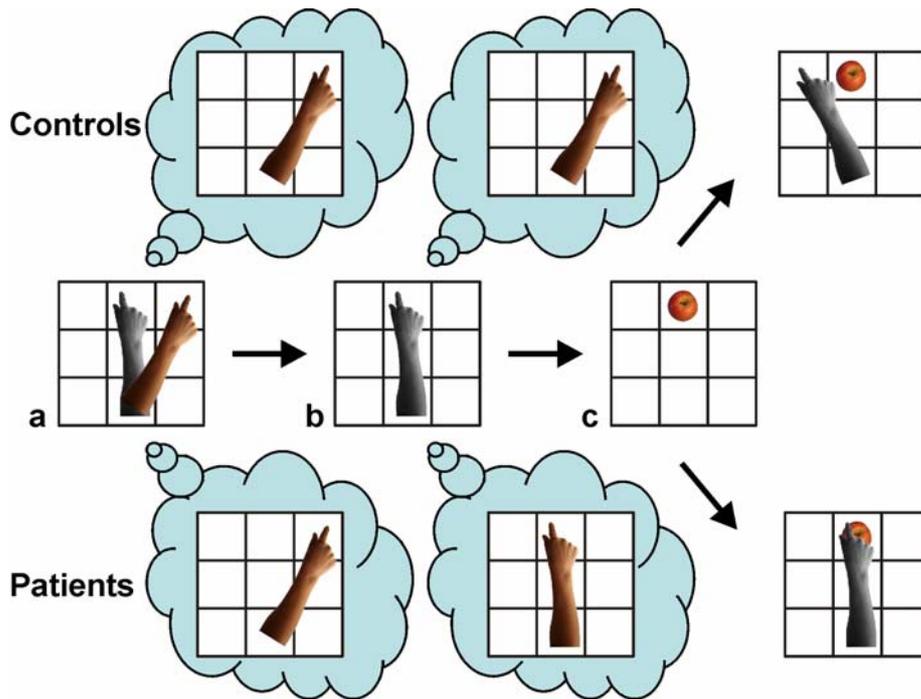
Control subject WISC



Supplementary Figure S2: Experiment 2: exemplary results of a patient suffering from a lesion of the right cerebellum and results of a healthy control.

To illustrate the course of experiment 2 we provide a brief exemplary depiction of the results for two subjects that are representative for the overall performance of their group: a patient suffering from an ependymoma of the right cerebellar hemisphere (patient #13, male, 37 years) and a control subject (male, 52 years).

Both subjects exhibited a significant change in the relation between perceived hand movement (PPD) and the actual hand movement (PD) before (trials 1-100) and after (trials 106-230) visual feedback was rotated in FTs. This change is also clearly evident when comparing the median values (blue lines) and the non-overlapping quartiles (green lines) of the perceptual estimates for the pre- and post- adaptation phases in the patient (**a**) and the control (**d**). In the absence of visual feedback, i.e. in Perceptual Probe Trials, only the control subject changed his PPD according to the new sensory action consequences (**e**), whereas the patient did not show a significant perceptual adaptation (**b**). Moreover, only the control subject was able to exploit the feedback discrepancy provided in Feedback Trials in order to optimize motor performance in Motor Probe Trials: He pointed in a direction that was rotated in a direction, opposite to the visual feedback manipulation, demonstrating that his motor system had learned to account for the updated predictions about the visual action-consequences (see **f** as compared to the patient example **c**). The fact that the absolute amount of motor adaptation was similar to the shift of the PPD in Perceptual Probe Trials (compare **f** with **e**) further supports this notion.



Supplementary Figure S3: Summary figure

a, Feedback trials. If subjects were constantly provided rotated visual feedback (coloured arm) with respect to their actual pointing movements (grey arm), both controls and patients tended to believe that what they saw is what they did. **b, Perceptual probe trials.** Even without visual feedback, controls continued to think that the visual consequences of their action would be the same as in (a). Thus, they had internalized the new visual consequences associated with this particular action. However, patients did not update such internal sensory predictions about the visual action-outcome since they did not change their perceived pointing direction, i.e. the spatial relation between actual pointing and patients' perceived pointing direction remained unchanged. **c, Motor probe trials.** If asked to reach for a specific visual target (apple) without visual feedback, controls reached in a direction opposite to the feedback rotation. Given that their internal estimates about the visual consequences of their movements were correct, this would be the optimal strategy to acquire the target. In contrast, patients did not change their pointing behaviour appropriately (i.e. reach to the left), indicating that they were unable to optimize their movements using sensory predictions – as was to be expected.

Supplementary References

26. Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H. C., Massaquoi, S., Gomez, C. M., *et al.* (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145, 205-211.
27. McKee, S. P., Klein, S. A., and Teller, D. Y. (1985). Statistical properties of forced-choice psychometric functions: implications of probit analysis. *Percept Psychophys* 37, 286-298.

4. Zusammenfassung

Neuere Studien haben gezeigt, dass unser Gehirn bei der *motorischen Kontrolle* der eigenen Bewegungen auf sog. „interne Modelle“ (= ZNS-interne Repräsentationssysteme, die die kausale Beziehung zwischen Handlungen und ihren Konsequenzen simulieren) zurückgreift und insbesondere das Cerebellum ihrer Repräsentation und Optimierung unterliegt. Andererseits gibt es nur wenige Erkenntnisse darüber, wie wir die *Wahrnehmung* unserer eigenen Bewegungen verarbeiten. Die vorliegende Arbeit untersucht, (i.) ob wir auch hierbei auf interne Modelle der sensorischen Konsequenzen unserer eigenen Bewegungen zurückgreifen und (ii.) ob die Optimierung dieser perzeptuellen Modelle ebenfalls eine wesentliche Aufgabe des Cerebellums ist. Als exemplarisches Untersuchungsmodell für die psychophysischen Messungen diente dabei die simultane Untersuchung von Wahrnehmung und Durchführung der eigenen Handbewegungen.

Hier gelang uns der psychophysische Nachweis, dass das perzeptuelle Bewusstsein der eigenen Handbewegungen auf einem inferentiellen Prozess aus Abgleich zwischen interner sensorischer Vorhersage und sensorischer Bewegungsrückmeldung beruht. Diese interne sensorische Vorhersage kann sich bei kontinuierlich veränderten visuellen Bewegungsrückmeldungen anpassen, um so dem Wahrnehmungssystem auch dann eine akkurate Vorhersage zu liefern, wenn dieses nicht auf externe Bewegungsrückmeldung zurückgreifen kann. Zudem wird die angepasste interne sensorische Vorhersage vom Gehirn auch dazu verwendet, interne motorische Bewegungspläne anzupassen.

Diese Funktionen interner Modelle der Wahrnehmung sind bei Patienten mit Kleinhirnschädigungen gestört: Bei fehlender visueller Rückmeldung können sie weder auf eine optimierte interne Vorhersage für die Wahrnehmung zurückgreifen noch eine solche zur Anpassung der internen motorische Planung gebrauchen. Die gegenwärtige Denkweise, dass experimentelle nachgewiesene motorischen Defizite bei Kleinhirnpatienten Folge eines primären Defizits in der motorischen Kontrolle sind, könnte sich also als zu

einfach erweisen, insofern diese zumindest teilweise auf Defiziten im perzeptuellen Lernen beruhen könnten. Damit verändert sich die Sichtweise des Kleinhirns: Möglicherweise dient es nicht vorrangig der Planung und Koordination motorischer Funktionen per se, sondern primär der Erstellung und Optimierung interner Vorhersagen, welche sekundär für Wahrnehmung und Kontrolle von Eigenbewegungen gebraucht werden können.

5. Eigenanteil

5.1. Publikation 3.1.2.

Die Durchführung der Experimente und die Rekrutierung der Probanden wurden von mir allein vorgenommen. Die Planung des experimentellen Paradigmas, die Etablierung des experimentellen Aufbaus, die Auswertung der Ergebnisse und die Verfassung des Manuskripts nahm ich in Zusammenarbeit mit Dr. Axel Lindner vor. Professor Dr. Peter Thier stellte die theoretischen Grundkonzepte und die initialen Grundideen der Experimente zur Verfügung, betreute die Arbeit im Hintergrund und half durch kritische Durchsicht des Manuskripts.

5.2. Publikation 3.2.2.

Die Planung, Durchführung und Auswertung des Experiments, die Rekrutierung der Patienten und der Kontrollen wurde von mir allein vorgenommen. Dr. Axel Lindner half durch Beratung während dieser Abläufe und dann insbesondere durch gründliche Überarbeitung des Manuskripts. Wie schon bei der Arbeit 3.1.2 stellte Professor Dr. Peter Thier auch hier die Grundkonzepte und die experimentellen Grundideen der Arbeit zur Verfügung, betreute die Arbeit im Hintergrund und half durch kritische Durchsicht des Manuskripts.

6. Literatur

Albus JC (1971) A theory of cerebellar function. *Math Biosci* 10:25-61.

Ariff G, Donchin O, Nanayakkara T, Shadmehr R (2002) A real-time state predictor in motor control: study of saccadic eye movements during unseen reaching movements. *J Neurosci* 22:7721-7729.

Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P (1999) Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci* 19:10931-10939.

Bastian AJ (2006) Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol* 16:645-649.

Bell CC (1981) An efference copy which is modified by reafferent input. *Science* 214:450-453.

Bell CC (2001) Memory-based expectations in electrosensory systems. *Curr Opin Neurobiol* 11:481-487.

Blakemore SJ, Wolpert DM, Frith CD (1998a) Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nat Neurosci* 1:635-640.

Blakemore SJ, Goodbody SJ, Wolpert DM (1998b) Predicting the consequences of our own actions: the role of sensorimotor context estimation. *J Neurosci* 18:7511-7518.

Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM (1999) Spatio-temporal prediction modulates the perception of self-produced stimuli. *J Cogn Neurosci* 11:551-559.

Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM (2001) The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action. *Neuroreport* 12:1879-1884.

Blakemore SJ, Sirigu A (2003) Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Exp Brain Res* 153:239-245.

Bloedel JR (1992) Functional heterogeneity with structural homogeneity: how does the cerebellum operate? *Behav Brain Res* 15:666-678.

Bower JM, Parsons LM (2003) Rethinking the "lesser brain". *Sci Am* 289:50-57.

Campbell J (2004) The first person, embodiment, and the certainty that one exists. *The Monist* 87:475-488.

Catz N, Dicke PW, Thier P (2005) Cerebellar complex spike firing is suitable to induce as well as to stabilize motor learning. *Curr Biol* 15:2179-2189.

de Vignemont F, Foucheret P (2004) The sense of agency: a philosophical and empirical review of the "Who" system. *Conscious Cogn* 13:1-19.

Di Biagio F, Grundfest H (1955) Afferent relations of inferior olivary nucleus. II. Site of relay from hand limb afferents into dorsal spino-olivary tract in cat. *J Neurophysiol* 18:299-304.

Diedrichsen J, Verstynen T, Lehman SL, Ivry RB (2005) Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements. *J Neurophysiol* 93:801-812.

Eccles JC, Ito M, Szentagothai J (1967) *The cerebellum as a neuronal machine*. New York: Springer.

Feinberg I (1978) Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr Bull* 4:636-640.

Flanagan JR, Wing AM (1997) The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads. *J Neurosci* 17:1519-1528.

Frith C (1992) *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hillsdale: Erlbaum.

Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM (2000) Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev* 31:357-363.

Frith C (2005) The self in action: Lessons from delusions of control. *Conscious Cogn* 14:752-770.

Gallagher S (2000) Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 4:14-21.

Glickstein M (1993) Motor skills but not cognitive tasks. *Trends Neurosci* 16:450-451; discussion 453-454.

Haarmeier T, Bunjes F, Lindner A, Berret E, Thier P (2001) Optimizing visual motion perception during eye movements. *Neuron* 32:527-535.

Horn KM, Pong M, Gibson AR (2004) Discharge of inferior olive cells during reaching errors and perturbations. *Brain Res* 996:148-158.

Held R, Freedman SJ (1963) Plasticity in Human Sensorimotor Control. *Science* 142:455-462.

Held R, Freedman SJ (1963) Plasticity in Human Sensorimotor Control. *Science* 142:455-462.

Hulsmann E, Erb M, Grodd W (2003) From will to action: sequential cerebellar contributions to voluntary movement. *Neuroimage* 20:1485-1492.

Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M (2000) Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403:192-195.

Imamizu H, Kuroda T, Miyauchi S, Yoshioka T, Kawato M (2003) Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:5461-5466.

Ito M (1970) Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system. *Int J Neurol* 7:162-176.

Ito M (1990) A new physiological concept on cerebellum. *Rev Neurol (Paris)* 146:564-569.

Ito M (1984) *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press.

Ito M (2000) Neurobiology: internal model visualized. *Nature* 403:153-154.

Ito M (2001) Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81:1143-1195.

Ito M (2005) Bases and implications of learning in the cerebellum--adaptive control and internal model mechanism. *Prog Brain Res* 148:95-109.

Johansson RS, Riso R, Hager C, Backstrom L (1992) Somatosensory control of precision grip during unpredictable pulling loads. I. Changes in load force amplitude. *Exp Brain Res* 89:181-191.

Jordan MI, Rumelhart DE (1992) Forward Models: supervised learning with a distal teacher. *Cognit Sci* 16:307-354.

Kawato M, Gomi H (1992) A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biol Cybern* 68:95-103.

Kitazawa S, Kimura T, Yin PB (1998) Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392:494-497.

Lang CE, Bastian AJ (1999) Cerebellar subjects show impaired adaptation of anticipatory EMG during catching. *J Neurophysiol* 82:2108-2119.

Lindner A (2004) Darstellung der neuronalen Grundlagen einer trotz Eigenbewegung stabilen Wahrnehmung der Umwelt mit Hilfe funktioneller

Magnetresonanztomographie. Dissertation Universität Tübingen. Tübingen (Eigenverlag).

Lindner A, Thier P, Kircher TT, Haarmeier T, Leube DT (2005) Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Curr Biol* 15:1119-1124.

Lindner A, Haarmeier T, Thier P (2006a) Die inferentielle Natur der Wahrnehmung: Die Bedeutung des Reafferenzprinzips für das Bewegungssehen. *Neuroforum* 12 (1):160-165.

Lindner A, Haarmeier T, Erb M, Grodd W, Thier P (2006b) A cerebro-cerebellar circuit underlying the perceptual cancellation of retinal image motion induced by smooth eye movements. *J Cogn Neurosci*.

Liu X, Robertson E, Miall RC (2003) Neuronal activity related to the visual representation of arm movements in the lateral cerebellar cortex. *J Neurophysiol* 89:1223-1237.

Maschke M, Gomez CM, Ebner TJ, Konczak J (2004) Hereditary cerebellar ataxia progressively impairs force adaptation during goal-directed arm movements. *J Neurophysiol* 91:230-238.

Miall RC, Weir DJ, Wolpert DM, Stein JF (1993) Is the Cerebellum a Smith Predictor? *J Mot Behav* 25:203-216.

Miall RC, Wolpert DM (1996) Forward Models for Physiological Motor Control. *Neural Netw* 9:1265-1279.

Morton SM, Bastian AJ (2006) Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking. *J Neurosci* 26:9107-9116.

Newen A, Vogeley K (2003) Self-representation: searching for a neural signature of self-consciousness. *Conscious Cogn* 12:529-543.

Paulin MG (1993) The role of the cerebellum in motor control and perception. *Brain Behav Evol* 41:39-50.

Pacherie E (2001) Agency Lost and Found: A Commentary on Spence. *Philos Psychiatr Psychol* 8:173-176.

Poulet JF, Hedwig B (2002) A corollary discharge maintains auditory sensitivity during sound production. *Nature* 418:872-876.

Poulet JF, Hedwig B (2006) The cellular basis of a corollary discharge. *Science* 311:518-522.

Ramnani N (2006) The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci* 7:511-522.

Schwarz C, Thier P (1999) Binding of signals relevant for action: towards a hypothesis of the functional role of the pontine nuclei. *Trends Neurosci* 22:443-451.

Shergill SS, Bays PM, Frith CD, Wolpert DM (2003) Two eyes for an eye: the neuroscience of force escalation. *Science* 301:187.

Shergill SS, Samson G, Bays PM, Frith CD, Wolpert DM (2005) Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:2384-2386.

Shidara M, Kawano K, Gomi H, Kawato M (1993) Inverse-dynamics model eye movement control by Purkinje cells in the cerebellum. *Nature* 365:50-52.

Sirigu A, Daprati E, Ciancia S, Giraux P, Nighoghossian N, Posada A, Haggard P (2004) Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex. *Nat Neurosci* 7:80-84.

Smith MA, Shadmehr R (2005) Intact ability to learn internal models of arm dynamics in Huntington's disease but not cerebellar degeneration. *J Neurophysiol* 93:2809-2821.

Synofzik M, Thier P, Lindner A (2006) Internalizing Agency of Self-Action: Perception of One's Own Hand Movements Depends on an Adaptable Prediction About the Sensory Action Outcome. *J Neurophysiol* 96:1592-1601.

Synofzik M (2007) Self and Action: Analyzing Agency. Magisterarbeit. Tübingen (unveröffentlicht).

Synofzik M, Vosgerau G, Newen A (2007) Beyond the comparator model: A multifactorial two-step account of agency. *Consciousness and Cognition*. Epub ahead of print.

Tallis R (2004) *The Hand: A Philosophical Inquiry Into Human Being*. Edinburgh: Edinburgh University Press.

Thier P (2003) Grundlagen zielgerichteter Motorik. In: *Neuropsychologie* (Karnath H-O, Thier P, eds), pp 285-298. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Tseng YW, Diedrichsen J, Krakauer JW, Shadmehr R, Bastian AJ (2007) Sensory prediction errors drive cerebellum-dependent adaptation of reaching. *J Neurophysiol* 98:54-62.

von Helmholtz H (1867) *Handbuch der Physiologischen Optik*, 1 Edition. Hamburg: Voss.

von Holst E, Mittelstaedt H (1950) Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften* 37:464-476.

von Holst E (1954) Relations between the central nervous system and the peripheral organs. *British Journal of Animal Behavior* 2:89-94.

Vosgerau G, Newen A (2007) Thoughts, Motor actions, and the Self. *Mind and Language* 22:22-43.

Voss M, Ingram JN, Haggard P, Wolpert DM (2006) Sensorimotor attenuation by central motor command signals in the absence of movement. *Nat Neurosci* 9:26-27.

Weiskrantz L, Elliott J, Darlington C (1971) Preliminary observations of tickling oneself. *Nature* 230:598-599.

Wing A, Haggard P, Flanagan J (1996) *Hand and Brain. The Neurophysiology and Psychology of Hand Movements*. San Diego: Academic Press.

Wolpert DM, Ghahramani Z, Jordan MI (1995) An internal model for sensorimotor integration. *Science* 269:1880-1882.

Wolpert D, Miall RC, Kawato M (1998a) Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 2:338-347.

Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M (1998b) Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci* 1:529-533.

Wolpert DM, Flanagan JR (2001) Motor prediction. *Curr Biol* 11:R729-732.

7. Publikationsliste

Publikationen, die in direktem Zusammenhang mit dem Thema der Dissertation stehen, sind gekennzeichnet (*).

7.1 Herausgaben

Synofzik, M. (2005). Theme Issue on Quality of Life and Clinical Decision Making. *Virtual Mentor Ethics Journal of the AMA* 7 (2).

7.2 Zeitschriften-Artikel

Synofzik, M., Huber, L. & Wiesing, U. (2004). Philosophieren über die Rätsel des Gehirns. Eine Übersicht zur Neurophilosophie. *Nervenarzt* 75, 1147-1152.

Will, B. & Synofzik, M. (2005). Assessing Quality of Life in Patients with Lumbar Sciatica. *Virtual Mentor Ethics Journal of the AMA* 7 (2)

Synofzik M, Marckmann G (2005) Persistent Vegetative State: Verhungern lassen oder sterben dürfen? *Deutsches Ärzteblatt* 102:A 2079-2082.

Synofzik M, Marckmann G (2005) Neuroethik - eine neue Bereichsethik? *Information Philosophie im Internet*.

Synofzik, M. (2005). Die neuen Möglichkeiten der Neurowissenschaften und ihre ethischen Implikationen: Eine Krieriologie der Neuroethik. *Ethik in der Medizin* 17:206-219.

Synofzik M (2005) Interventionen zwischen Gehirn und Geist: Eine ethische Analyse der neuen Möglichkeiten der Neurowissenschaften. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 73:596-604.

Töpfer F, Huber L, Synofzik M (2006) Ein neues Menschenbild? Bemerkung zum "Manifest elf führender Neurowissenschaftler". *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 52:70-78.

Synofzik M, Wiesing U (2006) Eine Frage der Haltung: Die Geist-Gehirn-Frage und ihre Transformation. *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 52:27-44.

Synofzik, M. (2006). Kognition a la carte? Der Wunsch nach kognitionsverbessernden Psychopharmaka in der Medizin. *Zeitschrift für Ethik in der Medizin*, 18(1), 37-50.

*Synofzik, M., Thier, P., & Lindner, A. (2006). Internalizing Agency of Self-Action: Perception of One's Own Hand Movements Depends on an Adaptable

Prediction About the Sensory Action Outcome. *J Neurophysiol*, 96(3), 1592-1601.

Synofzik, M. (2006). Wirksam, indiziert - und dennoch ohne Nutzen? Die Ziele der medikamentösen Demenz-Behandlung und das Wohlergehen des Patienten. *Z Gerontol Geriatr*, 39(4), 301-307.

Synofzik, M. (2007). PEG-Ernährung bei fortgeschrittener Demenz: eine evidenzgestützte ethische Analyse. *Nervenarzt* 78(4), 418-428.

Synofzik, M. (2007). Gravierende Probleme. *Altenpflege* 32 (10): 29-32.

Synofzik, M., Maetzler, W. (2007). Ethischer Fallkommentar "Behandlungsfehler in der Medizin". *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 53(3), 288-293.

Synofzik, M., Vosgerau, G., Newen, A. (2007). Beyond the comparator model: A multifactorial two-step account of agency. *Consciousness and Cognition*. Epub ahead of print.

Synofzik, M., Maetzler, W. (2007) Wie sollen wir Patienten mit Demenz behandeln? Die ethisch problematische Funktion von Antidementiva. *Ethik in der Medizin* 36(4): (im Druck).

Synofzik, M. (2007). Was passiert in dem Gehirn meines Patienten? Neuroimaging und Neurogenetik als neue ethische Herausforderungen in der Medizin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 132 (49): 2646-2649.

Synofzik, M. (2007). Eingriffe in die Grundlagen der Persönlichkeit: Eine praxisorientierte ethische Analyse von Neuropharmaka und Tiefhirnstimulation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (50): 2711-13.

Synofzik, M., Marckmann, G. (2007). Perkutane endoskopische Gastrostomie: Ernährung bis zuletzt? *Deutsches Ärzteblatt* 104 (49): A 3390-93.

Synofzik, M., Schöls, L. (2008). Jenseits von Mendel. Die neue ethische Problematik in der prädiktiven neurogenetischen Diagnostik. *Nervenheilkunde* 27 (1-2): (im Druck).

7.3 Buchbeiträge

Synofzik, M. (im Druck). Psychopharmakologisches Enhancement: Ethische Kriterien jenseits der Treatment-Enhancement-Unterscheidung. In: *Neuro-Enhancement* (Schöne-Seifert B, Ach J, Opolka U, Talbot D, eds). Paderborn: Mentis.

Synofzik, M. (im Druck). Denken auf Rezept? Ein Entscheidungsmodell für die präferenzen-orientierte Medizin. In: *Wunscherfüllende Medizin* (Kettner M, ed).

Synofzik, M. (2007). Der Verzicht auf Sondenernährung bei Alzheimer-Demenz- eine ethische Analyse. In: *Demenz - eine Herausforderung für das 21. Jahrhundert. 100 Jahre Alzheimer-Krankheit. Referate auf dem 22. Internationalen Kongress von Alzheimer's Disease International*, pp 425-432. Berlin: Deutsche Alzheimer Gesellschaft.

Marckmann, G & Synofzik, M. (2007). Access to essential drugs. In: *Globalisation and Business Ethics* (Homann K, Koslowski P, Lütge C, eds). pp.193-210. Aldershot/London: Ashgate.

Marckmann, G. & Synofzik, M. (2005). Der Zugang zu unentbehrlichen Arzneimitteln als Problem der globalen Gerechtigkeit. In *Wirtschaftsethik der Globalisierung*. Edited by K. Homann, C. Lütge & P. Koslowski. Tübingen: Mohr Siebeck.

7.4 Rezensionen/ Kommentare/ Rezensionen

Synofzik, M. (2007). Review on BMA: "Withholding and Withdrawing Life-prolonging Medical Treatment". *Med Health Care Philos* 10(12):483.

Synofzik, M. (2007) Review on " Michal Gazzaniga: The ethical brain." *Med Health Care Philos* 10(10):219.

Synofzik, M. (2006). Parkinson: Reflexion über Krankheit und Leben. (Rezension zu H. Dubiel: Tief im Hirn). *Deutsches Ärzteblatt* 103:A3434.

Synofzik, M. (2006). Rezension zu W.Höfling: Das sog. Wachkoma. Rechtliche, medizinische und ethische Aspekte. *Zeitschrift für Ethik in der Medizin* 18:282-286.

Synofzik, M. (2006). Rezension zu C. Elliott: Better than well? American medicine meets the American Dream. *Zeitschrift für Medizinische Ethik*, 52(2), 204-206.

Synofzik, M. (2006). Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung: Wider ärztlichem Handeln. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(13), A 857.

Synofzik, M. (2005). Measuring the Unmeasurable? Quality of Life and Medical Decision Making. *Virtual Mentor Ethics Journal of the AMA* 7 (2).

Synofzik, M. (2004). Rezension zu J.F. Spittler: Gehirn, Tod und Menschenbild. Neuropsychiatrie, Neurophilosophie, Ethik und Metaphysik. *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 50, 388-391.

7.5 Abstracts

*Synofzik, M., Lindner, A. & Thier, P. (2004). The Perception of one's own hand movement depends on an adaptable internal model of the action. In *Proceedings of the 7th Tübingen Perception Conference*, pp. 88. Edited by H. Bülthoff, H. Mallot, R. Ulrich & F. Wichmann. Tübingen: Knirsch.

*Lindner, A., Synofzik, M. & Thier, P. (2004). The perception of one's own hand movements depends on adaptable internal models of the action. In *Society for Neuroscience 34th*. San Diego.

*Synofzik M, Schlotterbeck P, Leube DT, Thier P, Lindner A (2005) When self-monitoring breaks down: The differential role of external and internal information for the perception of self-action in schizophrenia. In: *ASSC 9. Pasadena, Caltech*.

*Synofzik M, Lindner A, Thier P (2005) Beyond motor control: The cerebellum is optimizing the perception of one's own movements. In: *Society for Neuroscience 35th*. Washington DC.

Synofzik M (2005) Kognition à la carte? Die pharmakologische Verbesserung mentaler Leistungen zwischen Anspruch, Wirklichkeit und ethischer Berechtigung. In: *AEM Jahrestagung 2005: Wunscherfüllende Medizin*. Witten.

*Synofzik M, Vosgerau G (2006) Demarcating the self in action: The multifactorial account of agency. *Consciousness and Experiential Psychology (CEP) 10th*. Oxford.

Synofzik M (2006) Der Verzicht auf eine Sondenernährung bei Alzheimer-Demenz: eine ethische Analyse. *22nd International Conference of Alzheimer's Disease*. Berlin, October 12-14, 2006.

Synofzik M (2007) Probing the neurocognitive basis of the sense of agency: A multifactorial account. In: *Kognitionsforschung 2007. Beiträge zur 8. Jahrestagung der Gesellschaft für Kognitionswissenschaft*. (Frings C, Mecklinger A, Opitz B, Pospeschill M, Wentura D, Zimmer H, eds), p 65. Aachen: Shaker Verlag.

Synofzik M, Vosgerau G (2007) Distinguishing levels of bodily self-representations: A multifactorial account of agency. In: *Social Cognition, Emotion and Self-Consciousness*. Hanse-Wissenschaftskolleg, Delmenhorst; March 8-10, 2007.

7.6. Eingereichte Manuskripte

* Synofzik, M., Lindner, A., Thier, P. (eingereicht). Linking perception with action: The cerebellum updates expectancies about the sensory consequences of our behaviour.

8. Danksagung

Mein erster, herzlichster und größter Dank gilt Herrn Dr. Axel Lindner. Ohne seine ständige Hilfe und Motivation hätte ich diese Arbeit nicht begonnen, nicht fortgeführt und auch nicht beendet. Erst durch sie konnten die zähen Anfangsphasen, die Mehrfachbelastungen und zuletzt auch die verschiedensten Kontinentgrenzen (Europa, Afrika, Nordamerika) überwunden werden.

Auch Herrn Prof. Dr. Peter Thier möchte ich herzlich für seine kritische Betreuung der Arbeit danken. Durch ihn durfte ich das kritische Hinterfragen neurowissenschaftlicher Methoden und Experimente erlernen, aber auch die Begeisterung für die Erforschung sensomotorischer Problemstellungen.

Meinen Kooperationspartnern aus der Philosophie, Prof. Dr. Albert Newen und Gottfried Vosgerau, und aus der Psychiatrie, Dr. Dirk Leube und Dr. Peter Schlotterbeck, möchte ich dafür danken, dass sie mir neue Horizonte und Vertiefungsmöglichkeiten meiner Arbeit ermöglichten und so die Faszination des Denkens und Fragens immer weiter aufrechterhielten.

Ohne die technische Unterstützung und vor allem Geduld von Dr. Friedemann Bunjes hätte ich bei den technischen und informatischen Problemen wohl oftmals resigniert. Durch die kreative technische Mithilfe von Rüdiger Berndt und Hubert Willmann konnte ich auch manch abwegige Idee bei meinem experimentellen Aufbau verwirklichen.

Für viel Spaß, aber auch immer ein aufmunterndes Wort danke ich meinen Kollegen im Büro, Barbara Händel, Alexander Tikhonov und Hubertus Becker.

Mein Dank gilt zudem all den Probanden für ihre Geduld bei den oft langwierigen und zähen Experimenten. Insbesondere bedanke ich mich bei den Patienten: Trotz ihrer Leiden und gewisslich anderweitigen Probleme stellten sie sich für ein grundlagenwissenschaftliches Experiment zur Verfügung, von dem sie keinen direkten Nutzen erwarten konnten.

Für die finanzielle Unterstützung war ich dem evangelischen Begabtenförderungswerk „Villigst“ immer wieder sehr dankbar.

Im Hintergrund wurde die Arbeit aber dadurch getragen, dass mir besondere Menschen in den letzten Jahren immer wieder tiefe Gedanken oder intensive Erfahrungen schenkten: meine Kollegen und Patienten der neurochirurgischen Intensivstation A 5 Süd; meine Kollegen und Patienten im Sudan und in Kenia; meine lieben Freunde und meine Familie.

9. Lebenslauf

Matthis Benjamin Synofzik, M.A.
geboren am 27.07.1979 in Marburg

Schulische Ausbildung

1986-1999 Schulausbildung in Marburg, Lilienthal (bei Bremen) und Milwaukee (Wisconsin, USA)
- Abitur 1999 (Note 1,0)

Philosophische Ausbildung

10/99-9/00 - Studium der Philosophie an der Hochschule für Philosophie der Jesuiten, München
- Studium der Geschichte und Anglistik an der Universität München (LMU)
10/00-02/07 - Magisterstudiengang Philosophie an dem Philosophischen Seminar, Universität Tübingen;
- Magisterarbeit: "Self and Action: Analyzing Agency" (Prof. Dr. Newen, Universität Tübingen)

Medizinische Ausbildung

10/00 – 11/06 - Medizinische Fakultät, Universität Tübingen; 3. Staatsexamen und Approbation November 2006
08/01-09/01 - Gesundheits- und Sozialarbeit in Guatemala City und Antigua, Guatemala
03/04-04/04 - Famulatur in Dongola und Abri, Sudan
02/06- 06/06 - Tertial des Praktischen Jahres in Tenwek, Kenia
10.11.2006 - Ärztliche Prüfung (3. Staatsexamen)

Beruflicher Lebensweg

02/01-08/05 - Pflegekraft auf der neurochirurgischen Intensivstation, Universitätsklinik Tübingen
01/02-03/07 - Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin (Prof. Wiesing/ Prof. Marckmann), Universität Tübingen
Seit 04/07 - Arzt und Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abt. Neurodegeneration, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Tübingen.
- Assoziierter Mitarbeiter am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen

Stipendien

2001-2007 - Studienstipendium des Evangelischen Begabtenförderungswerks „Villigst“

