

# **Gehirn-Computer-Interfaces: Neuroanatomische Korrelate der SCP-Kontrolle**

**Dissertation**

der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften

der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Diplom-Psychologin Barbara Schumann

aus Plauen

Tübingen

2010

Tag der mündlichen Qualifikation:

02.02.2011

Dekan:

Prof. Dr.-Ing. Oliver Kohlbacher

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Niels Birbaumer

# I. INHALTSVERZEICHNIS

|  |    |
|--|----|
| <b>1. EINLEITUNG</b> .....   | 1  |
| <b>1.1 Ziel der Studie</b> .....   | 5  |
| <b>1.2 Übersicht zu den folgenden Kapiteln</b> .....                             | 6  |
| <b>1.3 Brain-Computer Interfaces</b> .....                                       | 7  |
| <i>1.3.1 Klinische Anwendung</i> .....   | 8  |
| <i>1.3.2 Führende Forschungsgruppen und methodische Ansätze</i> .....            | 11 |
| <i>1.3.3 Thought Translation Device (TTD)</i> .....                              | 18 |
| <b>1.4 Locked-In Syndrom</b> .....   | 19 |
| <i>1.4.1 Ursachen</i> .....  | 22 |
| <b>1.5 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)</b> .....                                | 27 |
| <i>1.5.1 Ätiologie und Pathogenese</i> .....                                     | 30 |
| <i>1.5.2 Pathologie</i> .....  | 32 |
| <i>1.5.3 Klinische Symptomatik</i> .....   | 33 |
| <i>1.5.4 Diagnostik</i> .....  | 36 |
| <i>1.5.5 Kognitive Beeinträchtigungen</i> .....                                  | 37 |
| <i>1.5.6 Befunde bildgebender Verfahren</i> .....                                | 38 |
| <i>1.5.7 Psychosoziale Aspekte der Erkrankung</i> .....                          | 42 |
| <b>1.6 Neurofeedback</b> .....   | 49 |
| <i>1.6.1 SCP-Feedback</i> .....  | 50 |
| <i>1.6.2 Langsame kortikale Potentiale</i> .....                                 | 53 |
| <i>1.6.2.1 Neurophysiologische, -chemische und -anatomische Grundlagen</i> ..... | 54 |
| <i>1.6.2.2 Funktionale Bedeutung</i> .....                                       | 56 |
| <b>1.7 Neuroanatomische Grundlagen der SCP-Selbstkontrolle</b> .....             | 59 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>1.8 Untersuchungsmethoden</b> .....                             | 64  |
| 1.8.1 <i>Elektroenzephalographie (EEG)</i> .....                   | 64  |
| 1.8.1.1 <i>Neurophysiologische Grundlagen</i> .....                | 65  |
| 1.8.1.2 <i>Frequenzen</i> .....                                    | 67  |
| 1.8.1.3 <i>Ableitungstechnik</i> .....                             | 69  |
| 1.8.1.4 <i>Artefakte</i> .....                                     | 70  |
| 1.8.2 <i>Funktionelle Bildgebung</i> .....                         | 71  |
| 1.8.2.1 <i>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</i> ..... | 72  |
| 1.8.3 <i>Simultane Messung von EEG und fMRT</i> .....              | 76  |
| <b>2. METHODEN</b> .....   | 77  |
| <b>2.1 Probanden</b> .....   | 77  |
| <b>2.2 Studienablauf</b> .....                                     | 80  |
| 2.2.1 <i>Phase 1: SCP-Feedbacktraining</i> .....                   | 80  |
| 2.2.1.1 <i>Versuchsanordnung SCP-Feedbacktraining</i> .....        | 81  |
| 2.2.1.2 <i>Versuchsablauf SCP-Feedbacktraining</i> .....           | 82  |
| 2.2.1.3 <i>Datenerhebung SCP-Feedbacktraining</i> .....            | 84  |
| 2.2.1.4 <i>EEG-Datenanalyse SCP-Feedbacktraining</i> .....         | 86  |
| 2.2.2 <i>Phase 2: Simulationssitzung</i> .....                     | 89  |
| 2.2.3 <i>Phase 3: fMRT-Sitzung</i> .....                           | 89  |
| 2.2.3.1 <i>Versuchsanordnung fMRT-Sitzung</i> .....                | 89  |
| 2.2.3.2 <i>Versuchsablauf fMRT-Sitzung</i> .....                   | 91  |
| 2.2.3.3 <i>Datenerhebung fMRT-Sitzung</i> .....                    | 93  |
| 2.2.3.4 <i>Datenanalyse der fMRT-Sitzung</i> .....                 | 96  |
| <b>3. ERGEBNISSE</b> .....   | 100 |
| <b>3.1 EEG-Daten zur SCP-Kontrolle</b> .....                       | 101 |

|  |            |
|--|------------|
| 3.1.2 Performance-Maße der SCP-Kontrolle in Simulations- und fMRT-Sitzung....            | 104        |
| <b>3.2 fMRT-Daten während ausgeübter SCP-Kontrolle.....</b>                              | <b>105</b> |
| 3.2.1 BOLD-Antworten.....  | 105        |
| 3.2.1.1 Vorbereitungsintervall.....  | 105        |
| 3.2.1.2 Feedbackintervall.....   | 109        |
| 3.2.1.3 Erfolgreiche SCP-Kontrolle.....  | 112        |
| 3.2.1.4 Einzelstatistiken.....   | 113        |
| 3.2.1.5 Ergebnisse für die Patientengruppe mit erreichtem Zielkriterium ....             | 121        |
| <b>3.3 Berichtete Strategien zur SCP-Kontrolle.....</b>                                  | <b>124</b> |
| <b>4. DISKUSSION.....</b>  | <b>125</b> |
| <b>4.1 Erwartete Ergebnisse auf Basis des bisherigen Erkenntnisstandes.....</b>          | <b>125</b> |
| <b>4.2 Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit.....</b>                   | <b>130</b> |
| 4.2.1 EEG-Ergebnisse.....  | 130        |
| 4.2.2 Strategien.....  | 133        |
| 4.2.3 fMRT-Ergebnisse.....   | 134        |
| <b>4.3 Neuroanatomische Korrelate der SCP-Kontrolle.....</b>                             | <b>147</b> |
| <b>4.4 Kritische Betrachtung der Arbeit und Ausblick auf weitere Untersuchungen.....</b> | <b>152</b> |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>   | <b>155</b> |
| <b>II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>  | <b>159</b> |
| <b>III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>   | <b>161</b> |
| <b>IV. TABELLENVERZEICHNIS.....</b>  | <b>162</b> |
| <b>V. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>  | <b>164</b> |
| <b>VI. DANKSAGUNG.....</b>   | <b>183</b> |



## 1. EINLEITUNG

Schnittstellen zwischen Mensch und Maschine (Brain Computer Interfaces, BCIs) sowie die Möglichkeit, über Biofeedback physiologische Parameter, die sich naturgemäß der bewussten Kontrolle entziehen, wie z.B. die elektrische Hirnaktivität, gezielt steuern zu können, haben die Forschung in den letzten Jahren beflügelt. Mittlerweile arbeiten unzählige Forschergruppen an den verschiedensten Ansätzen zur BCI-Kontrolle (siehe Kapitel 1.3.2).

Die Anwendung von BCIs hat in die Therapie diverser Erkrankungen Einzug gehalten. Die therapeutische Wirksamkeit von BCIs bei Epilepsie, HKS und Alkoholismus wurde in vielen Studien belegt (siehe Kapitel 1.3.1). Vor allem aber eröffnen moderne BCI-Technologien zur Steuerung von Neuroprothesen und Kommunikationssystemen gelähmten Menschen innovative Möglichkeiten und verbesserte Perspektiven, am sozialen Leben teilzunehmen. Der Stellenwert eines erfüllten Soziallebens bei chronisch schwerst gelähmten Patienten hat sich am Beispiel der ALS-Patienten in vielen Studien erwiesen (siehe Kapitel 1.5.7).

Das in dieser Arbeit als BCI verwendete Thought Translation Device (TTD), das auf Feedback-gestützter SCP-Kontrolle basiert, steht motorisch beeinträchtigten Patienten schon seit vielen Jahren zu Verfügung. 1981 veröffentlichten Birbaumer und Kollegen die ersten Ergebnisse zum erfolgreichen Einsatz des TTD als Kommunikationssystem bei ALS-Patienten mit klassischem Locked-In Syndrom (LIS). Mittlerweile wurde dieses Kommunikationssystem enorm weiterentwickelt und auf die individuellen Bedürfnisse ihrer Anwender abgestimmt. Ein spezieller Internetbrowser wurde entwickelt, so dass den gelähmten Patienten selbst zeitgemäße Kommunikationsmedien zugänglich sind. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag dazu, dass Patienten trotz schwerster motorischer Behinderungen eine zufrieden stellende Lebensqualität erfahren können (siehe Kapitel 1.5.7).

Dennoch konnte auch mit einem klinisch so erfolgreich eingesetzten BCI wie dem TTD, für ALS-Patienten die Angst vor dem „Eingeschlossensein im eigenen Körper“ im Endstadium der Erkrankung nicht gebannt werden. Nicht zuletzt auch aus diesem Grund nehmen selbst unter den sehr gut über die therapeutischen Möglichkeiten informierten ALS-Patienten nur sehr wenige, in Deutschland aktuell ca. 4%, invasive lebensverlängernde Maßnahmen, wie die tracheostomagestützte künstliche Beatmung, in Anspruch (Müller & Ludolph, 2007; siehe auch Kapitel 1.4 und 1.5).

Einige Zeit sah es so aus, dass das TTD auch bei einem totalen LIS anwendbar ist, da es vollkommen unabhängig von jeglicher Muskelaktivität ist. Einmal gelernte BCI-Kontrolle erwies sich als über die Zeit sehr stabil, auch ohne fortgesetztes Training (Kotchoubey, Schleichert, Lutzenberger & Birbaumer, 1997). Auch die bei der ALS häufig rasant fortschreitenden degenerativen Hirnprozesse und die damit verbundenen motorischen Beeinträchtigungen scheinen der SCP-Kontrolle, wenn sie erst einmal besteht, keinen Abbruch zu tun. Ob diese Annahmen bis in den totalen LIS-Zustand hinein tatsächlich für die meisten Patienten zutreffen, wird sich jedoch noch in den fortlaufenden Studien über die aktuell mit dem BCI-System kommunizierenden ALS-Patienten bestätigen müssen. Längerfristige empirische Beobachtungen sprechen allerdings dafür, dass LIS-Patienten nur unter der Voraussetzung, dass die BCI-Kontrolle bereits vor Eintritt des totalen LIS erworben wurde, mit dem BCI kommunizieren können. Bisher hat zumindest noch kein Patient, der sich zu Trainingsbeginn bereits im totalen LIS befand, die SCP-Kontrolle erwerben können. Es ist fraglich, ob Patienten, die sich über einen längeren Zeitraum im totalen locked-in Zustand befinden, überhaupt noch in der Lage sind, alternative Kommunikationsmethoden zu erlernen. Lediglich ein gelungener Fall ist bekannt geworden, bei dem eine 46-jährige ALS-Patientin, nach ca. 1-jährigem totalen LIS, mit Hilfe der pH-Kommunikationsmethode (Wilhelm, Jordan & Birbaumer, 2006), zumindest für kurze Zeit,



kommunizieren konnte. Bei dieser Methode musste die Patientin allerdings auch keine neuen Fähigkeiten, vergleichbar zur SCP-Kontrolle, erwerben. Es wurde lediglich der von der ALS-Erkrankung unversehrt gebliebene Speichelreflex, der z.B. über den Gedanken an Zitrone auslösbar ist und dessen Folge eine messbare pH-Wert Veränderungen im Speichel ist, als alternatives Körpersignal zur Wiederherstellung einer rudimentären Kommunikation genutzt. Das SCP-Training blieb bei dieser Patientin, trotz der in EEG-Messungen völlig intakt gezeigten Informationsverarbeitung, leider erfolglos. Aber auch unter den Patienten, die noch nicht im LIS-Zustand sind, können nicht alle die zur BCI-Kommunikation erforderliche SCP-Kontrolle erlernen. Die Ursache dafür, warum diese Patientin und andere Patienten und vor allem diejenigen Patienten, die sich bereits im totalen LIS befinden, die BCI-Kontrolle nicht erlernen können, bleibt unklar. Birbaumer (2006) vermutete in diesem Zusammenhang, dass, ähnlich wie in Lernstudien an kurarisierten Ratten gefunden (Dworkin & Miller, 1986), die Fähigkeit zur operanten Konditionierung, die für das Erlernen der SCP-Kontrolle erforderlich ist, nach lang andauernden Zustand völliger Lähmung verloren gehen kann.

Die aus den Arbeiten von Kotchoubey et al. (1997) zur Stabilität der EEG-Kontrollfähigkeit abgeleitete Annahme, dass eine einmal erlernte SCP-Kontrolle bis in den LIS erhalten bleiben kann, könnte in soweit interpretiert werden, dass die fortwährende Anwendung der BCI-Kommunikation eine wichtige Erfahrung zum Erhalt der Fähigkeit zur operanten Konditionierung darstellen könnte (Kotchoubey, Schleichert, Lutzenberger & Birbaumer, 1997).

Vielleicht sind aber auch die im Falle der ALS angenommenen spezifischen kognitiven Störungen, exekutive Dysfunktionen im weitesten Sinne (siehe Kapitel 1.5.5), die mit der fortschreitenden Involvierung extramotorischer Hirngebiete aggravieren können, für das Scheitern des SCP-Trainings bei ALS-Patienten im bereits manifestierten LIS und das

erschwerter Erlernen im Vergleich zu Gesunden verantwortlich. Auch bei Epilepsie-Patienten und Kindern mit HKS wurden ähnliche hemmende Lernbedingungen durch frontale Dysfunktionen angenommen.

Die organischen Grundlagen der kognitiven Defizite bei ALS sind in Ansätzen bekannt. Die Degenerationen erstrecken sich mit fronto-temporalem Schwerpunkt weitreichend über motorische und extramotorische Regionen, einschließlich der limbo-thalamo-kortikalen Bahnen, dem medialen präfrontalen Kortex, zingulären Kortex, parahippokampalen Gyrus sowie thalamischer Kerne (siehe Kapitel 1.5.6).

Bei der Ursachensuche für das Versagen des SCP-Trainings bei manchen Patienten können Erkenntnisse darüber, welche neuroanatomischen Areale für die Fähigkeit zur erfolgreichen EEG-Kontrolle verantwortlich sind, von klärendem Wert sein.

Modelle darüber, welche Hirnareale beim Erwerb der SCP-Kontrolle eine Rolle spielen, liegen bereits aus Studien an Gesunden und Epilepsiepatienten vor und liefern erste mögliche Erklärungsansätze (siehe Kapitel 1.7). So wird z.B. dem Frontalhirn beim Erwerb der SCP-Kontrolle eine wichtige Funktion zugeschrieben, welches unter der ALS-Erkrankung geschädigt sein kann (siehe Kapitel 1.5.6).

Neben der Klärung der noch offenen Fragen können die Erkenntnisse über die neuronalen Grundlagen der SCP-Kontrolle zur Optimierung des SCP-Trainings für ALS-Patienten, zum Beispiel über ein spezielles Aktivierungstraining, der für eine erfolgreiche SCP-Kontrolle gefundenen Areale, mit dem von Weiskopf und Kollegen erforschten BOLD-Response BCI, dienen (Weiskopf et al., 2004). Dazu sollte jedoch zunächst die Frage geklärt werden, ob bei gelähmten ALS-Patienten die gleichen neuroanatomischen Korrelate der SCP-Kontrolle vorliegen, wie bei den Gesunden.

Bei der vergleichenden Betrachtung der von der ALS betroffenen Hirnregionen mit denjenigen Arealen, die sich in früheren Studien als maßgeblich involviert in die SCP-Kontrolle gezeigt haben, werden einige Überschneidungen deutlich.

Die Frage nach der Übertragbarkeit der bisherigen Modelle zu den neuroanatomischen Korrelaten der SCP-Kontrolle auf gelähmte ALS-Patienten steht also noch offen und soll deshalb im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

### **1.1 Ziel der Studie**

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der neuroanatomischen Grundlagen der zur BCI-Steuerung verwendeten Fähigkeit zur SCP-Kontrolle an motorisch beeinträchtigten ALS-Patienten.

Nach mehrwöchigem SCP-Training der ALS-Patienten mit dem TTD soll die Ausführung der SCP-Kontrolle mittels des seit Hinterberger et al., 2004 verbesserten Versuchsdesigns, das simultane EEG- und fMRT-Messung und somit SCP-Feedback im MRT-Scanner erlaubt, untersucht werden (Hinterberger, Weiskopf, Veit, Wilhelm, Betta & Birbaumer, 2004b).

Die Untersuchungen bauen auf die bisherigen Forschungsergebnisse zu den zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen der Fähigkeit zur SCP-Selbstregulation an Gesunden und Epilepsie-Patienten auf. Die Übertragbarkeit der bisherigen Ergebnisse auf ALS-Patienten soll überprüft werden.

Grundlegend wird eine Übereinstimmung zu den bisherigen Modellen der anatomischen Grundlagen der SCP-Kontrolle erwartet, allerdings sind Abweichungen in den von der ALS-Erkrankung typischerweise betroffenen Hirnarealen zu vermuten.

## **1.2 Übersicht zu den folgenden Kapiteln**

Nach der Einleitung in das Thema und die Erläuterung der Ziele dieser Arbeit in den vorangegangenen beiden Kapiteln 1.0 und 1.1 wird in den folgenden Kapiteln 1.3 bis 1.8 der theoretische Hintergrund näher beleuchtet. Einführend wird eine Definition der Gehirn-Computer Kommunikation gegeben (1.3.) und in den Unterkapitel 1.3.1.-1.3.2 auf deren klinische Anwendung und die erfolgreichsten Forschergruppen und deren methodische Ansätze eingegangen. Dem in dieser Studie zur Gehirn-Computer Kommunikation verwendeten TTD wurde ein eigenes Unterkapitel (1.3.3) gewidmet.

Da im Rahmen dieser Arbeit motorisch beeinträchtigte ALS-Patienten, eine Hauptzielgruppe der BCI-Kommunikation, untersucht werden, wird in den Kapiteln 1.4-1.5 ausführlich über das LIS (1.4) und die ALS-Erkrankung (1.5) inklusive der kognitiven und neuroanatomischen Schädigungen (1.5.5 und 1.5.6) sowie der für die BCI-Anwendung relevanten psychosozialen Hintergründe (1.5.7) betroffener Patienten berichtet.

Die Kapitel 1.6-1.7 geben eine Einführung in Neurofeedback-Methoden und liefern im Speziellen einen Überblick über den Stand der Forschung zu den SCP, SCP-Feedback und den ersten Untersuchungen zu den neuroanatomischen Grundlagen der SCP-Kontrolle. Abschließend für den Einleitungsteil wird im Kapitel 1.8 die theoretische Basis zur Wahl der in dieser Untersuchung verwendeten Messmethoden und experimentellen Paradigmen erläutert.

Im Kapitel 2 wird das methodische Vorgehen der Studie erläutert, inklusive der Beschreibung der Stichprobe (2.1), des experimentellen Versuchsaufbaus (2.2.1.1 und 2.2.3.1) und Versuchsablaufs (2.2.1.2 und 2.2.3.2) sowie der Methodik der Datenerhebung (2.2.1.3 und 2.2.3.3) und Datenauswertung (2.2.1.4 und 2.2.3.4). Kapitel 3 dient der Darstellung der Ergebnisse, die unter 3.1 die Performance-Maße des SCP-Trainings und

unter 3.2 die BOLD-Aktivitäten während der ausgeübten SCP-Kontrolle zusammenfasst. Im Kapitel 3.3 werden die verwendeten Strategien aufgeführt.

Das Kapitel 4 beinhaltet die Diskussion der Ergebnisse. Für die Interpretation der im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse werden zunächst die Erwartungen auf Basis der bisherigen Erkenntnisstandes aus den Studien an Gesunden und Epilepsiepatienten zusammengefasst (4.1) und diese anschließend mit den Ergebnissen der ALS-Patienten verglichen (4.2) und davon die neuen Erkenntnisse zu den neuroanatomischen Korrelaten der SCP-Kontrolle abgeleitet (4.3). Im Kapitel 4.4 soll die Arbeit kritisch betrachtet werden und ein Ausblick auf weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten gegeben werden.

Das abschließende Kapitel 5 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die vorliegende Arbeit.

### **1.3 Brain-Computer Interfaces**

Ein Brain-Computer Interface (BCI) ist ein System, welches eine direkte Kommunikation zwischen Gehirn und Computer erlaubt. Die Kommunikation kann in beide Richtungen erfolgen, so dass ein BCI einerseits dazu verwendet werden kann, Hirnaktivitäten zu beeinflussen und andererseits, um im Gehirn generierte Signale zu empfangen und diese zur Kommunikation mit der Umgebung zu nutzen.

Ein BCI zur Kommunikation mit der Umgebung kann in drei Steuerungselemente unterteilt werden: Elektrophysiologische Hirnaktivität des Probanden, Übersetzung dieser Signale in Steuerungssignale die Applikationen steuern und die Applikation. Ein künstlicher Output wird als Kommunikationskanal geschaffen.

Die Bezeichnungen BCI und Gehirn-Computer Kommunikation tauchen oft in wissenschaftlichen Publikationen oder der populären Presse auf. Mit wachsendem Fortschritt

in Technologie und Wissenschaft expandieren Interesse und Perspektiven für die Entwicklung und Anwendung von BCI. Es wird verstärkt erforscht, welche Informationen des Gehirns nutzbar gemacht und wie diese am effektivsten in Kommandosignale übersetzt werden können. Das Auffinden neuer Kommunikationslinks steht dabei in unmittelbarem Zusammenhang mit der Suche nach adäquaten physikalischen neuronalen Interfaces, technologischen Weiterentwicklungen bei der Verarbeitung großer Datenmengen sowie der Implementierung mathematischer Tools zur Übersetzung der komplexen neuronalen Signale in zur Kommunikation geeignete Kommandos. In den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte bei der Detektion neuraler Signale und deren Übersetzung in Kommandosignale zur Device-Kontrolle gemacht. Potenziell schnellere und flexiblere Systeme, die intrakortikale Aufzeichnungen verwenden, wurden getestet. Studien an Affen haben gezeigt, dass die Verwendung des neuronalen Outputs des motorischen Kortex bei der Steuerung eines Computerkursors fast vergleichbar effektiv war wie die natürliche Ausführung per Hand. Trotz fortgeschrittener Forschung bleiben wissenschaftliche und technologische Herausforderungen.

### ***1.3.1 Klinische Anwendung***

BCI zur Beeinflussung von Hirnaktivitäten werden bereits seit den 70er Jahren in der Therapie neurologischer Erkrankungen genutzt. Am bekanntesten sind die Tiefen-Stimulations-Implantate bei Parkinson-Patienten, welche die Aktivität der Basalganglien therapeutisch beeinflussen können (Benabid et al., 2001).

Die über die BCI-Kontrolle erworbene Fähigkeit zur EEG-Selbstregulation konnte außerdem in der Therapie von Epilepsie erfolgreich eingesetzt werden. Es gibt zwei Hauptansätze in der Anfallskontrolle mittels EEG-Feedback. Der erste Ansatz wurde ursprünglich von Sterman (Sterman & Friar, 1972) entwickelt und bereits vielfach im Forschungs- und

klinischen Kontext angewendet. Er umfasst die Verstärkung oder Verminderung bestimmter EEG-Frequenzen, wie z.B. die Erhöhung des Sensomotorischen Rhythmus (SMR; 12-15 Hz) Anteils bei gleichzeitiger Unterdrückung von Theta (4-7 Hz).

Der zweite Ansatz, der im Tübinger Institut entwickelt wurde, basiert auf der Regulation der SCP. Die SCP, die vielleicht anatomisch oder physiologisch vergleichbar zu ictalen DC Shifts sind, werden als verantwortlich für die Anfallsgenese gesehen, wobei negative SCP vor und während der Anfälle zu beobachten sind (Ikeda et al., 1996). Der Zusammenbruch der intrakortikalen Inhibition bei einem epileptischen Anfall spiegelt sich in starker kortikaler Negativität wider. Durch das Erlernen einer gezielten anfallskohärenten SCP-Positivierung konnte eine Senkung der epileptischen Anfallshäufigkeit erreicht werden (Daum et al., 1993). Antiepileptika wie der Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Kanalblocker Carbamazepin reduzieren die Erregbarkeitsschwelle und verhindern so das Ausbreiten („spreading“) einer fokalen Erregung. Dies geschieht systemisch und zeitlich unspezifisch und ist somit mit zahlreichen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Myoklonien verbunden. 20-50% der Patienten bleiben darüber hinaus auch nach wiederholter Medikation therapieresistent. Die SCP-Selbstregulation ermöglicht im Vergleich dazu eine nebenwirkungsfreie und zeitbezogene Anfallsprophylaxe. Durch die Generierung einer langandauernden Positivierung können die Patienten bei der Ankündigung eines Anfalls (Aura) den anfallsauslösenden negativen Spitzen selbst entgegenwirken. EEG-Feedback von SCP zeigte bei Patienten mit unbehandelbarer Epilepsie eine Reduktion der Anfallhäufigkeit (Rockstroh et al., 1993). Die Ergebnisse bestätigten sich in einer kontrollierten Studie mit 52 Wochen post-treatment follow-up (Kotchoubey et al., 2001). In dieser Studie von Kotchoubey et al., erreichten 14 von 34 Epileptikern nach 20–40 Sitzungen eine vollständige Anfallskarenz. Des Weiteren wurde die SCP-Selbstregulation auch bei Patienten mit Depression (Schneider, Heimann, Mattes, Lutzenberger & Birbaumer, 1992), Schizophrenie (Schneider et al., 1992),

Alkoholabhängigkeit (Schneider et al., 1993) und bei Kindern mit Aufmerksamkeitsproblemen (Schlottke, 1988; Rockstroh, Elbert, Lutzenberger & Birbaumer, 1990), ADHS (Heinrich, 2004) und Migräne (Siniatchkin, Hierundar, Kropp, Kuhnert, Gerber & Stephani, 2000) eingesetzt.

Die Anwendung von BCI zur Kommunikation ermöglicht eine vom Muskelapparat unabhängige Interaktion mit der Umwelt. Ihr großer Nutzen besteht deshalb hauptsächlich darin, gelähmten Menschen die Kommunikation und Steuerung der Umgebung zu ermöglichen. Sie sind aber auch von potentielltem Wert für die Wiederherstellung neurologischer Funktionen in Zusammenhang mit degenerativen muskulären Erkrankungen, Schlaganfall oder Störungen des Nervensystems. ALS-Patienten waren die erste Patientengruppe in der Entwicklung der EEG-gestützten BCI-Kommunikation. Durch schnelle Antwortfolge und Kovariation mit kognitiven Prozessen sind elektrische Signale des Gehirns besonders für computergestützte Kommunikation geeignet. Die SCP-Selbstkontrolle eröffnete die Möglichkeit einer effizienten Kommunikationshilfe. Birbaumer et al. ist es gelungen, zahlreiche Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Defiziten in der über SCP-gesteuerten BCI-Kommunikation erfolgreich zu trainieren (Birbaumer, 2006).

Das mit Hilfe des BCI gewonnene Binärsignal kann anschließend für verschiedene Applikationen genutzt werden: zur Steuerung elektronischer Geräte, wie Lampen, Radio oder Fernseher, Steuerung von Prothesen (Pfurtscheller, 2000) bis hin zum Schreiben über ein entsprechendes Spelling-Programm (Birbaumer, 1999; Perelmouter, Kotchoubey, Kübler, Taub & Birbaumer, 1999; Perelmouter & Birbaumer, 2000) und in Kombination mit einem speziellen Browser zur Informationssuche im Internet (Karim et al., 2006; Bensch et al., 2007).

Neben des bereits angesprochenen Problems, dass nicht alle Patienten die BCI-Kontrolle erlangen können, liegen die anwendungstechnischen Probleme dieser Systeme vor allem in



deren Langsamkeit und Fehleranfälligkeit. Die Extraktion bestimmter EEG-Signale ist oftmals schwierig. Die zur Kommunikation verwendbaren Hirnssignale von dem starken Hintergrundgeräusch (noise) des Rest-EEG zu trennen, ist aufwendig.

Verschiedene EEG-Parameter und methodische Ansätze mit unterschiedlichen Anwendungsschwerpunkten wurden zur BCI-Entwicklung herangezogen, mehrere Forschergruppen haben sich dazu gebildet. Diese werden im folgenden Kapitel 1.3.2 aufgeführt.

### ***1.3.2 Führende Forschungsgruppen und methodische Ansätze***

Insgesamt sind bereits über 20 Institute mit der BCI-Entwicklung beschäftigt. Die erfolgreichsten Institutionen sind die TU Graz unter Leitung von Pfurtscheller, das Wadsworth Center in Albany unter Leitung von Wolpaw, die University of Illinois unter Leitung von Donchin, Middendorf Scientific Services, USA unter der Leitung von Middendorf, das Air Force Research Laboratory unter McMillan and Calhoun und die Universität Tübingen unter Leitung von Birbaumer. Die unterschiedlichen Forschungsansätze haben gezeigt, dass sich mehrere Signalquellen zur BCI-Steuerung eignen. Im Folgenden soll ein Überblick zu den potentiellen Akquisitionsmethoden gegeben, darunter einige Anwendungsbeispiele detailliert beschrieben und deren mögliche Vor- und Nachteile in der Anwendbarkeit betrachtet werden. Unter den Akquisitionsmethoden gibt es invasive und nicht-invasive Verfahren. Nicht-invasive Methoden erlauben eine Erfassung der Hirninformationen ohne chirurgische Eingriffe.

Beispiele für nicht-invasive Verfahren sind die Positronen Emissions Tomographie (PET), die Magnetenzephalographie (MEG), das Magnetic Resonance Imaging (MRI), die Near-infrared Spectroscopy (NIRS) und die Elektroenzephalographie (EEG).

Das EEG hat unter diesen Methoden die längste Tradition und die bisher umfangreichsten Arbeiten. Die Gründe dafür sind, dass das EEG im Vergleich den anderen Signalquellen die höchste zeitliche Auflösung besitzt und mit dem geringsten Aufwand verbunden ist. Zu dem werden Technologien zur EEG-Erhebung bereits seit vielen Jahren erforscht (siehe Kapitel 1.8.1).

Innerhalb der EEG-basierten BCI-Methoden sind zwei Gruppen von Systemen zu unterscheiden, das sind zum einen BCIs, die auf der Erkennung distinkter Gehirnaktivität basieren und zum anderen BCIs, die auf den Prinzipien des operanten Lernens basieren.

Zur erstgenannten Gruppe gehören z.B. Systeme, die auf der Erkennung der P300 beruhen. Die P300 ist ein positiver Peak im EEG, der auf seltene, bedeutsame Reize mit einer Latenz von etwa 300-400ms zentriert über dem Parietalkortex folgt (Donchin & Smith, 1970). Dabei gilt, je unwahrscheinlicher das Auftreten des seltenen Reizes ist, desto größer ist die ausgelöste P300 (Donchin, Spencer & Wijesinghe, 2000). Bei der Anwendung der P300 können z.B. gewünschte, vom Probanden zu erzeugende Buchstaben- oder Symbolkombinationen, nach visueller Fixierung mit selten auftretenden visuellen Reizen gekoppelt werden, um P300 Wellen auszulösen (Farwell & Donchin, 1988). Durch die Auslösung von P300 Wellen können zum Beispiel auch in einer virtuellen Welt blinkende Gegenstände gezielt angesteuert werden. Eine typische Versuchsanordnung könnte folgendermaßen aussehen. Dem Teilnehmer wird eine Sequenz von häufigen und seltenen Stimuli präsentiert. Zusätzlich wird der Teilnehmer gebeten, auf die Kategorisierung der Stimuli zu achten. Unter diesen Umständen löst das seltene Ereignis die P300 aus. Eine 6 x 6 Symbolmatrix möglicher Auswahlen, das Alphabet, Zahlen oder Symbole enthaltend und ein Quadrat mit 36 Zellen ergebend, wird auf einem Bildschirm präsentiert. Das EEG wird zentro-parietal (Pz) abgeleitet, während die Auswahl aufblinkt. Die visuellen Stimuli bestehen aus dem zufälligen Blinken einer Reihe oder Spalte der Matrix. In einem

kompletten Trial mit 12mal Blinken, blinkt jede Reihe und Spalte zweimal auf. Der Anwender trifft die Auswahl, in dem er zählt, wie häufig die Reihe oder Spalte, welche die Wahl beinhaltet, aufblinkt. Das abgeleitete EEG wird digitalisiert und die mittlere Antwort jeder Reihe und Spalte und die P300 für jede mögliche Wahl berechnet. Nur die getroffene Wahl des Anwenders evoziert eine große P300. Das BCI nutzt diesen Effekt, um die Absicht des Nutzers wiederzugeben. Bei Patienten mit visuellen Beeinträchtigungen können alternativ auch auditorische oder taktile Stimuli verwendet werden. Langzeitstudien ergaben allerdings, dass die P300 habituieren kann und damit die BCI Leistung sinkt (Ravden & Polich, 1999).

Ein klarer Vorteil der auf der Erkennung von spezifischer Hirnaktivität beruhenden BCI ist, dass sie kein vorangehendes Training erfordern. Nachteilig sind die Möglichkeit einer Habituation mit verbundener Leistungssenkung bei längerer Anwendung sowie die Begrenzung auf die vorgegebene Selektion präsentierter Buchstaben oder Symbole.

Zu einer anderen Gruppe gehören die Feedbacksysteme, die über die externe künstliche Rückmeldung einer EEG-Komponente deren interne Steuerung ermöglichen. Das Feedback vermittelt in quasi Echtzeit Informationen über die Ausprägung der EEG-Parameter. Es besteht in der Regel aus einfachen Signalen, welche prinzipiell jeder Sinnesmodalität entsprechen können. Gewünschte Veränderungen im Sinne einer Aufgabenstellung werden durch Erfolgsmeldungen, die ebenfalls einfache Stimuli unterschiedlicher Modalität sein können, positiv verstärkt (operante Konditionierung). Ziel des Lernvorgangs ist die Selbstregulation des EEG-Parameters (Kamiya, Callaway & Yeager, 1969; Serman, 1977). Mit dieser Feedback-Methode ist es z.B. gelungen, die Selbstregulation des Mu-Rhythmus und der SCP operant zu konditionieren. Seit mehr als zehn Jahren arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen mit den Mu-Rhythmus-basierten BCI. Die Arbeitsgruppe von Wolpaw verwendet die operante Konditionierung von Mu-Rhythmus Amplituden. Der Mu-

Rhythmus, oder auch sensomotorischer Rhythmus, ist eine EEG-Komponente im Frequenzbereich von 8-12 Hz, die über dem sensomotorischen Areal des Kortex abgeleitet werden kann. Diese Kortexregionen sind direkt mit motorischen Output-Kanälen verbunden, weshalb der Mu-Rhythmus unter anderem auch als besonders geeignet erscheint. Das Potential zur Konditionierung wurde bereits demonstriert (Kuhlman, 1978; Serman, 1977). Der Mu-Rhythmus ist manchmal assoziiert mit einer 18-25 Hz Beta-Rhythmus-Aktivität, welche ebenfalls verwendet werden kann. Bewegung oder Bewegungsvorbereitung sind typischerweise begleitet von einer Abnahme der Mu- und Beta-Aktivität (ERD, Event-Related Desynchronization) über dem sensomotorischen Kortex (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). In der Zeitperiode nach einer Bewegung oder mit Entspannung nimmt der Rhythmus zu (ERS, Event-Related Synchronization).

Die Ausführung von Arm- oder Beinbewegungen und die bloße Vorstellung der Bewegung aktivieren dieselben kortikalen Areale, was in fMRI- (Porro et al., 1996) oder PET-Untersuchungen (Grafton et al., 1996) demonstriert werden konnte. Die Quantifizierung des sensomotorischen Rhythmus hat gezeigt, dass die raum-zeitlichen Muster der ERD bei tatsächlicher Hand- oder Fußbewegung im Vergleich zu deren bloßen Vorstellung sehr ähnlich sind (Pfurtscheller, Neuper, Ramoser & Müller-Gerking, 1999). Tatsächlich ausgeführte Bewegungen sind zur Steuerung dieser EEG-Parameter also nicht erforderlich (McFarland, Miner, Vaughan & Wolpaw, 2000). Unter Benutzung des über dem sensomotorischen Kortex ableitbaren Mu-Rhythmus konnte z.B. über die kognitive Vorbereitung auf eine motorische Aktivität und/oder Vorstellung einer motorischen Aktivität eine Kursorbewegungen gesteuert werden (Serman, 1977; Wolpaw, McFarland, Neat & Forneris, 1991). Die Mu- oder Beta-Rhythmusamplitude kann anschließend online über eine Frequenzanalyse berechnet und in die Kursorbewegung übersetzt werden. Eine typische Signalumsetzung konnte folgendermaßen erfolgen: größere Amplituden bewegen den Cursor

nach oben und kleiner Amplituden nach unten. Wird ein Target korrekt erreicht, dient das Aufblinken des Bildschirms als Verstärker für den Anwender. Bei Nichterreichen des Targets, beginnt das Trial von neuem. Als verwendete Strategien in der initialen Session gaben die meisten Anwender für diese Versuchsanordnung motorische Vorstellungen (z.B. Vorstellung von Handbewegung, Aktivitäten mit dem gesamten Körper, Entspannung, usw.) an. Mit fortschreitendem Training wurden die Strategien allerdings weniger wichtig. Die Probanden gaben an, die Cursorsteuerung ähnlich wie motorische Bewegungen ausführen zu können, ohne sich über die Details der Bewegungssteuerung bewusst zu sein (Wolpaw et al., 2002). In einem Experiment von Wolpaw et al. (1991) erlernten die Probanden z.B., einen Cursor mittels Erhöhung und Erniedrigung der Mu- oder Beta-Rhythmusamplituden von der Mitte eines Computerbildschirmes zu einem Target, alternativ nach oben und unten zu steuern. In einer Folgestudie (Wolpaw & McFarland, 1994) konnten Probanden erfolgreich zwei Kanäle der bipolaren EEG-Aktivität verwenden (z.B. über C3 oder C4), um eine 2-dimensionale Kursorbewegung auf dem Bildschirm auszuführen. Die meisten Anwender (80%) erreichten innerhalb von 2 bis 3 Wochen signifikante Kontrolle.

Seit 1981 konnte vielfach nachgewiesen werden, dass die meisten Menschen in der Lage sind SCP-Selbstkontrolle zu erlernen (Elbert, 1980; Birbaumer, Elbert, Lutzenberger, Rockstroh & Schwarz, 1981; Rockstroh et al., 1990,1993). Die Differentierung der SCP in kortikale Positivierung und Negativierung ermöglicht die zuverlässige Erzeugung einer dichotomen Information, die für die BCI-Kommunikation geeignet ist. Auf die SCP-Feedback Methode, die in dieser Untersuchung angewendet wurde, wird in den folgenden Kapiteln (1.3.3 und 1.6.1) genauer eingegangen.

Auch nach längerer Anwendung EEG-Feedbackgesteuerter BCIs konnten keine Einbußen in der Leistungsfähigkeit beobachtet werden. Durch die Kontrolle eines virtuellen Cursors können vielfältige Antwortoptionen gewählt werden. Die Anwendung EEG-basierter

Output-Signale erfordert jedoch in der Regel wiederholte Messungen und erlaubt nur wenige Auswahloptionen pro Minute. Die Langsamkeit dieser BCI-Systeme basiert auf der indirekten Natur der Signale und der relativ langen Zeit (oft mehrere Sekunden), die der User benötigt, das Signal zu modifizieren. Für diese Art von BCIs ist es unmöglich, die Bewegungsabsicht direkt auszulesen. Das neurale Spiking, das diese Information beinhaltet, wird durch die Mittelung und Filterung am Skalp verloren. Das verwendete Signal ist ein Substitut des eigentlichen neuronalen Signals das Bewegung enkodiert und der Anwender muss zunächst erlernen, wie sich das arbiträre Signal zu einer beabsichtigten Bewegung verhält. Das Signal ist aufmerksamkeitsabhängig und kann mit anderen Aktivitäten interferieren, wodurch die BCI-Kontrolle gestört werden kann.

In den letzten Jahren wurden zunehmend auch invasive Methoden in der BCI-Entwicklung herangezogen. Die Signalqualität verbessert sich bei invasiven Aufzeichnungen auf der Hirnhaut, subdural auf der kortikalen Oberfläche oder intrakortikal direkt an den Nervenzellen. Enorm hohe räumliche und zeitliche Auflösungen bis hin zur Aufzeichnung einzelner Neurone lassen sich dadurch erreichen.

Evarts hat bereits in den 60iger Jahren in seinen Tierexperimenten Mikroelektroden in den zerebralen Kortex implantiert, um Aktionspotentiale einzelner Neurone während der Bewegungsausführung aufzuzeichnen. In weiterführende Studien wurde untersucht, ob Tiere erlernen können, die neurale Feuerrate zu kontrollieren (Evarts, 1966).

Die Perspektive, mit diesen Signalen zu kommunizieren oder Neuroprothesen zu steuern, wurde durch weitere Studien bestätigt.

In den Arbeiten von Bakay und Kennedy in Atlanta (1998) wurden Glaskegel-Elektroden in den Kortex implantiert wurden, welche an nahe gelegene Neurone anwachsen. Ein Elektroden beinhaltender „proprietary neurotrophic factor“ wird in den Kortex implantiert (Kennedy, Bakay & Sharpe, 1992). Die „neurotrophic factors“ stimulierten anliegende

Neuronen zum Wachstum in die Glaselektrode. Diese Elektroden wurden in die motorischen Kortices von Affen und annähernd locked-in ALS oder Hirnstamminfarkt-Patienten implantiert. Sie lieferten stabile neuronale Aufzeichnungen für mehr als ein Jahr (Kennedy & Bakay, 1998; Kennedy, Bakay, Moore, Adams & Goldwaithe, 2000). Sie verwendeten dabei das Aktionspotential kortikaler Neurone. Die Probanden lernen die neuronale Feuerrate zu kontrollieren, um einen Cursor zur Auswahl von Buchstaben oder Symbolen auf einem Bildschirm zu steuern. Bisher konnte ein Anwender mit diesem BCI kommunizieren in dem er eine Dimension von Kursorbewegung und residualer EMG-Kontrolle mit einer maximalen Rate von drei Buchstaben in 60 s (ca. 15 bits/min) am 423-ten Tag nach Elektrodenimplantation (Kennedy, Bakay, Moore, Adams & Goldwaithe, 2000). Bei ALS-Patienten gelang es, die Entladungsfrequenz einzelner umschriebener Pyramidenzellverbände operant zu konditionieren (Kennedy & Bakay, 1998).

Nicolelis und Chapin (2002) implantierten Mikroelektroden auf den Motorischen Kortex von Affen, um mit dem BCI einen Roboterarm zu steuern. Eine Gruppe um Nicolelis (Wessberg et al., 2000) trainierte Affen, kortikale Muster von Aktionspotentialen von 96 Mikroelektroden aus dem motorischen, prämotorischen und parietalen Kortex zu produzieren. Mit relativ einfachen linearen und nicht-linearen Algorithmen konnte nach intensivem Training intendierte Armbewegungen direkt aus dem Gehirn auf einen prosthetischen Roboterarm übertragen werden, der die Greifbewegungen ausführte. Zur Entwicklung geeigneter Algorithmen ist die Kenntnis der Produktion des neuronalen Musters, welches den Zielzustand repräsentieren soll, notwendig. Wessberg et al. (2000) trainierten zwei Affen über mehr als ein Jahr in mehreren dreidimensionalen Handbewegungen bevor sie ein geeignetes Muster von Aktionspotentialfrequenzen von ihren 92 Mikroelektroden identifiziert hatten, das die Handbewegungen präzise abbildete und diese für den künstlichen Arm als Steuersignale benutzt werden konnten.

Der potentielle Vorteil dieser invasiven Methoden ist die Möglichkeit einer schnelleren und präziseren Kommunikation im Vergleich zu EEG-basierten BCI. Trotz der enormen Vorteile bleiben sie am Menschen bisher noch kaum anwendbar, da sie schwerwiegende chirurgische Eingriffe ins Gehirn erfordern. Die Schwelle für den klinischen Einsatz ist entsprechend höher als bei EEG-basierten BCI. Für Patienten mit extrem schweren Beeinträchtigung der Kommunikation mit der Umgebung stellen sie allerdings eine vielversprechende Alternative dar.

### ***1.3.3 Thought Translation Device (TTD)***

Innerhalb der letzten 10 Jahre hat die Arbeitsgruppe des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in Tübingen unter der Leitung von Prof. Birbaumer das TTD, ein BCI auf Basis von SCP-Kontrolle, entwickelt (Birbaumer et al., 1999; Birbaumer, Hinterberger, Kübler & Neumann, 2003; Hinterberger, Kaiser, Kübler, Neumann & Birbaumer, 2001). Die SCP-Kontrolle wird über eine entsprechende Feedbackanordnung erlernt und funktioniert unabhängig von jeder Motorik. Mit dem TTD gelang somit die Entwicklung einer Kommunikationshilfe für schwerst gelähmte Patienten. Selbst Patienten mit LIS (siehe Kapitel 1.4) ist es mit Hilfe des TTD wieder möglich, mit ihrer Umgebung zu kommunizieren. Bislang wurden insgesamt 32 motorisch beeinträchtigte ALS-Patienten erfolgreich mit einem SCP-BCI trainiert. Darunter konnten bisher ca. 7 Patienten die BCI-Kontrolle bis in den LIS-Zustand aufrechterhalten (Birbaumer, 2006).

Über die TTD-Software stehen dem anwendenden Patienten verschiedene Möglichkeiten der Umweltinteraktion offen: mittels Kursorbewegung auf einem Bildschirm können Buchstaben oder Worte ausgewählt und schließlich ganze Sätze gebildet werden.

Das TTD beinhaltet ein Schreibprogramm (Language Support Program, LSP) mit dem über die SCP-Kontrolle Buchstaben oder Wörter in einem Programm-Menü ausgewählt werden



können (Perelmouter & Birbaumer, 2000). Natürlich ist die Geschwindigkeit der Wortbildung nicht annähernd so hoch wie bei der natürlichen Kommunikation: Bei mündlicher Übertragung können 800 und durch das Lesen von Schrift 100-200 Wörter pro Minute übermittelt werden. Im Vergleich dazu ist mit Hilfe des TTD nur eine Übertragung von maximal 2 Buchstaben pro Minute möglich. Dennoch bedeutet dies für schwerst gelähmte Patienten eine entscheidende Verbesserung ihrer Kommunikationsfähigkeit und damit auch ihrer Lebensqualität (siehe Kapitel 1.5.7). Sogar die Steuerung eines Internet-Browsers ist über die SCP-Kontrolle möglich (Karim et al., 2006; Bensch et al., 2007). Seit Erscheinen der ersten Arbeiten zum TTD und seiner erfolgreichen Anwendung bei gelähmten Patienten (Kübler et al., 1999; Birbaumer et al., 1999) ist das Interesse an der BCI-Forschung sowohl im Tier- als auch im Humanbereich deutlich gewachsen.

#### **1.4 Locked-In Syndrom**

Das Locked-In Syndrom ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Es bezeichnet die Unfähigkeit zu jeglicher Kommunikation bedingt durch eine vollständige Bewegungsunfähigkeit bei erhaltenem Bewusstsein. Patienten, die an diesem Syndrom leiden, sind buchstäblich in ihrem Körper „eingeschlossen“.

Je nach Schweregrad der Symptomatik kann nach der von Bauer, Gerstenbrand & Aichner (1983) vorgeschlagenen Unterteilung zwischen dem klassischen, dem inkompletten und dem totalen Locked-In Syndrom differenziert werden. Während bei dem inkompletten LIS noch motorische Reste der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur und bei dem klassischen LIS zumindest noch vertikale Blick- und Blinzelbewegungen erhalten bleiben, gelten Patienten mit totalem LIS als vollständig paralysiert. Eine klinische Unterscheidung vom Koma ist praktisch nicht mehr möglich.

Differentialdiagnostisch werden in erster Linie der Hirntod, der mit Ausfall aller Gehirnfunktionen einhergeht sowie das Koma und das apallische Syndrom abgegrenzt, bei welchen zusätzlich zu den motorischen Beeinträchtigungen auch die Funktionen des Neokortex und somit das Bewusstsein erloschen sind. Die Diagnose kann durch EEG-Untersuchungen gestellt werden.

Zur Inzidenz des Locked-In Syndroms findet man in der Literatur bisher keine exakte Statistik. Es liegen vor allem Veröffentlichungen besonders interessanter Einzelfälle vor. In den letzten Jahren wurde allerdings deutlich mehr zu diesem Thema publiziert.

Die neurologische Symptomatik des LIS wurde erstmalig 1874 von Heubner und 1875 von Leyden und von Darolles beschrieben (Markus & Reber, 1992). Die Bezeichnung „Locked-In Syndrom“ prägten jedoch erst Plum und Posner 1966 (Plum & Posner, 1982).

Neben dem Terminus „Locked-In Syndrom“ werden in der Literatur eine ganze Reihe anderer Begriffe, wie zum Beispiel auch „Monte Christo Syndrom“, „De-efferented state“, „Pseudokoma“ oder „Pseudo-Alpha-Koma“ synonym verwendet (Patterson & Grabis, 1986; Al-Wardi et al., 1975; Bauer et al., 1983) oder „sentient mummy syndrome“ (Bauer et al., 1983).

Der Bezeichnung „Monte Christo Syndrom“ findet ihren Ursprung in dem von Alexandre Dumas 1844 veröffentlichten Roman „Der Graf von Monte Christo“, in dem er sehr differenziert die charakteristischen Kriterien dieses Syndroms beschrieb: *„Unbeweglich wie ein Leichnam saß der Greis in seinem Stuhl, doch bewies der lebhaft und intelligente Blick, (...) dass sein Geist noch vollkommen frisch war (...). Schon konnte er nicht mehr durch eine Geste zum Ausdruck bringen, was er wünschte, schon war ihm die Sprache versagt. Er befahl mit den Augen und dankte mit den Augen, kurz er war ein Leichnam mit lebendigen Augen (...). Es war Übereinkunft, dass der Greis bejahte, indem er die Augen schloss, verneinte, indem er blinzelte“* (Dumas 1844, zit. nach Prosiel & König, 1980, S. 1489).

Viele der verwendeten LIS Synonyme kennzeichnen die anatomische Lokalisation der zerebralen Schädigung, z.B. „Ventrales Ponssyndrom“ (Al-Wardi, Adams & Hamilton, 1975; Prosiegel & König, 1980; Bauer, Gerstenbrand & Rumpl, 1979; Dehaene & Martin, 1976; Feldman, 1971; Lim & Tong, 1978), „Cerebromedullo-spinal-disconnection-Syndrom“ (Prosiegel & König; 1980; Dehaene & Martin, 1976; Hawkes, 1974; Lim & Tong, 1978; Xu et al., 1981; Boisen & Siemkowicz, 1976; Nordgren, Markesbery, Fukuda & Reeves, 1971; Carroll & Mastaglia, 1979), „Pontopseudocoma“ oder „pontine disconnection syndrome“ (Xu et al., 1981), „ventral pontine state“ (Cherington, Stears & Hodges, 1976), „ventral brainstem syndrome“ (Karp & Hurtig, 1974) oder „ventrales Brückensyndrom“ (Bauer, Gerstenbrand & Aichner, 1983).

Neben der Einteilung nach der neurologischen Symptomatik lässt sich das LIS auch nach seinem Verlauf einteilen: es gibt ein transientes und ein chronifiziertes LIS. Chronische Verläufe bis zu 27 Jahren (Thadani et al., 1991) werden in den Veröffentlichungen von Feldman, 1971; Nordgren et al., 1971; Markand & Dyken, 1976; Bauer et al., 1979 und Cappa & Vignolo, 1982 berichtet. Berichte über transiente Ereignisse ohne oder mit nur leichten bleibenden Behinderungen sind relativ selten (Hawkes, 1974; Hawkes & Bryan-Smith, 1974; Bauer et al., 1979). Fälle von transientem LIS sind vor allem deshalb interessant, weil die Betroffenen im Anschluss über ihr Erleben des LIS berichten können, wie z.B. in dem Buch und der aktuellen Verfilmung von Jean-Dominique Bauby: Schmetterling und Taucherglocke (Frankreich, 1997); Julia Tavalaro: Bis auf den Grund des Ozeans. (USA, 1997); Zebin Gernlach: War ich nicht tot genug? (Österreich, 2000); Kunibert Geiger: Das Leben neu lernen; Wie mein Körper Flügel bekam. (Österreich, 2000); Nick Chisholm: Living with locked-in syndrome. (NZ, 2005) und „Die Geschichte meiner Krankheit“ von Pantke (1999).

Ob ein LIS eher transient oder chronisch ist, hängt sicherlich unter anderem von seiner Ursache ab. Degenerative Erkrankungen wie die ALS führen mit ihrer irreversiblen Progredienz an zerebralen Schädigungen bei Entwicklung eines LIS im Endstadium zwangsläufig zu einem chronischen Verlauf. Auch Patterson & Grabois (1986) fanden diesen Zusammenhang und stellten eine frühere und vollständigere Genesung bei LIS mit nonvaskulärer Ätiologie (z.B. Tumor oder Schädel-Hirn-Traumen). Bei der Diagnose des transientem LIS kommen auch weitere, eher untypische Ursachen, wie spezifische Autoimmunprozesse oder der Botulismus (Vergiftung mit bakteriellem Botulinustoxin) in Frage. Auf mögliche Ursachen des LIS wird im folgenden Kapitel 1.4.1. eingegangen.

#### ***1.4.1 Ursachen***

Als Ursachen des LIS können neurodegenerative oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, raumfordernde oder entzündliche Prozesse, Schädel-Hirn-Traumen, Blutungen oder Insulte in Betracht gezogen werden (Markus & Reber, 1992; Haig et al., 1987; Patterson & Grabois, 1986). Durch die Fortschritte in der Akutversorgung und der Intensivmedizin überleben zunehmend mehr Patienten nach schweren Erkrankungen oder Verletzungen des Gehirns, wodurch zwangsläufig die Anzahl an chronisch behinderten Patienten mit massiven körperlichen und geistigen Einschränkungen steigt. Das klinische Bild eines Locked-In Syndroms kann also vor dem Hintergrund verschiedenster zugrunde liegender Schädigungen auftreten. So unterschiedlich die Grunderkrankungen sind, so unterschiedlich scheint auch der weitere Verlauf eines LIS.

Der Literaturüberblick zeigt, dass die Veröffentlichungen über LIS mit vaskulärer Ursache in der Überzahl sind (Al-Wardi et al., 1975; Chase, Moretti & Prenskey, 1968). Katz und Mitarbeiter veröffentlichten 1992 eine Studie über 29 Patienten mit chronischen LIS, bei 15

dieser 29 Patienten lag eine zerebrovaskuläre Erkrankung als Ursache des LIS vor (Katz, Haig, Clark & DiPaola, 1992). In einer Untersuchung von Leon-Carrion und Mitarbeitern (2002) lag bei 86,4% der 44 untersuchten Patienten ein Schlaganfall als Ursache für das Locked-in Syndrom vor (Leon-Carrion, Eeckhout, Dominguez-Morales & Perez-Santamaria, 2002). Patterson und Grabois fanden bei ihrer sehr differenzierten Literatur- und Fallübersicht 1986 bei 139 untersuchten Patienten 105 Fälle mit vaskulärer Ätiologie. Die häufigste Ursache innerhalb der vaskulär bedingten LIS war bei diesen 105 Fällen ein Infarkt der Brückenbasis (82 Fälle). Bei 14 Patienten wurde eine Blutung innerhalb der Brücke festgestellt, 3 Patienten hatten eine Embolie erlitten, bei 4 Patienten fand man einen Mittelhirninfarkt und bei 2 Patienten handelte es sich schließlich um transiente Ischämien, die zu einem LIS geführt hatten. Die Patienten, die unter einem LIS mit vaskulärer Ursache litten, waren bei dieser Stichprobe der zwischen 1959-1983 veröffentlichten Fälle im Durchschnitt älter (56 Jahre) als die Patienten der „non-vaskulären Ursachengruppe“ (40 Jahre). Neben diesen Altersunterschieden gab es auch Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs des Syndroms: Die Mortalitätsrate aufgrund eines LIS lag bei der Gruppe der „vaskulären Ursachen“ mit 70 von 105 Patienten (= 61%) höher als bei der Gruppe der „nonvaskulären Ursachen“ mit 14 von 34 Patienten (= 41%). Die Überlebensprognose scheint demnach bei non-vaskulärer Ursache besser zu sein (Patterson & Grabois, 1986). Allerdings fanden die Autoren bei den Patienten mit vaskulärer Ursache des LIS, die mehr als 4 Monate überlebten, häufig beachtliche Verbesserungen.

Bei Patienten, die in Folge eines Schlaganfalls ein Locked-In Syndrom entwickeln, sind meist partielle oder komplette Verschlüsse der Arteria basilaris die Ursache.

Entscheidend dafür, welche klinischen Symptome in der Folge eines Schlaganfalls auftreten bzw. unter welchen Behinderungen der jeweilige Patient nach einem Schlaganfall leidet, ist die Lokalisation des Verschlusses der versorgenden Blutgefäße. Die Läsionen liegen meist

im ventralen Bereich der Brücke (Bauer et al., 1983). Die Vaskularisation des Hirnstamms erklärt, warum das für das Bewusstsein und die vertikalen Blickbewegungen entscheidende Tegmentum verschont bleibt. Das Tegmentum wird nämlich sowohl von der Arteria cerebelli superior als auch durch die Arteria cerebri posterior mit Blut versorgt. Ein Verschluss der Arteria basilaris führt also zu einem Infarkt der ventralen Brücke, durch die arterielle Doppelversorgung des Tegmentums wird aber die für das Bewusstsein wichtige Struktur, das ponto-mesencephale Tegmentum, nicht in Mitleidenschaft gezogen, das Bewusstsein bleibt erhalten. Hirnstammläsionen, die zum Koma führen, müssen die Formatio reticularis am pontomesenzephalen Übergang beiderseits betreffen, ziemlich ausgedehnt oder akut erworben sein (Plum & Posner, 1966; Bauer et al., 1983). Dem ventralen Ponssyndrom, wie Markus und Reber (1992) das LIS auch nennen, liegt also häufig eine Läsion im vorderen Anteil der Pons mit Unterbrechung kortikospinaler, kortikobulbärer und kortikopontiner Efferenzen bei Aussparung der dorsal gelegenen Tegmentumanteile vor. Diese Schädigungen führen in Folge zur völligen Bewegungsunfähigkeit des Patienten bei erhaltenem Bewusstsein.

Obwohl in der Literatur vorwiegend über LIS-Fälle mit vaskulärer Ursache berichtet werden, kann man jedoch nicht davon ausgehen, dass diese zwangsläufig auch eine höhere Prävalenz im Vergleich zur non-vaskulärer Genese aufweisen, da es sich bei einem großen Teil der Veröffentlichungen um Berichte über Fälle mit ungewöhnlich gutem oder schlechtem Verlauf handelt.

Unter dem Oberbegriff „non-vaskulär“ werden von verschiedenen Autoren eine Vielzahl verschiedenster Ursachen für das LIS referiert. Meist werden unter diesem Oberbegriff alle Fälle subsumiert, bei denen das LIS nicht direkt auf einen Infarkt, eine Blutung oder eine Embolie im Bereich der Brücke zurückzuführen ist. Patterson und Grabojs (1986) berichten von 34 Patienten (von insgesamt 139) bei denen von einer non-vaskulären Ätiologie

ausgegangen werden kann. Bei den 44 Patienten, die Leon-Carrion und Mitarbeiter (2002) untersuchten, trat bei 13,6% der Patienten das LIS in der Folge einer traumatischen Hirnverletzung auf. Die publizierten Fallberichte über Locked-In Syndrome mit non-vaskulärer Genese sind sehr heterogen. Cabezudo und Mitarbeiter (1986) unterscheiden zwei Typen von posttraumatischen Locked-In Syndromen. Beim ersten Typ liegt eine primäre Schädigung des Hirnstamms vor, beim zweiten Typ eine sekundäre Hirnstammischämie (Cabezudo, Olabe, Lopez-Anguera & Bacci, 1986). Die Autoren weisen darauf hin, dass sich diese beiden Typen auch hinsichtlich der Art ihres Einsetzens, ihrer Angiographiebefunde, aber auch hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Neben Cabezudo et al. (1986) berichten auch Feldman (1971); Britt, Herrick & Hamilton (1977); Marti-Vilalta & Roic-Arnall (1977) und Chang & Morariu (1979) von posttraumatischen Locked-In Syndromen. Feldman (1971) berichtet von einer Patientin, die vier Tage nach einem Unfall ein LIS zeigte und in diesem Zustand des klassischen LIS mehr als zwei Jahre blieb. Ursache dafür war eine traumatische Okklusion des mittleren und kaudalen Teils der Arteria basilaris. Britt et al., 1977 berichteten von einem LIS nach direkter Schädigung des Hirnstamms nach einem Autounfall. Der betroffene 21-jährigen Mann verstarb 14 Tage nach dem Ereignis. Pathologische Untersuchungen ergaben bei diesem Patienten eine kavernöse Nekrose der ventralen pontomedullären Verbindung und eine bilaterale Unterbrechung des sechsten Kranialnervs. Bei Bernhard Wagner, einem Computerspezialisten aus der Schweiz entstand ein Locked-In Syndrom in der Folge einer Frühsommer-Meningoenzephalitis nach einem Zeckenbiss. Die Computer-Zeitschrift Konr@d berichtet unter dem Titel „Am Computer werd' ich Mensch“ über seinen Alltag (Eißele, 1998).

Auch Tumore können ein LIS verursachen. Cherington et al., 1976 berichten von einem 43-jährigen Patienten mit LIS aufgrund eines Tumors (Retikulumzellsarkom) am Hirnstamm (Cherington, Stears & Hodges, 1976).

Ähnliche Fälle berichten Hawkes und Bryan-Smyth (1976) und Pogacar, Finelli & Lee (1983). Weitere in der Literatur berichtete mögliche Ursachen für ein LIS sind: Neuro-Behcet's syndrome (Kasiwamura, 1977, zit. nach Patterson & Grabois 1986, S. 760), Multiple Sklerose (Forti et al., 1982), Brückenabszess (Murphy, Brenton, Aschenbrener & van Gilder, 1979), Arteritis (Khurana, Genur & Yannakakis, 1980), postinfektiver Polyneuropathie (Carroll & Mastiglia, 1979), Luftembolie (Newman & Manning, 1980), Vergiftung durch ein tierisches Gift (Udaka & Kameyama, 1981, zit. nach Patterson & Grabois 1986, S.764) und Heroin-Abusus (Hall & Karp, 1973).

Bei der neurodegenerativen Erkrankung ALS kommt es zum progredienten Ausfall des gesamten motorischen Systems und in der Endkonsequenz zum terminalen LIS. Die Ursachen sind ausgedehnte Läsionen kortikospinaler und kortikobulbärer Bahnen. Man kann in diesem Zusammenhang auch von einem Querschnittssyndrom auf der Höhe der Brücke (Pons) sprechen. Diese Hauptanwendergruppe für BCI, an der in vielen Studien der Tübinger Arbeitsgruppe die SCP-gesteuerte BCI-Kommunikation erprobt und weiterentwickelt wurde, soll auch in diese Untersuchung aufgenommen werden. Aus diesem Grund wird auf die ALS-Erkrankung im folgenden Kapitel 1.5 ausführlich eingegangen.

### **1.5 Amyotrophe Lateralsklerose**

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurde erstmalig 1873 von Jean Marie Charcot beschrieben (Charcot, 1873). Die Häufigkeit der ALS wird insgesamt auf 150000 und innerhalb Deutschlands auf 6000 Fälle geschätzt, bei weltweit vergleichbarer Häufigkeit. Die Inzidenzrate liegt bei etwa zwischen 0.5-3 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr (Smith & Appel, 1995). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt etwa 55 Jahren. Unter 10% der ALS-



Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr. Die jüngsten Patienten erkranken im Alter von 20 bis 30 Jahren. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (etwa 1.5:1).

Bei der ALS handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die zum Untergang der motorischen Nervenzellen (Motoneurone) und damit verbunden zu einer Lähmung der von ihnen versorgten Muskulatur (daher: a-myo-troph) führt. Die abgestorbenen Nervenzellen werden durch eine Vermehrung der lokalen Gliazellen im Sinne einer Narbe (Sklerose) ersetzt. Es sind sowohl die ersten kortikalen Motoneurone (im Gyrus praecentralis) als auch die zweiten Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks und in den motorischen Kernen des Hirnstamms betroffen.

Im Verlauf kann zwischen einer Verlaufsform mit Krankheitsbeginn an den Extremitäten (spinale Atrophie) und einer weniger häufigen Verlaufsform, die mit Sprech- und Schluckstörungen beginnt (bulbärer Krankheitsbeginn), unterschieden werden. An der bulbären Verlaufsform leiden zu Beginn etwa 20 % der Patienten. Eine weitere Unterteilung verschiedener ALS-Varianten betrifft eine mögliche Vererbung der ALS-Erkrankung.

In zirka 90-95 % der Fälle tritt die ALS sporadisch auf, die restlichen 5–10 % der Erkrankungen sind familiär bedingt, mit einem zumeist autosomal-dominanten, seltener auch autosomal-rezessiven Erbgang. Dementsprechend wird zwischen der sporadische Form (sALS) und der familiären Form der ALS (fALS) unterschieden.

Während die fALS eine positive Familienanamnese erkennen lässt, zeigen sich bei der sALS keine Erkrankungsfälle in der Familie. Bei mehr als 95 % der Fälle besteht also für die Familienangehörigen kein erhöhtes Risiko, an ALS zu erkranken.

Klinisch unterscheiden sich die beiden Erkrankungsformen nicht. Unabhängig davon, wo die anfänglich herdförmig Degenerationen beginnen oder ob die ALS sporadisch oder familiär bedingt auftritt, breiten sich die neuralen Läsionen unaufhaltsam und mit

kontinuierlicher, in der Regel remissionsloser Progredienz aus und führen schließlich zur vollständigen Lähmung der Willkurmuskulatur.

Die nach Involvierung der Atemmuskulatur eintretende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache, Affektionen der Atemwege, wie Aspiration oder Infektionen sind zusätzliche Risikofaktoren.

Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung liegt zwischen 3 und 5 Jahren. Die interindividuelle Varianz kann jedoch erheblich sein. Etwa 10 % der Patienten haben einen langsamen Verlauf mit Überlebenszeiten von mehr als 5 Jahren, ein sehr geringer Teil der Patienten zeigt Verläufe von mehr als 10 Jahren.

Langsame Verläufe zeigen sich insbesondere bei überwiegender Beteiligung des ersten Motoneurons und mitunter extrem lange Krankheitsverläufe von 20-30 Jahren bei Patienten mit juvenilem Krankheitsbeginn. ALS-Patienten mit Fronto-Temporaler Demenz (FTD) haben eine kürzere Überlebenszeit (Olney et al., 2005).

Die Überlebensprognose hängt allerdings auch entscheidend davon ab, ob die Patienten lebenserhaltende Maßnahmen, wie die künstliche Beatmung, in Anspruch nehmen. Einige Studien haben gezeigt, dass eine invasive künstliche Beatmung vielen Patienten eine deutlich längere Überlebenszeit ermöglichen können (Hayashi & Oppenheimer, 2003) bei zufriedenstellender Lebensqualität (Moss, Casey, Stocking, Roos, Brooks & Siegler, 1993; Cazzoli & Oppenheimer, 1996).

Die Vorstellung davon, im Terminalstadium der Erkrankung bei vollem Bewusstsein in einem bewegungsunfähigen Körper eingeschlossen und von der Versorgung durch Andere vollkommen abhängig zu sein, ist für die meisten betroffenen Patienten jedoch so abschreckend, dass sie sich gegen eine tracheostomagestützte Beatmung entscheiden.

Bei dieser Entscheidung spielt aber sicher auch der erhöhte soziale Druck, bedingt durch den in Anspruch genommen erhöhten Versorgungsaufwand, eine wichtige Rolle.

Letztendlich entscheiden sich nur ca. 4% der ALS-Patienten in Deutschland für eine tracheostomagestützte Beatmung (Müller & Ludolph, 2007; siehe auch Kapitel 1.4 und 1.5). ALS wird derzeit als unheilbar betrachtet. Die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt und bestehen hauptsächlich aus Palliativmaßnahmen mit dem übergeordneten Bestreben, Autonomie und Mitbestimmung für die Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. Pharmakotherapeutisch kommen theoretisch, entsprechend der angenommenen Pathogenese der ALS-Erkrankung (siehe Kapitel 1.5.1), neurotroph-, antioxidant- und anti-exzitotoxisch-wirksame Substanzen in Frage. Praktisch hat sich bisher lediglich bei dem anti-exzitotoxisch wirkenden Glutamatantagonisten Riluzol (Rilutek®) ein zumindest geringer lebensverlängernder Effekt von ca. 3 Monaten gezeigt (Bensimon, Lacomblet & Meininger, 1994; Hugon, 1996; Carri, Grignaschi & Bendotti, 2006). Ob Antioxidantien eine Wirkung haben, ist bisher noch unzureichend untersucht. Unter der hochdosierten Gabe von Vitamin E zeigte sich eine diskrete Verlangsamung der Progredienz ausschließlich am Anfang der Erkrankung, jedoch ohne Auswirkung auf den späteren Verlauf und die Überlebenszeit (Desnuelle, Dib, Garrel & Favier, 2001). Klinische Studien mit Nervenwachstumsfaktoren haben bisher keine positiven Effekte gezeigt, obwohl die theoretischen Voraussetzungen gegeben sind.

### ***1.5.1 Ätiologie und Pathogenese***

Ätiologie und Pathogenese der ALS sind noch immer nicht vollständig geklärt. Verschiedene genetische Faktoren und Umwelteinflüsse werden als beteiligt angenommen. Dabei wird von einem komplexen Zusammenspiel pathogener Faktoren, wie oxidativem Stress, Proteinaggregation, Beeinträchtigung des axonalen Transports, Störungen im endogenen Neurotransmittermetabolismus und Exzitotoxizität ausgegangen.

Erste Hinweise für mögliche Pathomechanismen der ALS lieferte die familiäre Bedingtheit von ALS. Zwar konnte kein einheitlicher Gendefekt gefunden werden, es konnte bisher allerdings eine Reihe von beteiligten Genloci (21q22.1, 2q33, 15q15.1-q21.1, 9q34, 9q21-q22, 18q12, 16q12, 20p) identifiziert werden, deren Mutationen mit der Ursache der fALS in Verbindung gebracht werden (Hosler et al., 2000; Hand et al., 2002; Sapp et al., 2003). Diese bilden die Grundlage einer Klassifikation von Untergruppen der fALS (ALS1-8) (Müller & Ludolph, 2007; Brown, 1995).

Neben der Sonderform der ALS mit FTD (ALS FTD) mit dem beteiligten Chromosom 9q21-q22 (Hosler et al., 2000) ist die bekannteste und besterforschte unter ihnen die ALS1, eine autosomal dominant vererbte Variante der fALS, die über das Chromosom 21q22.1 weitergegeben wird (Siddique et al., 1991; Rosen et al., 1993). Bei ca. 10–20 % der fALS wird eine Mutation des Kupfer/Zink-Superoxid-Dismutase1(SOD-1)-Gens auf diesem Chromosom angenommen. Das bei der ALS1 beteiligte SOD-1 spielt eine wichtige Rolle bei der Neutralisierung freier toxischer Radikale (Maier & Chan, 2002). Es ist ein katalytisch wirksames zytoplasmatisches Enzym, welches an der Umwandlung des freien Sauerstoffradikals O<sub>2</sub><sup>-</sup> zu Wasser (H<sub>2</sub>O) beteiligt ist. Unabhängig davon, werden den Mutationen des SOD-1-Enzyms toxische Eigenschaften unterstellt. Bis jetzt sind mehr als 100 ALS-assoziierte SOD-1-Mutationen bekannt (Carri et al., 2006). Die bisher am häufigsten untersuchte Mutation ist die G93A-Mutation. G93A SOD1 transgene Mäuse sind ein häufig verwendetes Tiermodell zur Erforschung der Pathomechanismen der ALS-Erkrankung. Es handelt sich dabei um eine Punktmutation, bei welcher die Aminosäure Glycin an Position 93 im SOD-1-Enzym durch Alanin ersetzt ist. Die mutierte Proteinstruktur weist möglicherweise eine veränderte Substratspezifität auf und ist verantwortlich für die Freisetzung enzymgebundenen Kupfers.

Als Folge wird eine Verstärkung schädlicher oxidativer Prozesse in der Zelle angenommen, die sowohl für die familiäre als auch für die sporadische ALS als eine mögliche Hauptursache des Unterganges von Neuronen diskutiert wird (Watanabe et al., 1997; Barnham, Masters & Bush, 2004; Nikolic-Kokic, Stecic, Blagojevic, Davidovic, Jones & Spasic, 2006).

Mutierte SOD-1 Moleküle haben außerdem eine Neigung zur Aggregation, worüber weitere toxische SOD-1-Aggregate entstehen können. Bei 1 bis 2% der ALS-Patienten wird angenommen, dass Mutationen im SOD1-Gen eine verringerte Aufnahme in die umgebenden Astrozyten und somit eine Konzentrationserhöhung des Neurotransmitters Glutamat bewirken. Der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat kann, wenn er in zu hohen Konzentrationen im Extrazellulärraum vorliegt, toxisch auf Neurone wirken (Kwak & Weiss, 2006). In mehreren Studien wurden erhöhte Glutamatkonzentrationen im Liquor von ALS-Patienten nachgewiesen (Rothstein et al., 1991).

So wird für SOD-1-Mutationen neben der Neigung der mutierten SOD-Moleküle zur Aggregation eine glutamatvermittelte Exzitotoxizität angenommen, deren Folge eine Anreicherung freier Radikale in den Motoneuronen ist. Diese schädigt auf bislang ungeklärte Weise selektiv die Motoneurone.

Die besonderen Eigenschaften der Motoneurone in Bezug auf  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen, eine niedrige  $\text{Ca}^{2+}$ -Pufferkapazität und die hohe Anzahl an  $\text{Ca}^{2+}$ -permeablen AMPA-Rezeptoren, werden als mögliche Ursache dafür in Betracht gezogen (Van Den Bosch, Van Damme, Bogaert & Robberech, 2006).

Die Annahme, dass exzitatorischer glutamaterger Neurotransmitterüberschuss maßgeblich am Absterben der Motoneurone beteiligt ist, wird nicht nur im Zusammenhang mit SOD1-Mutationen gesehen.

Die bei ALS-Patienten in den betroffenen Regionen zugunsten des Extrazellulärraums verschobene Konzentration von Glutamat, kann durch die verminderte Aufnahme des synaptischen Glutamats durch den im Krankheitsverlauf vermindert exprimierten Glutamatttransporter EAAT2 bedingt sein.

Interessanterweise ist aber auch an dieser Stelle das Enzym Cu/Zn-SOD1 beteiligt, da es wie bereits beschrieben, einen zellulären zytosolischen Radikalfänger von Superoxiden darstellt, der einer Exzitotoxizität entgegenwirkt.

### ***1.5.2 Pathologie***

Von der ALS-Erkrankung ist hauptsächlich das somatoefferente pyramidale System betroffen. Dieses besteht aus zwei spezialisierten Nervenzelltypen, den Betz-Pyramidenzellen der V. Neokortexschicht im Bereich des Motokortex und den distal in den Vorderhörnern lokalisierten Alpha-Motoneuronen. Beide Zelltypen gehen beim typischen Verlauf der ALS zugrunde.

#### ***(1) Veränderungen des ersten Motoneurons***

Die Degeneration des ersten Motoneurons beginnt häufig im primär-motorischen und prämotorischen Kortex, mit sekundärer Degeneration des motorischen Trakts und Gliose entlang des Tractus corticospinalis. Bei makroskopischer Betrachtung kann im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine symmetrische Atrophie des Hirngewebes im Bereich des Motorkortex, des Gyrus praecentralis und des Lobulus praecentralis erkannt werden. In Schnittpräparaten erkennt man häufig eine abschnittsweise Degeneration und Grauverfärbung der Pyramidenbahn.

### ***(2) Veränderungen des zweiten Motoneurons***

Die Läsionen des zweiten Motoneurons betreffen den Hirnstamm und die Vorderhörner des Rückenmarks. Es können makroskopische Veränderungen im Bereich der Vorderhörner erkannt werden. Meist kommt es zu Atrophien, die im Bereich der zervikalen und lumbalen Intumeszenzen am deutlichsten hervortreten. Ein Untergang der Motoneurone an diesen Orten mit erhöhter Motoneuronenzahl und -dichte führt zu relativ stärkerem Schwund an Zellsubstanz. Nach Degeneration der Somata der betroffenen Neurone kommt es zum Untergang der peripheren Anteile dieser Zellen. Eine distale Degeneration der Axone und eine Atrophie der Dendriten kann auf mikroskopischer Ebene beobachtet werden.

### ***(3) Veränderungen außerhalb des Nervensystems***

Im Vordergrund steht eine neurogene Atrophie der Skelettmuskulatur, die in den distalen Partien überwiegt. Als Zeichen betroffener Hirnnervenkerne kann es zur Atrophie der Zungen- und Schlundmuskulatur kommen.

## ***1.5.3 Klinische Symptomatik***

Die auftretende klinische Symptomatik ist durch die Lokalisation und den zeitlichen Verlauf der Degenerationen determiniert. Letzterer ist bei jedem Patienten unterschiedlich, so dass eine Vorhersage der einzelnen Beschwerden und des zeitlichen Auftretens der Symptome nicht möglich ist. Der Krankheitsverlauf und vor allem die individuellen Beschwerden werden wesentlich von der erstbefallenen Muskelregion bestimmt.

Beginnt die Erkrankung an den unteren Extremitäten (in 40 % der Fälle) wird meistens zunächst eine Gangunsicherheit oder eine Schwäche der Beine verbunden mit Stolpern oder gar Stürzen bemerkt. Typische Beschwerden zu Krankheitsbeginn sind außerdem auch

belastungsunabhängige Muskelkrämpfe zumeist in der Wadenmuskulatur, welche überwiegend morgens auftreten.

Die anfänglich bulbäre Verlaufsform (in 20–30 % der Fälle) imponiert häufig durch einschleichende Veränderungen im Sprechen. Betrifft der Denervierungsprozess vornehmlich die Bulbärregion, so treten im weiteren Verlauf neben einer Dysarthrie auch Kau- und Schluckstörungen kombiniert mit Pseudohypersalivation auf.

Die progrediente Denervierung der Atemmuskulatur führt zu einer respiratorischen Insuffizienz, bei welcher anfänglich nur bei Belastung, später auch in Ruhe, zunehmenden Atemnot, mit Kopfschmerzen und ausgeprägter Tagesmüdigkeit auftreten.

Der Befall der kortikospinalen Bahnen äussert sich durch die typischen Symptome einer Affektion des ersten Motoneurons.

Hierzu zählen neben einer spastischen Lähmung gesteigerte und verbreiterte Zonen der Muskeleigenreflexe wie auch erhaltene Reflexe in Extremitäten mit atrophischen Paresen. Klassische Pyramidenbahnzeichen wie beispielsweise ein positiver Babinski-Reflex treten eher selten auf.

Ob Spastiken oder Paresen die Symptomatik beherrschen, ist davon abhängig, in welcher zeitlichen Reihenfolge die Motoneurone degenerieren. Die Paresen beginnen in der Regel asymmetrisch betont in einer isolierten Muskelregion. Charakteristisch ist das Ausbreiten der Symptome auf benachbarte Muskelregionen, z.B. vom Arm auf die benachbarte Schulter. Die Ausbreitung der motorischen Symptomatik scheint offenbar nach einem bestimmten Muster zu erfolgen, dessen neuronale Grundlage noch unbekannt ist.

Klinisch äußert sich die ALS überwiegend mit in der Regel zunächst mit distal betonten, asymmetrisch ausgeprägten, atrophen Paresen. Hierbei sind initial vornehmlich die kleinen Handmuskeln, die Interdigitalmuskeln sowie die Fußhebermuskulatur betroffen, was sich bei den Patienten häufig durch eine Ungeschicklichkeit der Hände, z.B. beim Rasieren oder



Schreiben manifestiert. Die Extensoren der oberen und der unteren Extremität sind in der Regel stärker betroffen als die Flexoren. Armabduktions- und Armaußenrotationsschwächen sowie wie eine Schwäche der Kopfhaltung sind ebenfalls häufig beobachtbar. Insbesondere in frühen Krankheitsstadien werden als weitere Zeichen der Affektion des zweiten Motoneurons Faszikulationen sowie bei bulbären Verläufen Zungenfibrillationen beobachtet. Das klinische Bild fortgeschrittener Krankheitsstadien ist schließlich gekennzeichnet durch das Nebeneinander von peripheren und zentralen Lähmungszeichen. Die Okulomotorik bleibt dabei bis auf leichte Funktionsauffälligkeiten lange Zeit intakt.

Die Degeneration der kortikobulbären Projektionen führt zu Anarthrie und Funktionsausfall der somatoefferenten Hirnnerven. Gewichtsverlust (nach Dysphagie bedingter verminderter Kalorienzufuhr) und Erschöpfung sind häufige begleitende systemische Symptome.

Vegetative Funktionen und glatte Muskulatur werden in der Regel vollständig verschont. Das Bewusstsein sowie die Somatosensibilität und Sensorik bleiben typischerweise erhalten. Auch Kognition und Emotion werden weitestgehend als intakt betrachtet.

Es werden allerdings häufig gesteigerte emotionale Reaktionen mit Affektinkontinenz, pathologisches Lachen und Weinen sowie spezifische kognitive Defizite beobachtet. Einige ALS-Patienten zeigen Anzeichen einer frontalen Demenz (siehe Kapitel 1.5.5).

#### ***1.5.4 Diagnostik***

Die wesentlichen Hinweise zur Diagnosestellung der ALS ergeben sich durch die klinisch-neurologische Untersuchung sowie durch neurologische Messungen, wie EMG, ENG, spinale und kraniale MRT, Immunelektrophorese und Liquordiagnostik.

Bei der neurologischen Untersuchung der ALS finden sich Zeichen einer Spastik mit gesteigerten Muskeleigenreflexen, erhöhter Muskeltonus bei gleichzeitiger Muskelatrophie

sowie in der Regel das Fehlen sensibler Ausfallserscheinungen. Der EMG-Befund eines befallenen Muskels ist meistens krankheitstypisch.

Die Diagnostik der ALS-Erkrankung erfolgt international standardisiert nach den El-Escorial-Kriterien (momentan überarbeitet „erweiterte El-Escorial-Kriterien“). Sie umfassen folgende positive (1-3) und negative (4-5) Bedingungen: (1) Zeichen der Degeneration des unteren Motoneurons nach klinischer, elektrophysiologischer oder neuropathologischer Untersuchung, (2) Zeichen der Degeneration des oberen Motoneurons nach klinischer Untersuchung, (3) Progressive Ausbreitung der Symptome innerhalb einer Körperregion bzw. auf andere Körperregionen, (4) Elektrophysiologische und pathologische Zeichen anderer Erkrankungen, welche die Degeneration des unteren und oberen Motoneurons erklären und (5) Bildgebende Befunde für andere Erkrankungen, welche die klinischen oder elektro-physiologischen Zeichen erklären.

Das entscheidende Charakteristikum zur Diagnosestellung ist, unabhängig davon, ob die Erkrankung zu Beginn das erste oder das zweite Motoneuron betrifft, der gleichzeitige Befall beider Anteile. Eine sichere ALS-Diagnose erfordert den Nachweis von Zeichen der Degeneration des 1. und 2. Motoneurons in mindestens drei von vier Regionen (bulbär, zervikal, thorakal und lumbosakral).

Charakteristische Zeichen für die Schädigung des 1. Motoneurons sind pathologische Reflexe, gesteigerte Eigenreflexe sowie erhaltene Reflexe trotz Atrophie der Gliedmaßen, Kloni und spastische Tonuserhöhung.

Typische Zeichen der Degeneration des 2. Motoneurons sind Schwäche, Atrophie und Faszikulationen.

### ***1.5.5 Kognitive Beeinträchtigungen***

Die Ansicht, dass bei der ALS, mit Ausnahme einer kleinen Gruppe von ALS-Patienten mit fronto-temporalen Demenz (3-5%) (Al Chalabi & Leigh, 2000), ausschließlich das motorische System betroffen ist, wurde zwar lange Zeit vertreten aber letztendlich durch eine Reihe an Untersuchungen in den letzten Jahren widerlegt. Zahlreiche empirische Befunde lieferten Evidenz dafür, dass sich auch bei Patienten, die klinisch nicht das Ausmaß einer FTD erreichen, Degenerationsanzeichen in extramotorischen Arealen (mit fronto-temporalen Schwerpunkt) sowie selektive kognitiver Defizite aufweisen (Gallassi R, Montagna P, Ciardulli C, Lorusso S, Massuto V & Stracciari A, 1985; David & Gillham, 1986; Kew et al., 1993a; Massman, Sims, Cooke, Haverkamp, Appel & Appel, 1996; Chari et al., 1996; Abrahams, Goldstein, Lloyd, Brooks & Leigh, 1995; Abrahams et al., 1996, 2000; Bak & Hodges, 1999; Strong, Grace, Orange, Leeper, Menon & Aere, 1999; Strong, Lomen-Hoerth, Caselli, Bigio & Yang, 2003). In den meisten Studien zeigte sich übereinstimmend ein spezielles Muster an exekutiven Dysfunktionen (Abrahams et al., 2002; Abrahams et al., 1997; Frank, Haas, Heinze, Stark & Münte, 1997; Kew et al., 1993; Talbot, Goulding, Lloyd, Snowden, Neary & Testa, 1995). Die aktuelle Studienlage lässt vermuten, dass diese bei ca. 50% der ALS-Patienten auftreten (Ringholz, Appel, Bradshaw, Cooke, Mosnik & Schulz, 2005) und diese, nach sehr frühem Beginn, bei ca. 1/3 der Patienten bereits in den ersten 6 Monaten nach Diagnosestellung (Robinson, Lacey, Grugan, Glosser, Grossman & McCluskey, 2006), einem relativ langsam fortschreitenden Prozess unterliegen (Abrahams, Leigh & Goldstein, 2005). Dabei scheinen sie nicht mit der Schwere oder der Dauer der motorischen oder bulbären Symptomatik zu korrelieren (Ringholz et al., 2005). Ob Unterschiede zwischen Patienten mit Beginn im ersten versus zweiten Motoneuron vorliegen, ist noch nicht einheitlich geklärt. Ringholz et al., 2005 fanden lediglich bei Patienten mit FTD stärkere kognitive Defizite. In der Studie von Strong et al., 1996 dagegen

zeigten Patienten mit bulbärem Verlauf eine stärkere Beeinträchtigung in einigen kognitiven Bereichen, wie z.B. hinsichtlich bestimmter Problemlösefähigkeiten und der kognitiven Flexibilität, in der visuellen Wahrnehmung und dem Wiedererkennung von Wörtern und Gesichtern sowie bezüglich des Arbeitsgedächtnis. Insgesamt gibt es konsistente Untersuchungen zu Defiziten in der Wortflüssigkeit („Verbal Fluency“) (Abrahams et al., 2002; Frank et al., 1997; Kew et al., 1993; David und Gillham, 1986; Gallassi et al., 1989; Massman et al., 1996) sowie zu Dysfunktionen des Gedächtnis (David und Gillham, 1986; Gallassi et al., 1989; Massman et al., 1996; Kew et al., 1993; Frank et al., 1997). Zusätzlich zeigten sich Evidenzen für Wortfindungsstörungen (Abrahams et al., 2005), Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung und der Wiedererkennung von Wörtern und Gesichtern (Strong et al., 1999) sowie ein beeinträchtigtes Wissen über Bewegungsabläufe (Grossman, Anderson, Khan, Avants, Elman & McCluskey, 2008) bei ALS-Patienten. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass auch extramotorischer Hirngebiete involviert sind. Im folgenden Kapitel werden dazu die Ergebnisse einiger Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren aufgeführt.

### ***1.5.6 Befunde bildgebender Verfahren***

Die Befunde mehrere Studien mit verschiedenen bildgebenden Verfahren sprechen für eine extramotorische Involvierung, vorwiegend fronto-temporal, bei der ALS-Erkrankung (Gallassi et al., 1985; David & Gillham, 1986; Kew et al., 1993a; Massman et al., 1996; Chari et al., 1996; Bak & Hodges, 1999; Strong et al., 1996, 1999; Lomen-Hoerth et al., 2003; Okamoto, 1991; Talbot, 1995; Abrahams et al., 1995, 1996, 1997, 2000 und 2004). Ludolph et al., 1992 beobachteten in PET-Studien eine signifikante Reduktion des zerebralen Glukose-Metabolismus im Frontallappen. Die PET-Studien von Kew et al., 1993

zeigten eine signifikante Involvierung des medialen präfrontalen Kortex (Brodmann Arealen 9 und 10), des anterioren Zingulum (Brodmann Areale 9 und 32), des parahippokampalen Gyrus und der anterioren thalamischen Kerne. Sach et al. (2004) beobachteten eine reduzierte fraktionale Anisotropie (FA) mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) im Frontallappen, unterhalb des linken inferioren frontalen Gyrus (Brodmann Areale 44, 45 und 47) und unterhalb des medialen frontalen Gyrus (Brodmann Areale 8 und 9). Ganz ähnliche Befunde zeigten auch die Untersuchungen von Lloyd et al., 2000 und Ellis et al., 2001 (Lloyd, Richardson, Brooks, Al-Chalabi & Leigh, 2000). Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) zeigte bei Patienten mit fALS eine frontale Hypoperfusion (Kumar & Abdel-Dayem, 1999). Strukturelles und funktionelles Imaging in der Studie von Irwin, Lippa & Swearer, 2007 zeigte eine extramotorische kortikale Degenerationen entsprechend dem Ausmaß der in neuropsychologischen Tests gefundenen frontalen exekutiven Beeinträchtigung. Übereinstimmend mit der stärkeren kognitiven Beeinträchtigung bei ALS-Patienten mit FTD, zeigten sich bei diesen auch signifikant stärkere Atrophien in frontalen Regionen (Chang et al., 2005). Es wird ein klinisches und anatomisches Kontinuum zwischen ALS und fronto-temporalen Degeneration angenommen. Die vorliegenden Studien mit bildgebenden Verfahren zu den kognitiven Dysfunktionen bei ALS-Patienten konzentrieren sich überwiegend auf Untersuchungen zur Wortflüssigkeit („Verbal Fluency“ und „Written Verbal Fluency“). Sie sprechen ebenfalls übereinstimmend mit dem Profil prinzipieller exekutiver Dysfunktionen für ein Störungsmuster, das vorwiegend im präfrontalen Kortex lokalisiert ist.

ALS-Patienten mit Störungen in der Wortflüssigkeit zeigten Abnormitäten entlang der limbo-thalamo-kortikalen Bahnen. Es konnte ein signifikant reduzierter regionaler zerebraler Blutfluss im rechten und linken medialen präfrontalen Kortex (Areale 9 und 10), im rostralen Teil des rechten anterioren zingulären Kortex (Areale 24 und 32), im rechten

parahippokampalen Gyrus sowie in den anterioren thalamischen Kernen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden. Diese Dysfunktionen zeigten sich weniger bei Patienten mit unbeeinträchtigter Wortflüssigkeit. Der regionale zerebrale Blutfluss in Ruhe im rechten parahippokampalen Gyrus von ALS-Patienten korrelierte signifikant mit dem „Verbal Fluency Score“ und dem „Picture Recall Score“. Auch die Aktivierung des anterioren thalamischen Kernkomplexes korrelierte signifikant mit beiden Scores (Kew, 1993). Es liegen Evidenzen für strukturelle zerebrale Abnormitäten liegen vor. In der Studie von Abrahams (2005) zeigten sich Veränderung der weißen Substanz in motorischen und extramotorischen Regionen. Es wurde eine signifikant reduzierte weiße Substanz im motorischen Trakt und in Regionen, anterior und posterior der motorischen Bahnen gefunden. Die Veränderung der weißen Substanz schlossen assoziative Fasern innerhalb der frontalen und temporalen Regionen mit ein. Sie waren meist periventrikulär und könnten Resultat der Beschädigung des Trakts sein, der unmittelbar an den Ventrikel anschließt. Es zeigte sich eine Veränderung der Regionen, durch die die langen Assoziationsbündel ziehen, welche frontale und temporale Lappen mit anderen kortikalen Regionen verbinden. Das schließt den okzipito-frontalen Faszikulus mit ein, der sich vom Frontallappen bis hin zu den okzipito-temporalen Regionen erstreckt, den superiores longitudinalen Faszikulus, vom Frontalpol zum Okzipitallappen und posteriore Teile des Temporallappens, des Zingulum, welches am limbischen System Teil hat und das subcallosale Areal mit den septalen Regionen zum Uncus und den hippocampalen Regionen verbindet und welches auch Verbindung zum Frontalkortex hat. Zusätzlich zeigte sich eine Reduktion in Regionen, durch die die anterioren Kommissuren laufen, die den Temporalpol mit dem inferioren longitudinalen Faszikulus verbinden und welche sich vom Temporalpol bis zum Okzipitallappen erstrecken. Weiterhin wurde eine Reduzierung der weißen Substanz auch in weiter posterior liegenden Assoziationsfasern, in Arealen mit Verbindung zum Splenum und

Forceps major des Corpus callosum gefunden. Die Befunde korrelierten mit den kognitiven Beeinträchtigungen gemessen im „Written Verbal Fluency“ - Test. Kognitiv unbeeinträchtigte ALS-Patienten zeigten Veränderungen der weißen Substanz von geringerer Intensität. Rafalowska und Dziewulsta (1996) fanden übereinstimmende Veränderungen der weißen Substanz im motorischen Trakt und in den langen Assoziationsbündeln in Frontal- und Temporallappen. Es zeigte sich eine Reduktion der weißen Substanz im zingularen okzipito-frontalen Faszikulus, im superioren longitudinalen Faszikulus und gleiche Veränderungen im Temporallappen und uncinata Faszikulus sowie im motorischen Trakt (einschließlich Capsula interna und Corona radiata). Wie Abrahams et al., 2005 lieferten auch schon Yamauchi et al., 1995 Evidenzen für Atrophien im Corpus callosum. Eine schwere Atrophie im anterioren Viertel des Corpus callosum steht häufig mit kognitiver Verminderung und psychiatrischen Symptomen bei ALS in Verbindung (Yamauchi et al., 1995). Eine Studie von Ellis et al. lieferte Evidenz für eine axonale Degeneration in der subkortikalen weißen Substanz in motorischen Arealen bei Patienten mit bulbären Verlauf (bilateral vom Gyrus praecentralis in die Capsula interna und den Hirnstamm, konsistent mit dem Verlauf des Tractus corticospinalis). Die Studien von Andreadon et al., 1998 und Kato et al., 1993 berichten ergänzend dazu von „hyper-intense“ Signalen in der weißen Substanz. Außerdem zeigten ALS-Patienten mit beeinträchtigter Wortflüssigkeit in PET-Studien signifikant abgeschwächte rCBF Antworten im anterioren thalamischen Kernkomplex (Kew et al., 1993). Übereinstimmend damit beobachteten Kumar & Abdel-Dayem (1999) in ihrer SPECT-Studie eine bilaterale thalamische Hypoperfusion bei Patienten mit fALS. Auch Iwanaga et al. (1997) fanden Degeneration im Thalamus bei Patienten mit ALS und Sach et al. (2004) beobachteten eine Reduktion der FA im Thalamus. Während der Ausführung selbst generierter motorischer Aufgaben zeigten die Patienten abnormale Funktionen entlang der limbo-thalamo-kortikalen Bahnen. Patienten mit beeinträchtigter Wortflüssigkeit zeigte

diese verstärkt (Kew, 1993). Der von Grossmann, 2008 beobachtete Abbau im Wissen über Bewegungsabläufe korrelierte mit der kortikalen Atrophie im motorischen Kortex. Die Ergebnisse aus den aufgeführten Studien bekräftigen die klinischen Befunde zu den kognitiven Defiziten bei ALS-Patienten. Sie zeigen einheitlich eine extramotorische zerebrale Involvierung mit fronto-temporaler Dominanz und sprechen letztendlich dafür, dass die ALS zu den Multisystemerkrankungen gezählt werden kann.

### ***1.5.7 Psychosoziale Aspekte der Erkrankung***

Durch die typischerweise unaufhaltbare, in der Regel remissionslose Progredienz, die bisher kaum vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten und die extrem schlechte Prognose wird die Auseinandersetzung mit der Diagnose ALS für die Betroffenen, Angehörigen und Behandelnden zum Spannungsfeld, wobei vor allem die Einstellung zu lebensverlängernden Maßnahmen im Zentrum steht. Die äußerst ernüchternde Aussicht, mittels künstlicher Ernährung und Beatmung zwar deutlich länger zu überleben, jedoch im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium bei vollem Bewusstsein in einem bewegungslosen Körper eingeschlossen zu sein, führt bei vielen Patienten zu dem Entschluss, keine lebensverlängernden Maßnahmen in Anspruch zu nehmen und treibt einige sogar in die panische Flucht zur Sterbehilfe. Die mögliche Überlebenszeit wird dadurch erheblich verkürzt.

Die Einstellung der Patienten zu lebenserhaltenden Maßnahmen hängt in erster Linie von psychischen Aspekten wie Lebensqualität und aktueller Depressivität ab.

Sie wird allerdings auch von der Aufklärung der Patienten, deren Angehörigen und der medizinischen Betreuer über die Erkrankung, mögliche lebensverlängernde Maßnahmen sowie der damit verbundenen Erwartungen zur Lebensqualität unter diesen Maßnahmen



maßgeblich beeinflusst. So ist neben einer tatsächlich bestehenden schlechten Lebensqualität auch deren Antizipation einer der am häufigsten berichteten Gründe für die Bitte um Sterbehilfe (Bascom & Tolle, 2002). Die Studie von Ganzini et al. (1998) bestätigt diesen Zusammenhang (Ganzini, Johnston, McFarland, Tolle & Lee, 1998). Sie beobachteten, dass Patienten, die eine künstliche Beatmung und Ernährung ablehnen, mit größerer Wahrscheinlichkeit eine schlechte Lebensqualität antizipieren. Die meisten Gesunden und medizinischen Experten schätzen die Lebensqualität von ALS-Patienten, vor allem derjenigen, die von lebenserhaltenden Maßnahmen wie künstlicher Beatmung und Ernährung abhängig sind, als gering ein (McDonald, Hillel & Wiedenfeld, 1996). In einigen Studien zeigte sich allerdings, dass die Lebensqualität von ALS-Patienten, beurteilt durch Außenstehende, Pfleger und Angehörige, in der Regel unterschätzt wird (Kübler, Winter, Ludolph, Hautzinger & Birbaumer, 2005; Trial, Nelson, Van, Appel & Lai; Bach, 1992). Diese Unterschätzung der Lebensqualität wirkt sich letztendlich auf deren Einstellung zu lebenserhaltenden Maßnahmen aus. Trail et al. (2003) haben erfasst, dass ein Drittel der Pfleger gegen eine nicht-invasive künstliche Beatmung waren, wogegen sich 97% der Patienten dafür entschieden. Allerdings nur noch 15% der Patienten und 5 % der Pfleger ziehen auch eine invasive Beatmung als lebensverlängernde Option in Betracht.

Moss et al. (1993) fanden heraus, dass die Einstellung der Patienten zu lebenserhaltenden Maßnahmen maßgeblich durch die Meinung der Ärzte, welche die wichtige Funktion haben, die Patienten entsprechend ihrer Einschätzung zu beraten, bestimmt ist. Problematisch in diesem Zusammenhang ist, dass auch häufig qualifizierte Ärzte die mögliche Lebensqualität der Patienten unterschätzen (Kübler et al., 2005; Christakis & Asch, 1993).

Insgesamt liefern die vorliegenden Studien hinsichtlich Lebenserwartung und Lebensqualität ein weitaus optimistischeres Bild als uninformierte Patienten, Angehörige und medizinische Betreuung vermuten. Die von den Patienten empfundene Lebensqualität ist nach einer

Adaptionsphase erstaunlich hoch, 80% der Patienten gaben eine befriedigend bis gute Lebensqualität an. Keine der Patienten beurteilte seine Lebensqualität als sehr schlecht oder überhaupt nicht befriedigend. Des Weiteren unterschieden sich in der Schwere der depressiven Symptome die beatmeten Patienten nicht von nicht-beatmeten Patienten (Kübler et al., 2005). Die Studien sprechen also vielmehr dafür, dass die Lebensqualität trotz starker körperlicher Beeinträchtigungen erhalten bleiben kann (Robbins, Simmons, Bremer, Walsh & Fischer, 2001; Simmons, Bremer, Robbins, Walsh & Fischer, 2000).

Es hat sich gezeigt, dass ALS-Patienten ihre Lebensqualität mehr über psychologische und spirituelle Unterstützungsdimensionen definieren als über physische Aspekte (Chio et al., 2004). Als bedeutsame Faktoren für die Lebensqualität wurden Familie und Freunde, Freiheit, Lebensfreude und „Leben im Jetzt“ angegeben (Kübler, Neudert, Wasner & Borasio, 2001). Des Weiteren spielen Kofaktoren wie soziale Unterstützung, psychologische Intervention und die Möglichkeit mit der Umgebung zu kommunizieren eine wichtige Rolle. Es kann davon ausgegangen werden, dass durch vielseitige Unterstützung der Bedürfnisse der Patienten, eine Lebensqualität hergestellt werden kann, die sich nicht wesentlich von der in Kontrollgruppen unterscheidet. Der besondere Stellenwert von BCIs, mit deren Hilfe die Kommunikation für diese Patienten bis hin zum Endstadium der Erkrankung erhalten werden kann, wird an dieser Stelle deutlich.

Lebensqualität und Depression stehen im negativen Zusammenhang. Je depressiver ein Patient ist, desto geringer ist auch die berichtete Lebensqualität (Badger et al., 2001). Deshalb kann, abgesehen von der Krankheit selbst, auch das Vorliegen einer Depression eine geringere Lebensqualität bewirken.

Die Behandlung der Depression ist in diesem Fall eine wichtige Komponente der Palliativmaßnahmen bei ALS. Viele Ärzte betrachten die Depression als unvermeidbare Reaktion auf die Diagnose, an einer unheilbaren Krankheit erkrankt zu sein (Ganzini,

Johnston & Hoffman, 1999). Die Studie von Böcker et al. (1990) unterstützt diese Annahme, ihre Patienten waren schwer depressiv (Böcker, Seibold & Neundörfer, 1990).

Insgesamt sind die Befunde der Literatur dazu jedoch nicht konsistent. Massman et al. (1996) beobachteten in ihren Untersuchungen, dass die Depression keine prominente Begleiterscheinung der ALS darstellt (Massman, Cooke, Haverkamp, Appel & Appel, 1996). Diese Gegenannahme bestätigen auch die Studien von Tedman et al. (1997) die lediglich milde bis mittlere Depressionen bei ihren ALS-Patienten beobachteten und die Studie von Rabkin et al. (2000) in der 88% der Patienten keine depressiven Symptome zeigten (Tedman, Young & Williams, 1997; Rabkin, Wagner & Bene, 2000). Die umfangreichen Studien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema von Kübler et al. (2001) sprechen letztendlich für die Annahme, dass die Depression zwar häufiger bei ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden auftritt, jedoch nicht als unabwendbare zwangläufige Konsequenz der Diagnose ALS zu betrachten ist. Sie fanden bei ihren ALS-Patienten im Durchschnitt Depressionswerte, die deutlich unter klinisch depressiven Populationen liegen. Sie entwickelten für ihre Untersuchungen einen Fragebogen, in welchem physische und funktionale Aspekte der Lebensqualität weniger zum Ausdruck kommen. Der BDI steht im Verdacht, die Schwere der depressiven Symptomatik zu überschätzen, da er Items beinhaltet, die sich mit krankheitsspezifischen Aspekten der ALS decken, wie zum Beispiel Items zu physischen Aktivitäten, Schlaf und Appetit.

In ihren Studien von 2005 berichteten etwa 3/4 der Patienten depressive Stimmung unterschiedlichen Grades, 40% der Patienten waren klinisch relevant depressiv und 30% leicht depressiv.

Die Berichte in der Literatur über den Zusammenhang zwischen Depression und Krankheitsstadium sind ebenfalls inkonsistent und konfliktreich.

Einige Autoren fanden eine Korrelation zwischen Depression und körperlicher Beeinträchtigung (Hogg, Goldstein & Leigh, 1994; Hunter, Robinson & Neilson, 1993), andere nicht (Rabkin, Wagner & Bene, 2000; Tedman, Young & Williams, 1997). In allen Studien, die diesen Zusammenhang gefunden haben, war die Korrelation nur moderat und konnte lediglich einen kleinen Teil der Varianz in der Depression aufklären. Auch in der Studie von Kübler et al. (2005) stand die Schwere der depressiven Symptome im Zusammenhang mit dem Level der physischen Beeinträchtigung, wobei ein mäßiger Effekt beobachtet wurde, wenn größere Zeitabschnitte seit der Diagnose verstrichen waren. Dieses Resultat war insofern überraschend, da physische Beeinträchtigung und Krankheitsdauer im Allgemeinen zusammenhängen. In Übereinstimmung mit Montgomery und Erickson (1987) zogen sie daraus die Schlussfolgerung, dass die Schwere der depressiven Symptomatik und die Indikatoren von ALS in keinem starken Zusammenhang stehen.

Der niedrigere Depressionsscore im späteren Stadium der Erkrankung steht in Übereinstimmung mit dem berichteten Zeitverlauf der Anpassung an eine chronische Erkrankung (Schulz & Hellhammer, 1998). Es ist allerdings auch möglich, dass diese paradoxe Korrelation aus dem langsameren Verlauf (über die durchschnittlichen 3 Jahre hinaus bis zu 8 Jahren) der Erkrankung bei einigen Patienten resultiert. Dafür spricht, dass bei Ausschluss dieser Patienten aus der Analyse, die Korrelation signifikant schwächer wird, was letztendlich darauf hindeutet, dass der Grad der körperlichen Beeinträchtigung indikativer für die Depression ist, als die Erkrankungsdauer.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass bei der Depressivität, wie auch schon für die Lebensqualität berichtet, Aspekte wie Familie, Freunde, Freiheit sowie hier zusätzlich die vorhandenen Bewältigungsstrategien eine entscheidende Rolle spielen. Die negative Korrelation zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und der Zeit seit Diagnose könnte somit zusätzlich auch darauf zurückzuführen sein, dass die Verwendung adäquater

Bewältigungsstrategien den Patienten eine längere Überlebenszeit ermöglicht. McDonalds et al. (1996) untersuchten das Wohlbefinden (niedriger Depressionsscore, Hoffnungslosigkeit und wahrgenommener Stress) von ALS-Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren. Patienten mit psychischem Wohlbefinden zeigten eine geringere Mortalitätsrate, was dafür spricht, dass unabhängig von Alter, Erkrankungsdauer und Schwere der körperlichen Beeinträchtigung, der psychische Status ein wichtiger prognostischer Faktor für die Überlebenszeit ist. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass aus einer Verbesserung des psychischen Befindens eine verlängerte Überlebenszeit resultiert. Diese Hypothese unterstützend haben McDonald et al. (1994) gezeigt, dass psychischer Stress, verursacht durch Depression und Hoffnungslosigkeit, die Lebenserwartung von ALS-Patienten verringert (McDonald, Wiedenfeld, Hillel, Carpenter & Walter, 1994).

Die interindividuelle Schwankungsbreite im Bezug auf die Krankheitsbewältigung ist größer als erwartet. Entscheidend sind in diesem Zusammenhang unter anderen die bevorzugten Bewältigungsstrategien der Patienten. Dabei erwies es sich als vorteilhaft, nach Informationen zur ALS zu suchen bzw. letztendlich dadurch, gut über die Erkrankung informiert zu sein (Hecht et al., 2002). Borasio & Miller (2001) berichteten dementsprechend, dass "breaking the news" bezüglich der Diagnose ein wichtiger Teil der palliativen Behandlung bei ALS ist.

Bascom & Tolle (1995) zeigten im umgekehrten Sinne im Rahmen einer Fallstudie, dass falsche oder unzureichende Aufklärung über den Verlauf der Erkrankung und mögliche therapeutische Optionen im späten Stadium der Erkrankung zu dem Wunsch nach Sterbehilfe beim Patienten führte, welcher zurückgenommen wurde, nachdem der Patient über seine Behandlungsmöglichkeiten informiert wurde. Daraus lässt sich erneut schließen, wie wichtig es ist, dass die Patienten mit dem Wissen über die Erkrankung und mögliche Palliativmaßnahmen sowie mit fachkundiger Beratung und psychologischer Behandlung

versorgt werden. Die bisherige Verfahrensweise im Umgang mit ALS hat gezeigt, dass die meisten Patienten schlecht über mögliche Therapieoptionen und insgesamt über den Verlauf der Erkrankung aufgeklärt sind (Calzada & Sierra, 2001). Ein entsprechendes Bild zeigten auch die ALS-Patienten, die an der Studie von Kübler et al. (2001) zum BCI-Training zur Kommunikation teilnahmen. Sie berichteten, durch die betreuenden Ärzte nicht gut über die Erkrankung aufgeklärt worden zu sein.

Unter Berücksichtigung der diskutierten psychosozialen Aspekte könnte durch eine Verbesserung der psychischen Situation, einschließlich einer realistischen Aufklärung, gutes Management der Erkrankung und Erhaltung wesentlicher Aspekte der Lebensqualität, die Überlebenszeit erhöht werden, wodurch im Vergleich zu den bisherig bescheidenen Erfolgen in der medikamentösen Therapie, ein entscheidenden Beitrag in der Therapie von ALS geleistet werden. Der Erhalt einer Kommunikation mit der Umgebung auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung über die Möglichkeit von BCIs spielt dabei eine wichtige Rolle. Vielleicht würde sich dadurch auch die Einstellung zu lebenserhaltenden Maßnahmen verbessern, zumindest aber, könnte es den Patienten die Notlösung Sterbehilfe ersparen, in dem eine annehmbare Lebensoption angeboten wird.

## **1.6 Neurofeedback**

Aus den wenigen dazu veröffentlichten Daten lässt sich schließen, dass die Lernprozesse zur BCI-Kontrolle über Neurofeedback mit denen von kognitiven oder motorischen Fähigkeiten im Allgemeinen vergleichbar sind (Gupta & Cohen, 2002). Im Gegensatz zum motorischen System verfügt das Gehirn jedoch über kein internes sensorisches System zur Wahrnehmung und Kontrolle des elektrochemischen Outputs. Über das externe Neurofeedback (z.B. visuell, auditorisch oder taktil) von Hirnparametern, wie z.B. die aus

dem EEG erfassbare elektrische Aktivität, werden diese zunächst einmal bewusst wahrnehmbar. Mittel moderner BCI-Technologie, einem geeigneten Trainingsparadigma, bei welchem, operantem Lernen entsprechend, die gewünschte Veränderung des Hirnsignals positiv verstärkt wird, kann dann die Kontrolle über den entsprechenden Hirnparameter erworben werden.

Der enge Zusammenhang zwischen langsamen Hirnpotentialen und psychologischen Parametern (siehe Kapitel 1.6.2.) legte die Vermutung nahe, dass eine willentliche Steuerung auch von EEG-Komponenten möglich ist. Die umfangreichen Arbeiten von Birbaumer und Mitarbeitern, bestätigten vielfach, dass langsame Hirnpotentiale durch operantes Lernen kontrollierbar sind (siehe Kapitel 1.3.3).

Wie unter anderem die BCI-Forschung zeigt (siehe Kapitel 1.3.2), zählen zu den beeinflussbaren EEG-Parametern z.B. auch ereigniskorrelierte Potentiale (EKP), wie die P300 (Donchin, 2000) oder der Mu- oder Beta-Rhythmus (Pfurtscheller, 1999; Wolpaw, 1991).

Über die sich in den letzten Jahren zunehmend etablierenden invasiven Messmethoden gelingt es sogar, die neuronale Feuerrate einzelner Neurone (Kennedy & Bakay, 1998; Kennedy et al., 2000) oder die Entladungsfrequenz einzelner umschriebener Zellverbände operant zu konditionieren (Kennedy, 1998; Kennedy 1997 und 1999).

Aber auch Messmethoden wie z.B. die Positronen Emissions Tomographie (PET), die Magnetenzephalographie (MEG), das Magnetic Resonance Imaging (MRI), die Near-infrared Spectroscopy (NIRS) sind für das Neurofeedback geeignet und ermöglichen zum Beispiel externes Feedback lokaler Durchblutungs- bzw. Aktivierungsmuster.

### ***1.6.1 SCP-Feedback***

Seit 1981 konnte vielfach nachgewiesen werden, dass die meisten Menschen in der Lage sind, mittels EEG-Feedback über eine Gehirn-Computer Schnittstelle, Selbstkontrolle über ihre eigenen SCP zu erlangen (Elbert et al., 1980; Birbaumer et al., 1981; Rockstroh et al., 1990 und 1993). Dabei wurde eine Stabilität der Fähigkeiten über die Trainingsphase hinaus beobachtet (Kotchoubey et al., 1997). Die Fähigkeit SCP-Shifts (Negativierung und Positivierung) kontrolliert zu erzeugen, erlernen die BCI-User über eine Feedbackanordnung im Rahmen eines mehrwöchigen Trainings.

Mit Hilfe des externen Feedbacks kann erlernt werden, nach Aufgabenstellungen gezielt mit willentlicher Positivierung und Negativierung zu reagieren. Dazu werden kortikale Negativierungen oder Positivierungen als Kursorbewegung auf einem Monitor dargestellt und die Probanden somit kontinuierlich über die Ausprägungen der SCP informiert. Technisch werden die Potentialveränderungen ab einem willkürlich festgesetzten Zeitpunkt  $t_0$  über ein bestimmtes Zeitintervall hinweg registriert. Der zum Zeitpunkt  $t_0$  festgehaltene Potentialwert dient dabei als Referenzwert (Baseline) und alle ihm zeitlich folgenden Potentialwerte werden mit diesem verglichen und in Bezug auf ihn schließlich als Positivierung oder Negativierung gewertet. Das auf  $t_0$  folgende Zeitintervall ist von bestimmter, willkürlich festgesetzter Dauer.

Am Ende dieses Intervalls wird das Integral der aufgetretenen Potentialveränderungen berechnet. Somit steht am Ende eines jeden Zeitintervalls (Trial) ein positiver oder negativer Zahlenwert. Um die Potentialveränderungen der SCP vom Rest-EEG abzuheben und zu verarbeiten, bedarf es einer komplexen Filterstruktur und Datenanalyse. Am Ende dieser Sequenz steht ein vom PC errechnetes Feedbacksignal, welches das Potentialniveau repräsentiert und an den User zurückgemeldet wird.



Das kontinuierliche Feedback ist eine Lineartransformation der neuroelektrischen Potentiale in ein z.B. visuelles Signal (z.B. vertikale Auslenkung eines graphischen Signals/Kursors). In Abhängigkeit der momentanen SCP bewegt sich dieser Cursor dann nach oben oder unten und gibt dem User die für den Lernprozess erforderliche Rückmeldung (siehe Abb.4).

Bei Übereinstimmung von Aufgabenstellung und SCP-Shift erhält er eine Bestätigung (z.B. Smilie) der korrekt ausgeführten Aktivität, einer positiven Verstärkerfunktion beim operanten Konditionieren entsprechend.

Das Feedback kann prinzipiell in allen Sinnesmodalitäten erfolgen. Die ersten SCP Feedbacksysteme arbeiteten mit visuellen Signalen. Es wird angenommen, dass neben dem visuellen Feedback auch auditorisches, taktils Feedback oder Kombinationen der unterschiedlichen Sinnesmodalitäten verwendet werden können. Eine Vergleichsstudie dazu hat gezeigt, dass visuelles Feedback bessere Lernergebnisse aufwies, als auditorisches Feedback oder eine Kombination der beiden. Die Kombination von visuellem und auditorischem Feedback zeigte dabei den geringsten Lernerfolg (Hinterberger, 2004a). Bei bevorzugtem visuellem Feedback sind die Probanden nach einer bis zu fünf Sitzungen umfassenden Trainingsphase in der Lage, ihre SCP in der Mehrzahl der Durchgänge zu kontrollieren (Hinterberger, 2004a). Die SCP-Differentierung in kortikale Positivierung und Negativierung ermöglicht die zuverlässige Erzeugung einer dichotomen Information, die zur Kommunikation geeignet ist. Bei einer Lernleistung von 75% korrekten SCP-Shifts können die digitalen Antworten zur effektiven Kommunikation eingesetzt werden, indem z.B. ein positiver SCP-Shift dazu dient, ein vom Programm angebotenes Item (z.B. Buchstabe oder Wort) auszuwählen und ein negativer SCP-Shift um dasselbe zurückzuweisen (mittlere Kommunikationsrate: 1 Buchstabe/Minute) (Kotchoubey et al., 2001; Kübler, Kotchoubey, Kaiser, Wolpaw & Birbaumer, 2001; Perelmouter & Birbaumer, 2000; Wolpaw et al., 2002).

Verschiedene Arbeiten zeigen, dass die Amplituden und Potentialrichtungen der SCP an verschiedenen Lokalisationen, wie z.B. Vertex, Frontal- und Parietalregionen, gezielt verändert werden können (Birbaumer, 1981; Birbaumer, Elbert, Canavan & Rockstroh, 1990). Es können jedoch auch Unterschiede in der Lokalisation erreicht werden. Eine Lateralisierung zwischen rechter und linker Hemisphäre sowie frontookzipitale Differenzierung zwischen Fz und Pz konnte erlernt werden (Birbaumer, Lang, Cook, Elbert, Lutzenberger & Rockstroh, 1988). Durch diese weiteren Differenzierungsmöglichkeiten in der Lokalisation der Potentialveränderungen können im Sinne der über das BCI gewonnenen dichotomen Hirninformationseinheiten zur Kommunikation weitere Freiheitsgrade theoretisch hinzugewonnen werden. Da das Erlernen mehrdimensionaler Systeme den meisten Versuchspersonen jedoch schwer fällt, konzentrierte sich die Weiterentwicklung auf eindimensionale Systeme.

Hinsichtlich des Erwerbs der SCP-Selbstkontrolle im Feedbackexperiment implizieren die Grundlagen der SCP (siehe Kapitel 1.6.2.1), dass eine selbstgesteuerte Veränderung der SCP unter anderem in Zusammenhang mit kortikalen Aktivitätszuständen steht. Zur Erlernung der SCP-Kontrolle erwiesen sich individuelle Strategien am erfolgreichsten.

Sowohl visuelle, auditorische als auch motorische Vorstellungen wurden von den Probanden benutzt, um ihre kortikale Erregbarkeit zu steigern bzw. zu reduzieren. Bislang ließ sich die Fähigkeit zur SCP-Selbstregulation noch mit keiner messbaren Eigenschaft der Probanden korrelieren. Weder IQ, Meditationserfahrung, Visualisierungsfähigkeit noch periphere physiologische Parameter scheinen einen Einfluss auszuüben.

Das grundsätzliche Versagen der BCI-Kommunikation bei Patienten mit totalem LIS hat eine verstärkte Aufmerksamkeit hinsichtlich der kognitiven Defizite aufkommen lassen.

Bei der ALS wird angenommen, dass grundsätzlich nur wenige, spezifische kognitive Defizite vorliegen, die den Erwerb der SCP-Kontrolle zwar sicherlich verlangsamen, aber nicht verhindern sollten (siehe Kapitel 1.5.5).

Übereinstimmend zeigt die kürzlich zu diesem Thema veröffentlichte Fallstudie von Iversen, Ghanayim, Kübler, Neumann, Birbaumer & Kaiser (2008) bei einem Patienten im fortgeschrittenem ALS-Stadium mit ausgezeichneter Leistung in der SCP-Kontrolle (bis zu 100% korrekte SCP-Kontrolle) lediglich eine Verlangsamung im Erwerb neuer konditionaler Assoziationen im Vergleich zu Gesunden. Die Diskussion, ob Patienten mit chronischen totalen LIS, nach jahrelangem Fehlen der Erfahrung, dass auf ihr intendiertes Verhalten eine gewünschte Reaktion von außen erfolgt, kognitiv oder motivational (gelernte Hilflosigkeit) überhaupt noch in der Lage zu operantem Lernen sind, bleibt fraglich.

### ***1.6.2 Langsame kortikale Potentiale***

Im EEG wird die schwankende Gesamtaktivität vieler Neuronen erfasst. Den entscheidenden Beitrag liefern die extrazellulären postsynaptischen Ausgleichsströme zwischen den Zellen und den apikalen Dendriten, die als Dipole wirken. Das EEG ist dabei als der gerichtete Anteil einer Summe von mehreren Tausenden Dipolen zu interpretieren. Damit sich die Dipole makroskopisch nicht statistisch zu Null kompensieren, muss sowohl eine räumliche Vorzugsrichtung in der Zellausrichtung, als auch eine zeitliche Synchronizität vorhanden sein. Die in den Schichten III bis V der Großhirnrinde befindlichen Pyramidenzellen, welche eine größtenteils senkrechte Ausrichtung zur Oberfläche aufweisen, sind für das EEG verantwortlich.

SCP sind die langsamsten Frequenzanteile im EEG und treten in einem Zeitbereich von 0.5-10.0 Sekunden auf. Da sie keine oszillatorischen Eigenschaften aufweisen, sind sie im

engeren Sinne nicht mehr als Frequenzen, sondern vielmehr als Gesamttendenz aus der Überlagerung verschiedener Frequenzen zu verstehen. SCP sind weniger genau lokalisiert und treten zentral am Kortex (Elektrodenposition Cz) am stärksten auf.

Die unscharfe Lokalisation der SCP weist auf eine gemeinsame Aktivität von ausgedehnten neuronalen Systemen hin.

#### ***1.6.2.1 Neurophysiologische, -chemische und -anatomische Grundlagen***

Die Grundlagen zur Entstehung von SCP sind weitestgehend bekannt. SCP stellen rhythmische Entladungen der Neokortexschichten I bis II dar. Innerhalb dieser Schichten befinden sich die apikalen Dendriten der Pyramidenzellen aus Schicht V. Die SCP repräsentieren den Depolarisationslevel der apikalen Dendriten. Über den rhythmischen Wechsel ihres Polarisierungszustands wird ihre synaptische Erregbarkeit reguliert. Allgemeine Exzitation an den apikalen Dendriten führt zu erleichterter Erregbarkeit der Pyramidenzellen durch eine Senkung der Erregungsschwelle. Hierbei sind wohl vor allem cholinerge Synapsen beteiligt, da SCP nachweislich durch Cholinergika reduziert werden können. Neurochemisch betrachtet entsteht eine Negativierung nach Kationen-Einstrom, der bei Exzitation der apikalen Dendriten eine extrazelluläre Negativitätssenke hinterlässt.

Neben den hier beschriebenen Entstehungsmechanismen wird von einigen Autoren aber auch eine vermittelnde Beteiligung der Gliazellen angenommen. Die Aktivität der apikalen Dendriten führt zur Freisetzung von  $K^+$ -Ionen, die wiederum zur Depolarisation benachbarter Gliazellmembranen führt. Die darüber entstehenden Gliazellpotentiale haben einen direkten Einfluss auf die lokale neuronale Aktivität. Der tatsächliche Anteil der Gliazellpotentiale an der Entstehung des Gesamtoberflächenpotentials ist jedoch nicht ausreichend geklärt (Caspers, Speckmann & Lehmenkühler, 1980; Rockstroh, Elbert, Birbaumer & Lutzenberger, 1989).

Negative SCP-Shifts werden als Summe synchronisierter langsamer exzitatorischer postsynaptischer Potentiale apikaler Dendriten betrachtet. Sie sind mit einer Erhöhung der Synchronisation der apikalen Dendriten verbunden.

Erhöht sich die Synchronisation der Impulssalven an den apikalen Dendriten, wird das Membranpotential eines Neurons zunächst unterschwellig depolarisiert, wodurch die Erregbarkeitsschwelle herabgesetzt und das Auslösen von Aktionspotentialen begünstigt wird. Für eine messbare Oberflächennegativierung müssen ausgedehnte Zellverbände depolarisiert werden, was einem allgemeinen Anstieg neuronaler Aktivität gleichkommt.

Positive Potentialschwankungen resultieren aus einer Reduktion des synchronisierten Zustroms zu den apikalen Dendriten und können durch hemmende Aktivität oder exzitatorischen Ausstrom von den Zellkörpern der Schichten IV und V verursacht werden. Inhibitorische postsynaptische Potentiale allein sind zu schwach, um an der Kopfhaut messbar zu sein. Eine Ausnahme stellen die GABAergen Cajal-Retzin-Zellen der Schicht I dar, welche eine ausgedehnte Positivierung verursachen können.

Schließlich können Negativierungen konkav eingestülpter Hirnregionen wie die des inferioren Temporallappens am Vertex irreführender Weise eine oberflächliche Positivierung hervorrufen. Eine genaue Differenzierung der verschiedenen Ursachen ist nur mit Hilfe zusätzlicher Untersuchungsmethoden wie der Einzelzelleitung im Tierversuch, PET oder fMRT möglich.

Für die SCP-Schwellenwertregulation wird angenommen, dass die EPSP an den Synapsen der apikalen Dendriten von assoziativen intrakortikalen und projektiven thalamokortikalen oder retikokortikalen Input und von den Massenentladungen der Pyramidenzellen selbst abhängig sind. Dem Thalamus, insbesondere dem Nucleus reticularis, wird dabei die besondere Funktion als Rhythmusgeber zugeschrieben. Er koordiniert die gemeinsame

Depolarisation ausgedehnter Pyramidenzellverbände, welche die langsamen Potentiale soweit anschwellen lassen, dass sie an der Kortexoberfläche gemessen werden können.

Es wird davon ausgegangen, dass die SCP-Amplituden über eine negative Feedbackschleife zwischen Kortex und hemmenden GABAergen Strukturen innerhalb der Basalganglien reguliert und innerhalb fester Grenzen auf einem funktionalen mittlerem Niveau gehalten werden (Birbaumer et al., 1990; Braitenberg & Schütz, 1991).

Als neurophysiologische Basis dieses Erregungsschwellenregulationsmechanismus wird eine Neostriatum-Neocortex-Thalamus Schleife angenommen (Birbaumer et al., 1990; Braitenberg & Schütz, 1998; Steriade, 2003).

Die bisherigen Arbeiten insgesamt sprechen für die Beteiligung von Hirnarealen, wie Basalganglien, Thalamus (vor allem Nucleus reticularis), Formatio reticularis, präfrontaler Kortex, SMA, vorderer Gyrus cinguli, parazentralen Lobulus und temporo-parietalen Regionen an der Modulation der kortikalen Erregbarkeit.

Es wird weiterhin angenommen, dass die SCP-Selbstregulation unter anderem von der Funktionstüchtigkeit präfrontaler Hirnstrukturen abhängig ist. Diese ist z.B. bei zerebralen Anfallsleiden und anderen Störungen der Aufmerksamkeits- und Erregungsregulation beeinträchtigt (Lutzenberger, 1980).

#### ***1.6.2.2 Funktionale Bedeutung***

Funktional betrachtet sind SCP-Zyklen elektrophysiologische Selbstregulierungsmechanismen des Neokortex, die den Erregungszustand des Gehirns steuern. Sie stehen in Zusammenhang mit den Erregungsschwellen kortikaler Zellensembles, wobei, wie bereits erläutert, SCP- Negativierung einer Senkung der Erregungsschwelle und somit Erhöhung der kortikalen Exzitabilität und SCP-Positivierung einer Anhebung der Erregungsschwelle und somit Verringerung der kortikalen Exzitabilität entspricht. Der negativen Feedbackschleife

zwischen Kortex und hemmenden GABAergen Strukturen innerhalb der Basalganglien wird die Funktion zugeschrieben, die kortikale Aktivierung im funktionalen Gleichgewicht zu halten (Braitenberg & Schütz, 1991). Dieser Selbstregulierungsmechanismus ermöglicht ein an die Umwelt angepasstes und angemessenes Gleichgewicht aus Exzitabilität und Schutz vor Überexzitabilität.

Eine Entgleisung des Regelsystems, eine zu hohe Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Überexzitabilität, kann unter anderem zu einem epileptischen Anfall führen.

Kortikale SCP-Negativierung reflektiert einen Erregungszustand der neuronalen Zellverbände. Dieser übt primär die Funktion der Begünstigung der Impulsübertragung bzw. der Generierung von Aktionspotentialen aus. Negative SCP sind demzufolge assoziiert mit Funktionen mit kortikaler Aktivierung und sind Ausdruck einer Bereitschaftshaltung, eines Mobilisierungszustandes der schnelles, unmittelbar folgendes Verhalten begünstigt. Diese ist besonders durch neuartige Situationen oder psychische Bedingungen, die der Orientierung bedürfen, gefordert. Am deutlichsten wird dieser Zusammenhang anhand der Vorbereitungsaktivität, die auch als Bereitschaftspotential oder Contingent Negative Variation (CNV) bezeichnet wird und 300-500ms nach Präsentation eines bedeutsamen Reizes entsteht (Walter, Cooper, Aldridge, McCallum & Winter, 1964). Negative SCP treten bevorzugt in Situationen auf, in denen motorische oder kognitive Vorbereitung auf eine bevorstehende Aufgabe erfordert wird. Eine typische Situation in deren Zusammenhang aufgabenabhängige SCP auftreten, wäre zum Beispiel ein an einer roten Ampel stehender Autofahrer, der jeden Moment bereit ist, seinen Fuß aufs Gaspedal zu setzen und loszufahren (Birbaumer, 1990).

Während der zerebralen Verarbeitung selbst entsteht eine Positivierung. Positive SCP stehen in Zusammenhang mit einer Reduktion kortikaler Aktivierung (Rockstroh et al., 1989; Birbaumer, 1997). Wie bereits erläutert, kann kortikale Positivität in zentralen Regionen

Ausdruck gehemmter oder verringerter Erregbarkeit der darunter liegenden Zellverbände sein (Birbaumer et al., 1990; Speckmann & Elger, 1999; Steriade, 2003).

Eine Aktivierung der Pyramidenzellen während einer zerebralen Leistung kann zu einer Positivierung der äußeren Hirnrinde führen. Positivierung repräsentiert also Leistung oder Inaktivität.

Dementsprechend misst man während des Einschlafens eine zunehmende zentrale kortikale Positivierung. Ebenso kann ein Entspannen im Wachzustand mit einer Positivierung verbunden sein.

Spontan fluktuierende SCP haben Einfluss auf die Wahrnehmung und die Informationsverarbeitung (Birbaumer, 1990; Rockstroh, 1989). Es konnte gezeigt werden, dass unter zufälliger Fluktuation, in zeitlicher Kongruenz zu stärkerer Negativierung, Aufgaben verschiedener Art signifikant schneller gelöst werden als in zeitlicher Kongruenz zu Positivierung. Der Einfluss psychologischer Variablen auf die Veränderungen der SCP ist dabei größer als der von physischen Variablen (Birbaumer, 1990). Im Gegensatz zu den höher frequenten EEG-Anteilen können also die SCP kognitiven Prozessen zugeordnet werden. Neben dem spontan fluktuierenden Auftreten langsamer Potentiale können sie auch im Zusammenhang mit äußeren oder inneren Ereignissen auftreten. Man spricht deshalb auch von evozierten, ereigniskorrelierten Potentialen, wobei die frühe Komponente (bis ca. 300 ms) als unbewusste Reizaufnahme und die darauf folgenden als bewusste Reizverarbeitung interpretiert wird. Letztere korrelieren mit psychologischen Größen wie Aufmerksamkeit oder Erwartung.

Aufgabenabhängige SCP treten zeitlich im Bereich von 500ms bis 10s nach dem Aufgabenreiz auf. Da SCP komplexe und zeitlich dynamische Vorgänge sind, können sie kaum in ihre einzelnen funktionellen Bestandteile zerlegt werden und entgehen einer „bottom-up“ Analyse. Aus der psychologischen Richtung „top-down“ arbeitet man mit



konzeptionellen Ansätzen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und des Verhaltens, um sich dem Verständnis der SCP zu nähern.

Es darf nicht angenommen werden, dass bestimmte SCP-Veränderungen durch isomorphe Transformationen Ausprägungen dieser psychologischen Konstrukte darstellen (Birbaumer, 1990).

Da SCP aufmerksamkeitsabhängig sind und durch kognitive Prozesse beeinflusst werden können, wird dieses EEG-Signal steuerbar und für die BCI-Entwicklung zu einem potentiellen Kommunikationskanal.

### **1.7 Neuroanatomische Grundlagen der SCP-Selbstkontrolle**

Grundsätzlich kann basierend auf früheren Arbeiten eine enge Beziehung zwischen der Fähigkeit SCP-Shifts zu produzieren und der neuralen Aktivität in Gebieten, die kortikale Erregbarkeit modulieren, wie Basalganglien, Thalamus, Präfrontaler Kortex, Areale um die aktive Feedbackelektrode an Cz (internationales 10/20 System), SMA und parazentralen Lobulus und die Mastoiden mit temporo-parietalen Regionen, angenommen werden (Hinterberger et al., 2003). Die für den antizipatorische Erregungsschwellenregulationsmechanismus verantwortliche neostriatum-neocortex-thalamische Schleife (Birbaumer et al., 1990; Braitenberg & Schütz, 1998; Steriade, 2003) könnte ebenfalls für die willentliche Regulation kortikaler Negativität und Positivität während der BCI-Kontrolle zuständig sein. Wie auch bei der SCP-Schwellenwertregulation könnten präfrontaler Hirnstrukturen maßgeblich beteiligt sein.

Insgesamt liefern die umfangreichen Arbeiten zur den Grundlagen von SCP brauchbare Modelle für die neurophysiologischen Mechanismen der Fähigkeit SCP-Shifts zu produzieren, die der Überprüfung bedürfen und warfen bereits einige weiterführende Fragen auf, z.B. ob

gegensätzliche Polaritätsänderungen gleiche anatomische Pfade benutzen oder auf unterschiedlichen Hirnstrukturen basieren (Birbaumer & Cohen, 2007).

Im Folgenden werden die wichtigsten Studien und ersten Ergebnisse zu den neurophysiologischen Mechanismen der Fähigkeit, SCP-Shifts zu produzieren, näher beleuchtet.

Hinterberger et al. veröffentlichten 2003 ihre Ergebnisse im fMRI von 10 trainierte TTD-Usern (5 Epilepsie-Patienten und 5 gesunde Probanden). So wie in den meisten Studien, wurden die Studienteilnehmer im Vorfeld über einen längeren Zeitraum trainiert, ihre SCP mittels EEG-Feedback zuverlässig zu kontrollieren (Epilepsie-Patienten 35 und gesunde Probanden 10 Sessions mit jeweils 145 Trials pro Session) und anschließend die SCP-Kontrolle zur Untersuchung ihrer neurophysiologischen Basis im Scanner durchgeführt. Aufgrund der hohen Artefakte im EEG, die durch einen fMRI-Scan verursacht werden, war es lange nicht möglich, SCP-Feedback im Scanner zu geben. Man ging jedoch davon aus, dass die gelernte SCP-Kontrolle während der fMRI-Messung zuverlässig durchgeführt wurde. Die Ergebnisse von Kotchoubey (1997) sprechen für eine Stabilität der erlernten SCP-Kontrolle über die letzte Trainingssitzung, auch ohne Feedbackgabe, hinaus. Die Ergebnisse der Studie von Hinterberger et al. (2003) zeigten während der Aufgabe SCP-Negativierung eine verstärkte Aktivierung in zentralen, präfrontalen und parietalen Hirnregionen und der Basalganglien.

Während der Positivierungsaufgabe fanden sie Deaktivierung in verschiedenen kortikalen Arealen sowie eine Aktivierung primär in frontalen und parietalen Strukturen sowie in Insula und Putamen. Kortikale Positivierung konnte mit hoher Genauigkeit über eine Aktivierung in Pallidum und Putamen und Deaktivierung in Supplement Motorischen Arealen (SMA) und im motorischen Kortex vorausgesagt werden. Eine Differenzierung zwischen kortikaler Negativierung und Positivierung zeigte sich vor allem in parahippokampalen Regionen. Die Ergebnisse sprechen für spezifische Unterschiede in den Aktivierungsmuster zwischen negativen und positiven kortikalen Potentialverschiebungen im EEG.

Die 2006 veröffentlichte Studie von Strehl et al. bestätigt einige der gefundenen Ergebnisse. Sie untersuchten 5 Patienten mit Epilepsie. Die Patienten wurden trainiert, positive SCP-Shifts zu produzieren, entsprechend eines Trainingsprotokolls zur Anfallsreduktion für Patienten mit medikamententherapieresistenter Epilepsie. Zwei der Patienten waren am Ende einer dreimonatigen Trainingsphase (35 Sessions mit jeweils 145 Trials) in der Lage, zuverlässige positive SCP-Shifts zu produzieren.

Bei diesen Patienten zeigte sich eine Deaktivierung, im Vergleich zur Kontrollbedingung, um die ableitende Elektrode (parazentraler Lobulus, superiorer Parietallappen), Frontallappen und im Thalamus. Bei Patienten mit erfolglosem SCP-Training zeigte sich hingegen keine kortikale Deaktivierung in den Regionen um die aktive Elektrode. Bei schlechten Lernern wurde keine thalamische Deaktivierung gefunden. Die Ergebnisse von Strehl et al. (2006) stimmen mit den Ergebnissen von Hinterberger et al. (2003) überein, mit der Ausnahme, dass auch der Thalamus BOLD Deaktivierung während SCP-Positivierung zeigte. Bei den erfolgreichen Lernern zeigte sich erhöhte Aktivität im Globus Pallidus und bei dem anderen Patienten im Putamen, beide Aktivierungen waren jedoch nicht signifikant nach Korrektur für multiple Vergleiche. Ein Patient der Nichtlernergruppe hatte ebenfalls Deaktivierung im Frontal- und Temporallappen, konsistent mit den Lernern. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass er in der fMRT-Sitzung bessere Leistungen hatte als in der Simulationssitzung.

Es könnte allerdings auch sein, dass die bloße Absicht zu Positivieren dieses Aktivierungsmuster ebenfalls erzeugen könnte. Da auch bei dieser Untersuchung keine tatsächliche EEG-Messung im Scanner vorgenommen wurde, kann streng genommen, nicht zwischen der Intention und tatsächlichem SCP-Shift unterschieden werden.

Auch wenn Ergebnisse von Kotchoubey (1997) zur Stabilität erlernter SCP-Kontrolle, die in der Studie von Strehl (2006) gefunden Unterschiede zwischen den Patienten in den BOLD-

Antworten sowie auch die Übereinstimmung in einigen Untersuchungsergebnissen von Strehl (2006) und Hinterberger (2003) insgesamt die Annahme stützen, dass die SCP Leistung im Scanner vergleichbar mit der in der Simulationssitzung sind, bleibt eine gewisse Unschärfe über diese Einschränkung in der Messung jedoch bestehen.

2004 erprobten Hinterberger et al. deshalb ein Versuchsparadigma mit dem es möglich ist, diese experimentelle Schwachstelle zu beseitigen.

Die technische Realisation ist in der Pilotstudie, in welcher SCP-Feedback im MRT-Scanner erfolgreich an 3 trainierten Probanden (300-350 Trials) gegeben wurde, beschrieben. Mit der damit neu erworbenen Möglichkeit konnte die SCP-Kontrolle im Scanner tatsächlich ausgeführt und in den EEG-Aufzeichnung deren Erfolg erfasst werden. Erfolgreiche Durchgänge konnten somit in der fMRI-Messung von nicht erfolgreichen Durchgängen getrennt und viele andere detaillierte Untersuchungen, wie zum Beispiel auch der Vergleich zwischen der alleinigen Intention zu Negativieren oder Positivieren mit tatsächlicher erfolgreicher oder auch unbeabsichtigter Negativierung oder Posivierung bei gegenteiliger Aufgabenstellung wurden möglich (siehe Kap. 2.2.3.4, Tab. 5). Zusätzlich konnte eine zeitliche Differentierung vorgenommen werden. Durch experimentelle Isolierung verschiedener Mechanismen konnte zwischen der Vorbereitung der BCI-Kontrolle und der tatsächlich anschließenden SCP-Amplituden-Modulation unterschieden werden kann.

Es wurde außerdem möglich, diese in gegenseitiger Abhängigkeit zueinander zu untersuchen. So konnten im Detail letztendlich neben der allgemeinen neuronalen Dynamik während SCP-Feedback und deren Modulation auch folgende Aktivierungsmuster differenziert betrachtet werden: (1) Intention zur SCP-Regulation, (2) Intention zur SCP-Negativierung und (3) zur SCP-Positivierung, (4) tatsächlich erfolgreiche und (5) erfolglose SCP-Regulation, (6) tatsächlich erfolgreiche und (7) erfolglose SCP-Negativierung, (8) tatsächlich erfolgreiche und (9) erfolglose SCP-Positivierung, (10) Vorbereitungsphase vor

Intention zur SCP-Regulation, Vorbereitungsphase vor Intention zur (11) SCP-Negativierung und (12) zur SCP-Positivierung, Vorbereitungsphase bei (13) tatsächlich erfolgreicher und (14) erfolgloser SCP-Regulation, Vorbereitungsphase bei (15) tatsächlich erfolgreicher und (16) erfolgloser SCP-Negativierung, Vorbereitungsphase bei (17) tatsächlich erfolgreicher und (18) erfolgloser SCP-Positivierung.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Trainingsergebnisse im Scanner besser als in der letzten Trainingssitzung waren. Im Vorbereitungsintervall zeigte sich eine starke Aktivierung in zentralen Regionen wie den SMA, dem postzentralen Gyrus, den mittleren temporalen Gyrus bilateral und dem Thalamus während beider Aufgaben. Eine ähnliche Aktivierung wurde in der vorangehenden Untersuchung 2003 gefunden. Hinterberger et al. (2003) vermuteten, dass Teile der Basalganglien und Thalamus besonders in der frühen Phase der erfolgreichen SCP-Regulation beteiligt sind. Während des Feedbackintervalls zeigte sich bei erfolgreicher Negativierung eine Aktivierung in Regionen wie SMA, parazentraler Lobulus und Cuneus sowie Deaktivierung in frontomedialen und mittleren temporalen Regionen. Während erfolgreicher Positivierung wurde eine starke Aktivierungsverschiebung zu lateralen sensomotorischen Arealen deutlich.

Eine umfangreichere Untersuchung mit neuem Versuchsparadigma folgte von Hinterberger et al. in 2005 an zwölf gesunden Probanden (Hinterberger, Veit, Wilhelm, Weiskopf, Vatine & Birbaumer, 2005). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ebenfalls, dass die Probanden auch während der fMRI-Messung in der Lage waren, ihre SCP erfolgreich zu regulieren. Die Leistungen in der SCP-Regulation der Probanden schnitten, wie auch bei den Probanden in der Pilotstudie, in der fMRI-Sitzung sogar noch besser ab, als in der letzten Trainingssitzung und der vorbereitenden Simulationssitzung. Übereinstimmend mit der Pilotstudie zeigte sich während des Vorbereitungsintervalls bei beiden Aufgaben eine starke Aktivierung in zentralen Regionen wie den SMA und dem präzentralen Gyrus. Es zeigten

sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aufgaben. Erfolgreiche Negativierung war begleitet von einem gesteigerten Blutfluss hauptsächlich in zentralen kortikalen Regionen wie SMA, postzentraler Gyrus und Thalamus sowie Deaktivierung im medialen präfrontalen Kortex. Erfolgreiche Positivierung zeigte reduzierte kortikale Aktivierungsmuster sowie Aktivierung in mittleren temporalen und anterior parietalen Regionen. Die Ergebnisse zeigten weiterhin während erfolgreicher Negativierung im Vergleich zur Positivierung eine Steigerung der BOLD-Antwort im Thalamus und während erfolgreicher Positivierung im Vergleich zur Negativierung eine Steigerung BOLD-Antwort in den Basalganglien.

## **1.8 Untersuchungsmethoden**

### ***1.8.1 Elektroenzephalographie (EEG)***

EEG-Messungen ermöglichen eine hohe zeitliche Auflösung bis in den Millisekundenbereich und verfügen deshalb über eine ausreichend hohe Sensitivität zur Unterscheidung verschiedener kortikaler Erregungszustände. Durch diese Eigenschaft wurden sie zu einem wichtigen Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Das EEG ist dabei das älteste und am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Abbildung der menschlichen Hirnaktivität. Es besteht in der Messung der vom Gehirn in Raum und Zeit erzeugten elektrischen Aktivität an der Schädeloberfläche und wurde erstmals 1929 von Hans Berger beschrieben. Die neuronale Aktivität wird im EEG im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissionstomographie (PET) oder der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) direkt abgebildet. Im Vergleich zu bildgebenden Verfahren im eigentlichen Sinne erlauben die traditionelle EEG-Messungen jedoch keinen eindeutigen

Schluss auf die Lage und Stärke der Quellen der neuronalen Aktivität und liefern ungenügende räumliche Details, um die Beziehung zwischen den hirnelektrischen Ereignissen und den involvierten Hirnstrukturen und -funktionen aufzuzeigen.

#### ***1.8.1.1 Neurophysiologische Grundlagen***

Die Entstehungsmechanismen des EEG sind bislang noch nicht endgültig geklärt. Es wird angenommen, dass die an der Schädeloberfläche messbaren Potentialschwankungen fast ausschließlich kortikalen Ursprungs sind und überwiegend aus den oberen 3 mm der Großhirnrinde stammen. Einflüsse aus tieferen Strukturen (bis maximal 5 cm) auf das EEG konnten bisher nur vereinzelt nachgewiesen werden. Noch tiefer im Gehirn fließende Ströme aus subkortikalen Großhirnstrukturen und anderen Hirnbereichen (wie z.B. Zwischenhirn, Hirnstamm, Kleinhirn) werden aufgrund der schlechten Leitfähigkeit des Hirngewebes durch das über ihnen liegende Gewebe bis zu dem Faktor 100 abgeschwächt und tragen deshalb nur im sehr geringen Maße zur Generierung des EEG bei. Veränderungen mit großer Amplitude werden deshalb auch mit höherer Wahrscheinlichkeit in oberflächlichen Schichten erzeugt als in tieferen Schichten. Man geht davon aus, dass die neurophysiologische Grundlage des EEG die Pyramidenzellverbände sind, deren Nervenzellkörper (Somata) in der V. Schicht des insgesamt sechsschichtigen Neokortex liegen. Die Spitzen ihrer Dendriten reichen bis in die oberflächlichste Schicht I. Für die ableitbare EEG-Aktivität werden hauptsächlich exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) an den apikalen Dendriten verantwortlich gemacht. Bei inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP) sind die extrazellulären Ströme deutlich geringer, weshalb ihnen bei der Erzeugung der EEG-Ströme auch weitaus weniger Bedeutung zugeschrieben wird. Das EEG bildet die summarische Aktivität des gesamten

Neuronenverbandes ab. Quantitative Abschätzungen lassen auf eine Beteiligung von einigen 10.000 Neuronen auf der Basis der EPSP schließen.

Das Ruhepotential einer einzelnen Nervenzelle liegt bei -60 bis -70 mV und wird durch ein Konzentrationsgefälle entlang der Zellmembran aufrechterhalten (Na<sup>+</sup>-Ionen vorwiegend extrazellulär und K<sup>+</sup>-Ionen intrazellulär). Bei Freisetzung eines Transmitters (wie z.B. Glutamat, Acetylcholin, Serotonin und Noradrenalin) durch die Synapse eines anderen Neurons öffnen sich schnelle Na<sup>+</sup>-Kanäle, ein kurzzeitiger Ionen-Einstrom erfolgt, das Membranpotential erreicht vorübergehend positive Werte und ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) entsteht. Daran schließt sich eine Refraktärperiode an, während deren keine neuen Aktionspotentiale ausgelöst werden können und die solange andauert, bis das Membranpotential (durch die K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>-ATPase) wieder seinen Ruhewert erreicht hat. Einige Transmitter wie die  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) führen nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt zur Öffnung von Cl<sup>-</sup> oder K<sup>+</sup>-Kanälen. Der darauf folgende Ausstrom positiver Ladungen erhöht das Membranpotential und hemmt die Auslösung simultaner EPSP. Diese Hyperpolarisierung wird als inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) bezeichnet. Jedes Neuron (mit durchschnittlich etwa 8000 Synapsen) ist einer Vielzahl von exzitatorischen wie inhibitorischen Einflüssen ausgesetzt, deren Summe letztendlich über die Auslösung eigener Aktionspotentiale entscheidet. Der durch eintreffende EPSPs entstehende Einstrom positiv geladener Ionen erzeugt in dieser apikalen, also der Kortexoberfläche zugewandten Region, eine relative Depolarisierung des Interstitiums. Es bildet sich ein Dipol zu der neutralen Ladung des Somas aus, der durch einen Stromfluss in Richtung Kortexoberfläche ausgeglichen wird. Die erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration scheint darüber hinaus depolarisierende Wirkung auf die umgebenden Gliazellen zu haben, was eine Verbreiterung des entstehenden Feldpotentials bewirkt.



Die inhibitorischen Synapsen befinden sich meist so nah und lösen durch den Einstrom negativ geladener Ionen eine Positivierung des so nahen Interstitiums aus, was zu wesentlich geringeren Anteilen ebenfalls einen Stromfluss in Richtung Kortexoberfläche auslöst. Da sich diese Oberflächenpotentiale an den Sulci gegenseitig neutralisieren, können von der Kopfhaut nur Kortexareale abgeleitet werden, welche radial zur Kopfoberfläche angeordnet, also nicht nach innen eingestülpt sind. Durch die erheblich spannungsmindernde Schädelkalotte (etwa um den Faktor 3-10) hindurch können nur Potentialschwankungen von ausgedehnten und synchron depolarisierten (bzw. hyperpolarisierten) Neuronenverbänden gemessen werden. Das Ausmaß einer solchen Synchronisation wird deutlich, wenn man betrachtet, welcher Vielzahl exzitatorischer wie inhibitorischer Einflüsse jedes einzelne Neuron ausgesetzt ist. Die Oberflächenpotentiale werden über exzitatorische Synapsen afferenter Fasern aus dem Thalamus synchronisiert, der dabei quasi als Taktgeber fungiert und spiegeln somit im gewissen Sinne auch subkortikale Aktivität wieder. Diese Synapsen sind hauptsächlich an den apikalen Dendriten lokalisiert.

### ***1.8.1.2 Frequenzen***

Die EEG-Aktivität besteht aus verschiedenen Frequenzbändern, die über griechische Buchstaben klassifiziert werden. Der Alpha-Rhythmus hat eine Frequenz von 8 bis 13 Hz. Er zeigt vorwiegend im entspannten Wachheitszustand in Okzipital-, Parietal- und posterioren Temporalregionen. Er ist am prominentesten bei geschlossenen Augen. Der Mu-Rhythmus ist eine bogenförmige, über dem sensomotorischen Kortex am stärksten auftretende Aktivität im Frequenzbereich von 8 bis 12 Hz. Er wird blockiert durch Bewegungsverbreitung und -ausführung sowie auch schon durch die alleinige Vorstellung motorischer Aktivität.

Der Beta-Rhythmus liegt zwischen 13 bis 30 Hz und stellt eigentlich ein Gemisch aus mehreren Frequenzen dar (desynchronisiertes EEG), das hauptsächlich über Frontal- und

Zentralregionen lokalisiert ist. Es tritt beim Öffnen der Augen und dem damit verbundenen Zuwachs im Informationsfluss auf und spiegelt die unregelmäßige Aktivität verschiedener Hirnareale wieder, wodurch der thalamisch generierte Alpha-Rhythmus unterdrückt wird (Alpha-Blockade).

Der Theta-Rhythmus hat eine Frequenz von 3,5 bis 8 Hz und tritt in der Kindheit und im Schlaf vermehrt und bei Erwachsenen im Wachzustand eher selten auf. Der Delta-Rhythmus hat mit 0,5 bis 3,5 Hz die niedrigste Frequenz und tritt im Tiefschlaf (Non-REM-Schlaf), in komatösen Zuständen oder während einer Anästhesie auf und zeigt sich über fokalen Schädigungen. Die Gamma-Aktivität (>30 Hz) wird in Zusammenhang mit der Synchronisation von Zellverbänden während der Erstellung mentaler Repräsentationen gebracht.

Die elektrischen Vorgänge des Großhirns sind sehr komplex, weshalb die relevante Information mittels spezieller analytischer Methoden wie zum Beispiel Frequenzanalysen oder die Summation zeitlicher Abbildungen (Averaging) extrahiert werden muss. Eine spezielle Gruppe von klinisch relevanten, im EEG erkennbaren Veränderungen sind die ereigniskorrelierten Potentiale (EKP). Diese sind distinkte Zustände (hervorgehoben über Averaging), die im Zusammenhang mit verschiedenen externen (physikalische Stimuli) oder internen (Emotionen, Gedanken und Verhalten) Reizen auftreten. Potentiale, die bis zu 100ms nach einem Stimulus auftreten, werden exogen genannt und repräsentieren die Aktivität in sensorischen Leitungsbahnen und primären Projektionsarealen. Endogene Potentiale treten nach 100ms auf und hängen von den kognitiven und behavioralen Prozessen in Folge des Stimulus ab.

### ***1.8.1.3 Ableitungstechnik***

Üblicherweise wird das EEG mittels Ag/AgCl-Elektroden abgeleitet, die einzeln oder in eine Kappe integriert mit einer leitfähigen Spezialpaste an der Kopfhaut befestigt werden.

Bei gründlicher Vorreinigung der Hautoberfläche kann der Hautwiderstand auf optimalerweise  $<5\text{k}\Omega$  begrenzt werden.

Potentialschwankungen können nur als Differenz zwischen zwei Punkten gemessen werden. Dies kann unipolar oder bipolar geschehen. Über die unipolare Methode, bei der die Ableitelektrode zum Beispiel gegen zwei Referenzelektroden an den Mastoiden (A1-A2), deren elektrische Aktivität relativ neutral ist, gemessen wird, können die größten Amplituden aufgezeichnet werden, was auch in der vorliegenden Untersuchung von Interesse war.

Die bipolare Methode, bei der zum Beispiel zwei benachbarte Elektroden gegeneinander gemessen werden, ist vor allem zur genauen Lokalisation zum Beispiel zur genauen Herdlokalisierung in der Epilepsiediagnostik eignet.

Zur international einheitlichen Positionierung der Elektroden wurde das 10-20 System eingeführt, das auch in dieser Untersuchung verwendet wurde.

Hierzu teilt man die Strecke zwischen der Nasenwurzel (Nasion) und der Protuberantia occipitalis externa (Inion) in Abschnitte von 10% und 20% ein. Der Mittelpunkt dieser Strecke wird als Vertex (Cz) bezeichnet. Die somit entstandenen Punkte wurden nach den entsprechenden Hirnarealen (zum Beispiel: Fz = Frontozentral) benannt. Gerade Zahlen stehen für die rechte, ungerade für die linke Hemisphäre (siehe Abbildung 1).

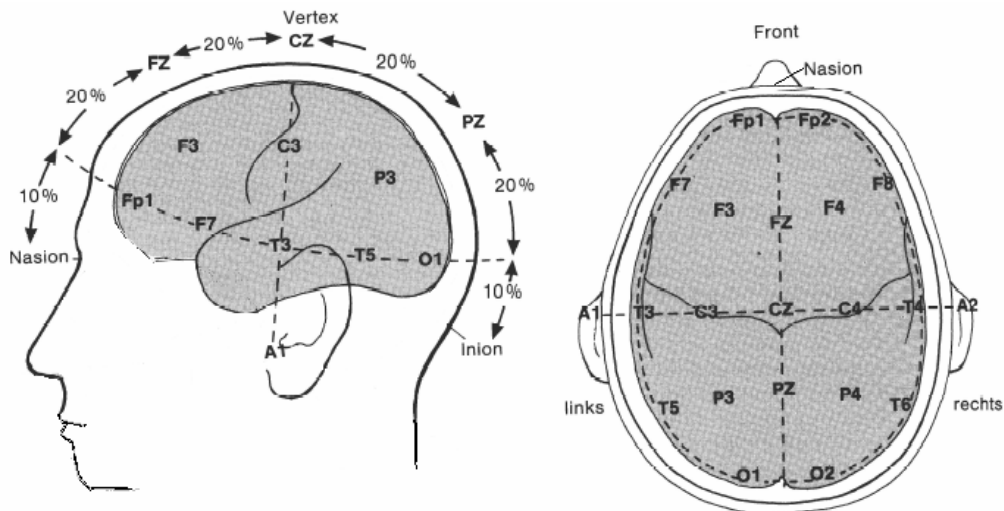


Abbildung 1

### ***Elektrodenpositionierung im 10-20-System***

*Anmerkung.* Fp: fronto-polar, F: frontal, C: zentral, T: temporal, O: okzipital, A: Mastoid, gerade Ziffern bezeichnen die rechte, ungerade Ziffern die linke Schädelhälfte. Das „z“ kennzeichnet die Mittellinie des Schädels, die vom Nasion zum Inion verläuft.

#### ***1.8.1.4 Artefakte***

Da sich die beschriebenen Potentialschwankungen auf den  $\mu\text{V}$ -Bereich beschränken, sind sie zahlreichen Störungen ausgesetzt, die das Messergebnis potentiell verfälschen können. Im Folgenden werden die wichtigsten Artefaktquellen aufgeführt.

Muskelbewegungen (z.B. im Bereich der Augen, des Unterkiefers, der Zunge) verursachen Veränderungen der elektrischen Feldverteilung, die sich bis zur Schädelkalotte fortsetzen können. Da bei den Messungen der vorliegenden Untersuchung vor allem die vertikalen Augenbewegungen relevant sind, wurden diese über die Messung des vEOG simultan erfasst und anschließend im EEG korrigiert. Lockere Elektroden oder wackelnde Ableitkabel können rhythmische Schwankungen in der EEG-Kurve verursachen.

Da diese Artefakte besonders stark bei EEG-Messungen im fMRT ausgeprägt sind, wurde eine optimale Fixierung der Elektroden und Ableitkabel angestrebt.

Temperaturschwankungen der Haut können den Ionenstrom an der Elektrodenoberfläche beeinflussen (Kamyia, 1974). Zusätzlich kann vermehrte Transpiration zu langsamen Schwankungen von ca.  $\frac{1}{4}$  Hz führen. Da sich die Gesamtdauer der EEG-Messungen im Rahmen dieser Untersuchung teilweise deutlich über eine Stunde erstreckte, wurden die EEG-Kurven diesbezüglich online überwacht und die Störungen im Messsignal gegebenenfalls durch Erneuerung der Elektrodenbefestigung behoben. Da die Trainingssitzungen der Patienten außerhalb des kontrollierten Laborsettings stattfanden, musste zusätzlich eine mögliche Einstreuung der 50Hz Wechselspannung berücksichtigt werden, die mit einer schlechten Erdung der Versuchsperson im Zusammenhang steht. Es wurde deshalb besonders auf eine Optimierung der Erdung geachtet und zusätzlich ein 50 Hz-Filter verwendet.

### ***1.8.2 Funktionelle Bildgebung***

Die bekanntesten Verfahren der funktionellen Bildgebung sind die Positronen Emissions Tomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Bei diesen Verfahren werden Veränderungen der regionalen Hirndurchblutung in Folge eines regional gesteigerten Hirnstoffwechsels unter vermehrter Hirnaktivität erfasst (Toga & Mazziotta, 1996). Beide Verfahren stellen also nur einen indirekten Indikator für neuronale Aktivität dar und besitzen somit nur begrenzte zeitliche, aber dafür räumlich sehr hohe Auflösung (Logothetis, 2000).

Es wird angenommen, dass die neuronale Aktivität als Antwort auf einen Stimulus einen Anstieg des lokalen Blutflusses verursacht, welcher letztlich zum Anstieg des Blutvolumens führt.

Bei der fMRT werden die Veränderungen der regionalen Hirndurchblutung über den dadurch gleichzeitig veränderten Blutsauerstoffgehalt im aktivierten Hirngewebe gemessen. Die mit diesem Verfahren erhobenen Daten werden statistisch ausgewertet und in Schnittbildern dargestellt. Die entstehenden Bilder von Aktivierungsmustern entstehen über den Vergleich des Blutsauerstoffgehalts während des spezifischen Aktivierungszustandes mit dem während eines bestimmten Kontrollzustandes, wobei beide Zustände das Untersuchungsergebnis beeinflussen.

Um letztendlich eine Zuordnung der darüber erhaltenen Aktivierungsmuster zu den anatomischen Strukturen zu ermöglichen, werden diese auf die anatomischen Bilder der untersuchten Gehirne oder auf so genannte Standardgehirne projiziert. Im folgenden Kapitel 1.8.2.1 wird die in dieser Untersuchung verwendete bildgebende Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie ausführlich beschrieben.

### ***1.8.2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)***

Die MRT wurde erstmalig 1973, zeitgleich durch Mansfield & Grannell und Lauterbur beschrieben. 1986 wurde durch Fox & Raichle der Nachweis erbracht, dass das Verfahren der MRT auch für funktionelle Untersuchungen des Gehirns nutzbar ist. Unter Benutzung radioaktiver Marker gelang ihnen der Nachweis des Anstiegs der regionalen Hirndurchblutung (rCBF = regional cerebral blood flow) in Gehirnregionen mit gesteigerter neuronaler Aktivität. Heute ist die fMRT ein etabliertes Untersuchungsverfahren zur Lokalisation der neuronalen Aktivität im ZNS.

Die fMRT geht von der Grundannahme aus, dass die neuronale Aktivität als Antwort auf einen Stimulus eine Steigerung des lokalen Blutflusses verursacht, was sich wiederum in einem Anstieg in Blutvolumen und venöser Blutoxygenierung äußert. Diese Veränderung in Blutfluss und -volumen, wird als hämodynamische Antwort („hemodynamic response“, HDR) bezeichnet. Der beobachtete Anstieg des Blutsauerstoffgehaltes bei einer zerebralen Aktivierung, statt der durch den verstärkten Verbrauch durch die Neuronen nahe liegenden Abnahme, lässt sich dadurch erklären, dass nach einem lokal erhöhten Sauerstoffverbrauch mit einer gewissen Verzögerung (hämodynamische Responsetime) eine überschießende Gefässlilatation in dem entsprechenden Gebiet auftritt, so dass dort darauf folgend mehr Sauerstoff angeboten, als verbraucht wird (Kim & Ugurbil, 1997).

Die neuronalen Aktivierungsmuster erhält man bei diesem Verfahren indirekt durch die Messung des Blutsauerstoffgehaltes, über welchen die Veränderungen der rCBF in Folge eines regional gesteigerten Hirnstoffwechsels unter vermehrter Hirnaktivität erfasst werden können (Toga & Mazziotta, 1996). Zur nicht-invasiven Erhebung des Blutsauerstoffgehaltes wird der magnetisch wirksame Drehimpuls (Spin) der Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl genutzt. Der so genannte Spin ergibt sich aus den magnetischen Eigenschaften von Protonen, die sich besonders gut bei Wasserstoffkernen nutzen lassen, da sich diese in einem statischen Magnetfeld parallel zum Magnetfeld in Nord-Süd Richtung ausrichten.

Als Haupteffekte ergeben sich eine Ausrichtung der Magnetisierung (addiert zu einem Summenvektor) und eine Rotation um die Feldachse. Strahlt man anschließend elektromagnetische Wellen mit einer bestimmten Frequenz (Resonanzfrequenz) ein, so verändert sich der Zustand der Wasserstoffkerne, was nach Ausschalten der Energiezufuhr wiederum zur Abgabe der eingestrahnten Netto-Energiesumme führt.

Die folgenden Messparameter werden dabei erfasst: Magnetisierung (in Feldrichtung), Amplitude (Spindichte), Zurückklappen der Spin-Ausrichtung in Feldrichtung (T1-Zeit) mit Abgabe der Energie in die Umgebung und die Dephasierung der Spins (T2-Zeit). Die Parameter Dichte, T1-Zeit und T2-Zeit werden als Grauwerte abgebildet und sind gewebeabhängig, die T2-Zeit reagiert sensitiv auf den Deoxyhämoglobinpegel. Auf dieser Sensitivität basiert die funktionelle Nutzung der MRT (Thulborn, Waterton, Matthews & Radda, 1982).

Ogawa & Lee et al. (1990) konnten über ihren BOLD-Ansatz (Blood Oxygen Level Dependent) eine Möglichkeit des physiologischen Kontrastierens mit dem endogenen Marker Deoxyhämoglobin aufzeigen. Dabei wird durch die magnetischen Eigenschaften des Deoxyhämoglobins die T2-Zeit ausgenutzt, die in Regionen mit vermehrter Durchblutung ansteigt.

Der BOLD-Kontrast basiert letztendlich darauf, dass oxygeniertes Blut und desoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften aufweisen, oxygeniertes Blut ist diamagnetisch und desoxygeniertes Blut dagegen paramagnetisch. Die HDR resultiert in einem Anstieg des lokalen BOLD-Effekt (Ogawa et al., 1990; Kwong et al., 1992).

Bei fMRT-Messungen werden also Veränderungen in der Durchblutung über die BOLD-Antwort angezeigt, welche eine Messgröße relativer Konzentration von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin im Blut repräsentiert. Änderungen der Konzentration repräsentieren regionale Veränderungen in der neuronalen Aktivität (Ogawa et al., 1990).

Während eine Aktivierung in der BOLD-Antwort für erhöhte neuronale Aktivität spricht, kann eine BOLD-Antwort Deaktivierung neurophysiologisch als verringerter synaptischer Input zu Hirnregionen und somit erniedrigter Energieanforderungen erklärt werden (Lauritzen, 2001; Logothetis, Pauls, Augath, Trinath & Oeltermann, 2001).



Die exakte Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und der Veränderung im BOLD-Signal bleibt jedoch Objekt intensiver Forschung (Logothetis et al., 2001) und soll innerhalb dieser Untersuchung nur oberflächlich beleuchtet werden.

Eine fMRT wird mit Echo Planar Imaging (EPI) durchgeführt (Mansfield & Maudsley, 1977). EPI ist eine sehr schnelle Imaging Technik (in einem Intervall von 10 bis 150ms) mit relativ hohem Signal-zu-Rausch Verhältnis per Unit Messzeit und hoher BOLD-Sensitivität. Es ist sehr sensitiv auf Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität zwischen Oxy- und Deoxyhämoglobin, welches das fMRT-Signal ansteigen lässt. Suszeptibilitätsunterschiede zwischen Tissues können jedoch auch zu Signalverlust und Bildverzerrungen führen. Diese Artefakte sind bei hohen Feldstärken gravierender. Bei großer Voxelgröße (typischerweise 4.0 x 4.0 mm mit einer Schichtdicke von 10 mm) wird das Signal zu Rausch Verhältnis maximiert.

Die Aktivierung eines Areals muss über den Vergleich der Signale zwischen Stimulations- und Ruhezeiten definiert werden, da es keine Signalhöhe oder Intensität per se gibt. Je mehr Aktivierungs- und Ruheintervalle durchgeführt werden, desto stärker setzt sich erwartungsgemäß der Effekt der Stimulation durch.

In der Regel werden 4-8 Aktivierungsphasen sowie entsprechende Ruhephasen durchgeführt. Die durch die Aufgabe induzierten Signale liegen 2.5-5% über dem Grundsignal und sind abhängig von der Anzahl der Durchgänge (Menon, Ogawa, Hu, Strupp, Anderson & Uğurbil, 1995). Über die erhaltenen Signale wird letztendlich in Abhängigkeit von Aktivierungsphase vs. Ruhephase eine Kreuzkorrelation gerechnet. Je nach Aufgabenstellung ist ein variierendes Signifikanzniveau zu wählen und mit unterschiedlich starken Korrelationen zu rechnen.

Um die Latenzzeit des Deoxyhämoglobin-Pegel Anstiegs zu berücksichtigen, werden die hämodynamischen Latenzzeiten durch eine zeitliche Verschiebung der erhaltenen Werte

relativ zu den Stimulations- und Ruhephasen variabel eingerechnet. Die hämodynamische Responsezeit auf sensorische Stimulation liegt bei 5-8 Sekunden (DeYoe, Bandettini, Neitz, Miller & Winans, 1992), für höhere kognitive Funktionen zwischen 7-9 Sekunden (Rao et al., 1993). Insgesamt ist die hämodynamische Responsezeit in einem Intervall zwischen 4-8 Sekunden als ausreichend genau zu betrachten.

Die Sensitivität des verwendeten fMRI-Verfahren kann entscheidend über die Wahl der geeigneten experimentellen Parameter (z.B. experimentelles Paradigma, MR-Hardware, Bildgebungsparameter, Maßnahmen zur Artefaktreduktion) optimiert werden.

Die funktionellen Darstellungen liefern keine genauen anatomischen Abbildungen zur Lokalisation der Aktivierung. Deshalb werden vor Beginn der fMRT anatomische Scans durchgeführt, auf welche die funktionalen Ergebnisse projiziert werden.

### ***1.8.3 Simultane Messung von EEG und fMRT***

Um die mit kognitiven Funktionen verbundenen Muster neuronaler Aktivität abzubilden, bedarf es Abbildungsmodalitäten mit hoher Präzision in der Lokalisation (Millimeterbereich) der aktivierten Regionen und gleichzeitig hoher zeitlicher Präzision (unterhalb einer Sekunde), um die schnell veränderlichen Aktivierungsmuster über die Zeit erfassen zu können.

Das EEG ist eines der zeitsensitivsten Verfahren. Mit einer hohen zeitlichen Auflösung vergleichbar zu einer analog-zu-digital Samplingrate (typischerweise in einem Bereich von 1-5ms) liefert es millisekundengenaue Information über den zeitlichen Ablauf zerebraler Prozesse. Im Vergleich zu bildgebenden Verfahren liefert es allerdings nur ungenügende räumliche Details.

Höchste anatomische Auflösung im Bereich von 1 mm liefert die fMRT. Sie erlaubt die Untersuchung der zerebralen Korrelate psychologischer Phänomene und Funktionen allerdings nur mit einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich.

EEG und fMRT sind deshalb sich ergänzende Methoden zur Untersuchung von Hirnfunktionen, wobei die fMRT die erforderliche hohe räumliche Auflösung und das EEG die hohe zeitliche Auflösung liefert.

Aus diesem Grunde wurden diese beiden Verfahren in dieser Studie kombiniert verwendet. Beide Methoden können in getrennten oder auch in simultanen Ableitungen kombiniert werden. Die Verbindung der Vorteile beider Methoden (räumliche und zeitliche Genauigkeit) bietet neue Möglichkeiten bei der Untersuchung kognitiver Prozesse.

## **2. METHODEN**

### **2.1 Probanden**

Unter Berücksichtigung der nach Friston et al. (1995) empfohlene Mindestfallzahl von 8 Teilnehmern, die in fMRT-Messungen erforderlich ist, um unter Anwendung des Random-Effect Modells verallgemeinern zu können, einerseits, und der Aufwendigkeit des SCP-Training bei ALS-Patienten, andererseits, wurden 10 Patienten mit ALS in diese Arbeit aufgenommen.

Die Rekrutierung und Auswahl der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit der Neurologischen Klinik der Universität Ulm.

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) wurden dabei berücksichtigt.

Tabelle 1

**Ein- und Ausschlusskriterien**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Einschlusskriterien | ALS-Patienten im Alter von 18-75 Jahren mit klinische Evidenz für eine kombinierte Störung der unteren und oberen Motoneurone in mindestens 2 Regionen  |
| Ausschlusskriterien | (1) Vorliegen weiterer, nicht in Verbindung mit der ALS-Haupterkrankung stehender, neurologischer, psychiatrischer oder körperlicher Störungen, z.B.: Anzeichen einer zerebrovaskulären Erkrankung (einschließlich Ischämie), Bluthochdruck oder Diabetes |
|                     | (2) LIS-Patienten oder Patienten, deren Kommunikationsfähigkeit so eingeschränkt ist, dass eine gesicherte Verständigung im Kernspintomographen zwischen Patient (Scanner-Raum) und Versuchsleiter (Kontrollraum) nicht gegeben ist                       |
|                     | (3) Künstlich beatmete Patienten oder Patienten, deren Schwere der Schluck- oder Atmungsbeeinträchtigung es unangenehm macht, in supiner Position im Scanner zu liegen  |
|                     | (4) Einnahme psychoaktiver Medikamente  |
|                     | (5) Implantate oder sonstige Fremdkörper aus Metall im Körper   |
|                     | (6) Andere Einschränkungen (z.B.: Klaustrophobie), die eine Messung im Kernspintomographen ausschließen   |

Aufgrund des therapeutischen Nutzens des SCP-Trainings erhielten die Patienten abgesehen von anfallenden Reisekosten keine monetäre Aufwandsentschädigung.

Bedingt durch den erforderlichen langen zeitlichen Umfang des SCP-Trainings bei ALS-Patienten bei gleichzeitig starker Progredienz der ALS-Erkrankung konnten nicht alle Patienten an der abschließenden fMRT-Messung teilnehmen.

Ein Patient verstarb noch vor Abschluss des SCP-Trainings, ein anderer Patient schloss das SCP-Training zwar noch erfolgreich ab, konnte jedoch aufgrund starker Sprach- und Atmungsbeeinträchtigung (Ausschlusskriterien 2 und 3) zum Ende der Studie nicht mehr an

der Kernspinnmessung teilnehmen. Seine bisherigen Ergebnisse konnten zumindest in den ersten Teil der Ergebnisdarstellung zum SCP-Training (Kapitel 3.1) aufgenommen werden. Die insgesamt in die Ergebnisdarstellung aufgenommene Patientengruppe bestand letztendlich aus 5 Frauen und 4 Männer in einem durchschnittlichen Alter von 51.3 (s=11.0). Zu Beginn der Studie waren die Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 35 Monaten (m=35.3, s=31.6). Entsprechend der gewählten Ausschlusskriterien für die Patientengruppe (siehe Tabelle 1), wurde kein Patient zeitweise oder dauerhaft künstlich beatmet. Alle Patienten konnten mit ausreichender Verständlichkeit kommunizieren. In der folgenden Tabelle 2 werden die wichtigsten biographischen Daten der in die Untersuchung aufgenommenen ALS-Patienten aufgelistet.

Tabelle 2

***Biographische Daten der ALS-Patienten***

| <b>P</b> | <b>ID</b> | <b>Alter</b> | <b>Geschlecht</b> | <b>Erkrankungsdauer<br/>(in Monaten)</b> | <b>ALS-<br/>Form</b> |
|----------|-----------|--------------|-------------------|--|----------------------|
| 1        | GB        | 61           | ♀                 | 15                                       | spinal               |
| 2        | GW        | 59           | ♀                 | 11                                       | bulbär               |
| 3        | HM        | 55           | ♂                 | 23                                       | spinal               |
| 4        | JF        | 50           | ♂                 | 6  | spinal               |
| 5        | KR        | 34           | ♀                 | 72                                       | spinal               |
| 6        | RB        | 64           | ♀                 | 98                                       | spinal               |
| 7        | SM        | 35           | ♂                 | 12                                       | spinal               |
| 8        | KW        | 46           | ♀                 | 34                                       | spinal               |
| 9*       | HZ        | 58           | ♂                 | 47                                       | spinal               |

*Anmerkung.* \*ohne abschließende fMRT-Messung

## **2.2 Studienablauf**

Zunächst absolvierten alle ALS-Patienten ein SCP-Feedbacktraining zum Erwerb der Fähigkeit, Feedback-gesteuert, langsame negative und positive Potentialverschiebungen zu erzeugen. Nach erfolgreichem Training wurde eine Simulationssitzung zur Gewöhnung der Studienteilnehmer an die Messbedingungen im MRT-Scanner durchgeführt. Abschließend wurde die metabolische Aktivität während Feedback-gesteuerter SCP-Kontrolle mittels fMRT erhoben. Ein spezielles Trial-Design ermöglichte eine annähernd simultane Aufzeichnung von EEG- und fMRT während der ausgeführten SCP-Regulation.

Diesem schrittweisen Vorgehen entsprechend, wurde die folgende Beschreibung der Durchführung in drei Phasen unterteilt: SCP-Feedbacktraining (Phase 1 - Abschnitt 2.2.1), Ausführung der SCP-Kontrolle unter Simulationsbedingungen (Phase 2 - Abschnitt 2.2.2) und Ausführung der SCP-Kontrolle im Kernspintomographen (Phase 3 - Abschnitt 2.2.3).

### ***2.2.1 Phase 1: SCP-Feedbacktraining***

Die Patienten wurden über mehrere Wochen mit dem TTD trainiert, über EEG-Feedback ihre SCP, je nach Instruktion, in positive oder negative Richtung zu verändern. Die Trainingssessions wurden einmal wöchentlich in der Wohnung der ALS-Patienten durchgeführt. Der Umfang des SCP-Trainings lag bei durchschnittlich 10 (minimal 4 und maximal 14) ca. 2-stündigen Trainingssessions. Als Kriterium für den Abschluss der Trainingsphase wurde eine Anzahl von mindestens drei Trainingssitzungen mit einer signifikanten Trefferquote (CRR) mit  $p < 0.001$  angestrebt. Aufgrund der schnellen Progredienz der ALS-Erkrankung und der festgelegten Ausschlusskriterien 2 und 3 (Kapitel 2.1, Tabelle 1) für die fMRT-Sitzung musste in einigen Fällen davon abgewichen werden,

um die Teilnahme an der abschliessenden fMRT-Messung nicht zu gefährden (siehe Ergebnisteil, Kapitel 3.1).

### 2.2.1.1 Versuchsanordnung SCP-Feedbacktraining

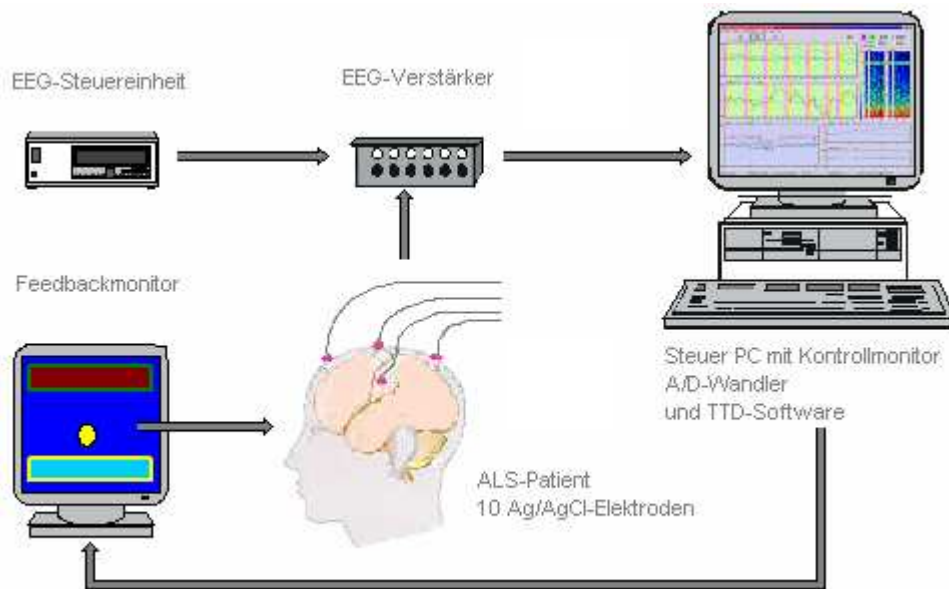


Abbildung 2

### Schematische Darstellung der Versuchsanordnung im SCP-Feedbacktraining

#### (1) Hardwarekomponenten

EEG-Steuereinheit und Verstärker (PsyLabs EEG8-System mit DAS 1402-Wandler, A/D-Wandlerkarte DAS 1402 von ComputerBoards mit 16 Bit Auflösung) dienen als analoge Komponenten. Im PC (486/66 Prozessor mit DAS 1402) wurden die Signale digitalisiert, analysiert, gespeichert und sichtbar gemacht. Am Monitor des PC wurde der Feedback-Verlauf überwacht.

Insgesamt wurden 10 gesinterte Ag/AgCl-Elektroden mit Elektrodenpaste an der Kopfoberfläche angebracht. Die Elektrodenpositionierung erfolgte nach dem 10/20 Prinzip von Jasper: Cz, A1 und A2 (linker und rechter Mastoid), Erdungselektrode (Stirn), zwei Elektroden für das vEOG (über- und unterhalb des linken Auges) sowie Cp3, Cp4, Fc3 und Fc4. Am EEG-Verstärker wurden 7 Eingangskanäle wie folgt belegt (Siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

***Kanalbelegung des EEG-Verstärkers für das SCP-Feedbacktraining***

| <b>Kanal</b> | <b>Positiver Eingang (oben)</b> | <b>Negativer Eingang (unten)</b> | <b>Funktion</b> |
|--------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 1            | A1 (linker Mastoid)             | Cz                               | Feedback        |
| 2            | A2 (rechter Mastoid)            | Cz                               | Feedback        |
| 3            | Fc3                             | Cz                               | Kontrolle       |
| 4            | Cp3                             | Cz                               | Kontrolle       |
| 5            | vEOG oben                       | vEOG unten                       | Vertikales EOG  |
| 6            | Fc4                             | Cz                               | Kontrolle       |
| 7            | Cp4                             | Cz                               | Kontrolle       |

***(2) Softwarekomponenten***

Das Feedbacktraining wurde mit dem Thought Translation Device (TTD) durchgeführt, einer BCI-Software, die speziell zum Training der SCP-Kontrolle und deren Anwendung zur Kommunikation von Hinterberger (1999) entwickelt wurde. Eine technische Übersicht dazu findet man in Hinterberger et al., 2003.

***2.2.1.2 Versuchsablauf SCP-Training***

Eine Trainingssession dauerte ca. 2 Stunden, inklusive jeweils ca. 30 min für Vor- und Nachbereitung der EEG-Messung. Die eigentliche Trainingszeit bestand je nach Kondition



des Patienten aus minimal 250 bis maximal 500 Einzeldurchgängen (Trials) mit jeweils 6 Sekunden Länge, aufgeteilt in 5-10 zusammenhängende Blöcke (Runs, ein Run = 50 Trials) mit kurzen Zwischenpausen nach Bedarf.

Jedes Trial bestand aus 2s Vorbereitungsintervall (VI), 3,5 s Feedbackintervall (FI) und 0,5 s Ergebnismeldung (siehe Abb. 4). Es gab keine Pausen zwischen den einzelnen Trials. Zu Beginn des VI wurde die Aufgabe visuell präsentiert. Während des gesamten FI wurde der Verlauf der SCP visuell rückgemeldet. Am Ende des Trials wurde angezeigt, ob die angestrebte SCP-Regulation erzielt wurde. Innerhalb des VI wurde ein Zeitintervall zur Ermittlung der Baseline im EEG genommen. Die Baseline wurde durch Bildung des arithmetischen Mittelwertes der EEG-Amplituden innerhalb bestimmter Zeitgrenzen ermittelt (siehe 2.2.1.3). Das SCP-Feedback wurde aus den folgenden zwei Gründen nicht über das gesamte Trial gegeben: Zum einen, entsteht ca. 400 ms nach dem Signalton eine Folge von akustisch evozierten EKP, die trotz Glättung des Tiefpasses Sprünge im Feedbacksignal erzeugen kann. Zum anderen, wurde am Ende des Feedbacks (ca. 500 ms vor dem Trial-Ende) bei korrekter Aufgabenbewältigung ein Smilie präsentiert.

Das SCP-Feedback erfolgte visuell. Während der Trainingssitzung saßen die Teilnehmer vor einem Bildschirm. Der Beginn jedes Trials wurde durch die Abfolge eines hohen Tons (Tick) und tiefen Tons (Tack) akustisch markiert, wobei der hohe Ton, den Beginn des VI und der tiefe Ton, den Beginn des FI signalisierte. Die Aufgaben wurden durch Aufleuchten eines von zwei gelben Balken, positioniert am oberen und unteren Bildschirmrand, angezeigt. Aufleuchten des oberen Balkens signalisierte die Aufgabe zu Negativieren und Aufleuchten des unteren Balkens die Aufgabe zu Positivieren.

Der Verlauf der SCP wurde als Bewegungen eines kleinen gelben Balles (Kursors) angezeigt. Bewegungen des Cursors nach oben repräsentierten SCP-Negativierung und

Bewegungen nach unten SCP-Positivierung. Eine korrekte SCP-Regulation wurde am Ende des Trials über ein Smilie angezeigt.

Die Patienten wurden instruiert, innerhalb des FI den Cursor in Richtung des aufleuchtenden Balkens zu bewegen. Die SCP-Kontrolle sollte nur über mentale Strategien erfolgen.

Die Patienten wurden gebeten, während der Trials möglichst still zu sitzen, starke Augenbewegungen und Muskelanspannungen zu vermeiden.

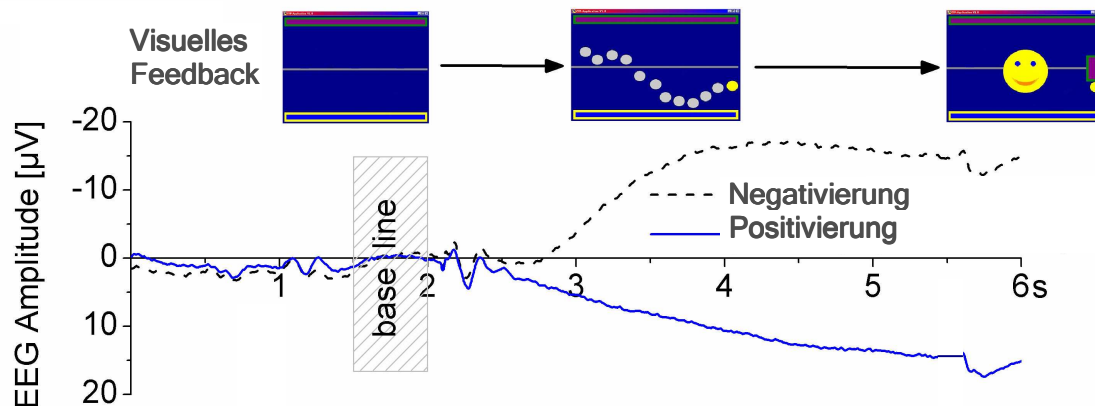


Abbildung 3

### *Trialdesign im SCP-Feedbacktraining*

#### **2.2.1.3 Datenerhebung SCP-Training**

Die Elektrode am Vertex (Cz) diente als Feedbackkanal mit den Elektrodenpositionen A1 und A2 als Referenz (Cz gegen A1 und A2). Das vEOG diente zur Kontrolle und Korrektur der Augenbewegungen. Die weiteren Elektrodenpositionen (Fc3, Cp3, Fc4, Cp4) wurden zusätzlich erfasst, flossen aber nicht in das Feedbacksignal mit ein.

Das EEG wurde mit 256 Samples/s und einer Bandbreite von 0.01 bis 40 Hz erfasst. Zur Reduzierung des EEG-Signals auf die langsamen Komponenten wurde ein digitaler Tiefpassfilter (Finite Impulse Response Filter, FIR) verwendet. Die gefilterte (SCP-) Zeitreihe  $y(j)$  wurde aus dem Roh-EEG  $E(j)$  nach der folgenden Gleichung berechnet (Lutzenberger et al., 1985):

$$y(j) = \sum_{n=0}^{N-1} a(n)E(j-n) \quad \text{mit} \quad a(n) = \frac{1}{N} .$$

Die Filterkoeffizienten  $a(n)$  wurden als  $1/N$  angenommen, wobei  $N$  die Anzahl der vom (Sampling-)Zeitpunkt  $j$  an zurückliegenden Samples war, die in die Berechnung einfließen sollten. Die oben angegebene Gleichung entsprach einer gleitenden Mittelwertbildung (Moving Average) über die Zeit der  $N$  vergangenen Samples. Das Fenster wurde in Zeitabständen der Feedback-Update-Rate verschoben. Es wurde ein zweistufiger Filteralgorithmus verwendet. In der ersten Stufe wurde die EEG-Zeitreihe  $E_k(j)$  durch Downsampling auf die FB-Update-Rate reduziert. Mit  $k$  wurde die Kanalnummer indiziert. Dies geschah durch Mittelung von  $E_k(j)$  über die Anzahl der Samples  $n_b$ , die von einem Feedback-Wert zum nächsten verstrichen. Für die so entstehenden Blöcke  $A_{b,k}(i)$  galt:

$$A_{b,k}(i) = \frac{1}{n_b} \sum_{n=0}^{n_b-1} E_k(j-n) \quad \text{mit} \quad j = i \cdot n_b, i = 0 \dots \text{Tickpts} + \text{Tackpts} - 1, k = 1 \dots 6.$$

Die Variablen  $\text{Tickpts} + \text{Tackpts}$  (siehe 2.2.1.2) determinieren die Anzahl der Blöcke  $i$ , und  $n_b=16$  setzt die Update-Rate auf  $16 \cdot 1/256\text{s} = 62.5\text{ms}$ . Die Artefakt-Korrektur fand auf Blockebene statt, d.h. wurde auf die  $A_{b,k}(i)$  angewendet.

In der zweiten Stufe wurden die jeweils  $n_s$  letzten Blöcke zum eigentlichen SCP-Signal  $A_{k,i}$  zusammengefasst:

$$A_{k,i} = \frac{1}{n_s} \sum_{n=0}^{n_s-1} A_{B,k}(i-n).$$

Bei  $n_s = 8$  entsprach  $A_{k,i}$  dem Mittelwert des EEG der vergangenen 500ms. Der Verlauf der SCP wurde über Filterung der EEG-Signale und einem Moving Average Fenster von 500 ms, 16 mal pro Sekunde aktualisiert und vertikale Augenbewegungen über (vEOG) korrigiert (Kotchoubey et al., 1997) aufgezeichnet.

Das Signal wurde in jedem Trial unmittelbar vor Beginn des FI Baseline-korrigiert und darüber die vertikale Startposition des Cursors auf dem Bildschirm zum Feedbackbeginn definiert. Korrekte Kursorbewegung wurde klassifiziert als mittlerer SCP-Shift während des FI bei übereinstimmender Polarität von Aufgabe und Resultat.

#### **2.2.1.4 EEG-Datenanalyse SCP-Training**

Die Auswertung erfolgte ebenfalls mit dem TTD. Das EEG-Signal wurde nach der Filterung direkt in ein Klassifikationssystem weitergeleitet, so dass bereits Online während des Feedbacks klassifiziert wurde. Es wurde zu jedem Feedback-Zeitpunkt überprüft, ob ein Entscheidungskriterium erfüllt ist. Am Ende des Trials wurde das Ergebnis auf dem Feedback-Monitor (Smilie bei Erfolg) und auf dem Monitor des Steuer-PC angezeigt (siehe Abbildung 3).

Die folgenden Performance-Maße wurden zur Beurteilung der SCP-Kontrolle berechnet.

### **(1) Grand Average**

Die Berechnung des Grand Average zeigt den Lernerfolg über die Abbildung des aufgabenspezifisch differenzierten SCP-Verlaufs bzw. die Positivierung oder Negativierung des Hirnpotentials.

Der Grand Average  $G_{k,i}$  zur Aufgabenstellung  $k$  ergibt sich aus der Feedbackkurve  $F_{A^k,i}^n$  zu jedem Update-Zeitpunkt  $i$  im Trials  $n$  als:

$$G_{k,i} = \frac{1}{N_k} \sum_{n \in k} F_{A^k,i}^n = \frac{1}{N_k} \sum_{n \in k} X_i^n ,$$

wobei  $N$  die Anzahl der gemittelten Trials mit Aufgabenstellung  $k$  ist.

### **(2) Trefferquote (CRR)**

Die Trefferquote ist ein Maß für die Zuverlässigkeit einer richtigen Antwort. Sie wird in % richtige Antworten angegeben:

$$\text{Trefferquote} = \frac{\text{Zahl der korrekten Positivierungen} + \text{korrekten Negativierungen}}{\text{Anzahl gültiger Trials}} * 100\%$$

### **(3) Effektstärke (ES)**

Die Effektstärke kann als „Informationsmenge in punkto Trennbarkeit“ verstanden werden, die anteilmäßig in jedem Koeffizienten  $i$  steckt und wird statistisch aus vorhergehenden Sitzungen ermittelt. Die Effektstärke  $z$  wird als der Quotient zwischen einem Erwartungswert und dessen Standardabweichung definiert.

Man betrachtet die mittlere Aufspaltung der SCP-Kurven  $\Delta G_i$  und setzt diese in Relation zur entsprechenden, mittleren Standardabweichung.

Es gilt dann als Effektstärke  $z_i$  mit:

$$z_i = \frac{\Delta G_i}{S_i} = \frac{G_{2,i} - G_{1,i}}{\sqrt{(S_{1,i})^2 + (S_{2,i})^2}} .$$

Für einen Messwert  $x_i$  an der Stelle  $i$  gilt: je größer der Unterschied zwischen den mittleren Signalen relativ zur Streuung, desto bedeutungsvoller ist die Variable  $x_i$ .

Neben der Betrachtung des Grand Averages dienen sowohl die Trefferquote (CRR) als auch die Effektstärke (ES) zur Beurteilung der Fähigkeit zur SCP-Kontrolle. Während die Trefferquote die Präzision ausdrückt mit der die Potentialshifts in die gewünschte Richtung beeinflusst werden, repräsentiert die Effektstärke die Fähigkeit differente Potentiale zu produzieren. Gewöhnlich korrelieren beide hoch miteinander ( $r > 0.9$ ). Der einseitige t-Test für eine Stichprobe wurde durchgeführt, um zu testen, ob die CRR signifikant größer als 50% ist. Die SCP-Shifts wurden darauf getestet, ob sie größer oder kleiner Null in Abhängigkeit von der geforderten Polarität waren.

Die Korrelation  $r_{pb}$  zwischen Aufgabe und erreichtem SCP-Shift wurde berechnet mit:

$$r_{pb} = \frac{m_{pos} - m_{neg}}{sd} \frac{\sqrt{n_{pos} n_{neg}}}{(n_{pos} + n_{neg})} ,$$

wobei  $m_{pos}$  und  $m_{neg}$  die mittleren SCP-Amplituden über  $n_{pos}$  Trials mit Positivierungsaufgabe bzw.  $n_{neg}$  Trials mit Negativierungsaufgabe und  $sd$  die Standardabweichung aller Amplitudenwerte sind.

### ***2.2.2 Phase 2: Simulationssitzung***

Zum Abschluss der Trainingsphase und unmittelbar vor der abschließenden fMRT-Sitzung wurde eine ca. 2-stündige Simulationssitzung durchgeführt. Der Versuchsaufbau (inklusive Hard- und Software), Versuchsablauf, Datenerhebung und -analyse stimmen im Wesentlichen mit dem SCP-Training überein (siehe 2.2.1). Zusätzlich wurde im Versuchsablauf jedoch das Scanner-Geräusch präsentiert. Das Trialdesign wurde dazu leicht abgewandelt und stimmt mit dem Trialdesign der fMRT-Sitzung überein (2.2.3.1, Abb. 3). Ein Trial dauerte 11s und bestand aus 2s Vorbereitungsintervall, 3s Feedback-Intervall und 6s EPI(Echoplanar Imaging)-Simulationsintervall. Während des EPI-Simulationsintervalls wurden die Scanner-Geräusche präsentiert. Zusätzlich wurde, wie später in der fMRT-Sitzung verwendet, zur Positivierungs- und Negativierungsaufgabe ein Pausetrial eingefügt, in dem der gleiche Feedbackscreen zu sehen war, aber keine Aufgabe angezeigt wurde. Wie in der fMRT-Sitzung wurden die drei Aufgaben (Negativierung, Positivierung und Pausebedingung) in pseudorandomisierter Reihenfolge, jeweils 16mal pro Run, präsentiert.

### ***2.2.3 Phase 3: fMRT-Sitzung***

#### ***2.2.3.1 Versuchsanordnung fMRT-Sitzung***

Es wurden 12 Elektroden (Cz, Fz, C3, C4, Pz, A1, A2, vEOG, EKG), integriert in eine Elektrodenhaube mit einer speziellen Elektrodenpaste (siehe 2.2.3.3, Punkt 1) an der Kopfoberfläche befestigt. Die neuroelektrischen Potentiale wurden mit einem MR-kompatiblen EEG-Verstärker EMR 16/32 (Schwarzer, München, Deutschland) platziert im Scannerraum, aufgezeichnet (Kanalbelegung, siehe Tab. 4). Die EEG-Signale wurden über ein optisches Kabel zum Messrechner geleitet. Am Fußende der Scannerliege wurde eine

semitransparente Leinwand aufgestellt, auf die das SCP-Feedback durch das Fenster zum Steuerraum hindurch von einem Diaprojektor abgebildet wurde. Die Leinwand sahen die Patienten über einen, an der Kopfspule angebrachten, Spiegel. Die fMRT-Messung wurde mit einem 1.5-Tesla-Magnetom Vision Magnetresonanz-Gerät (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit Standard Kopfspule durchgeführt. Zur EEG-Aufzeichnung wurde die TTD-Software verwendet. Die Software bei der MRT-Messung entspricht der üblichen zur fMRT-Messung. Beide Softwaresysteme wurden untereinander über Triggersignale synchronisiert (siehe Abb. 4).

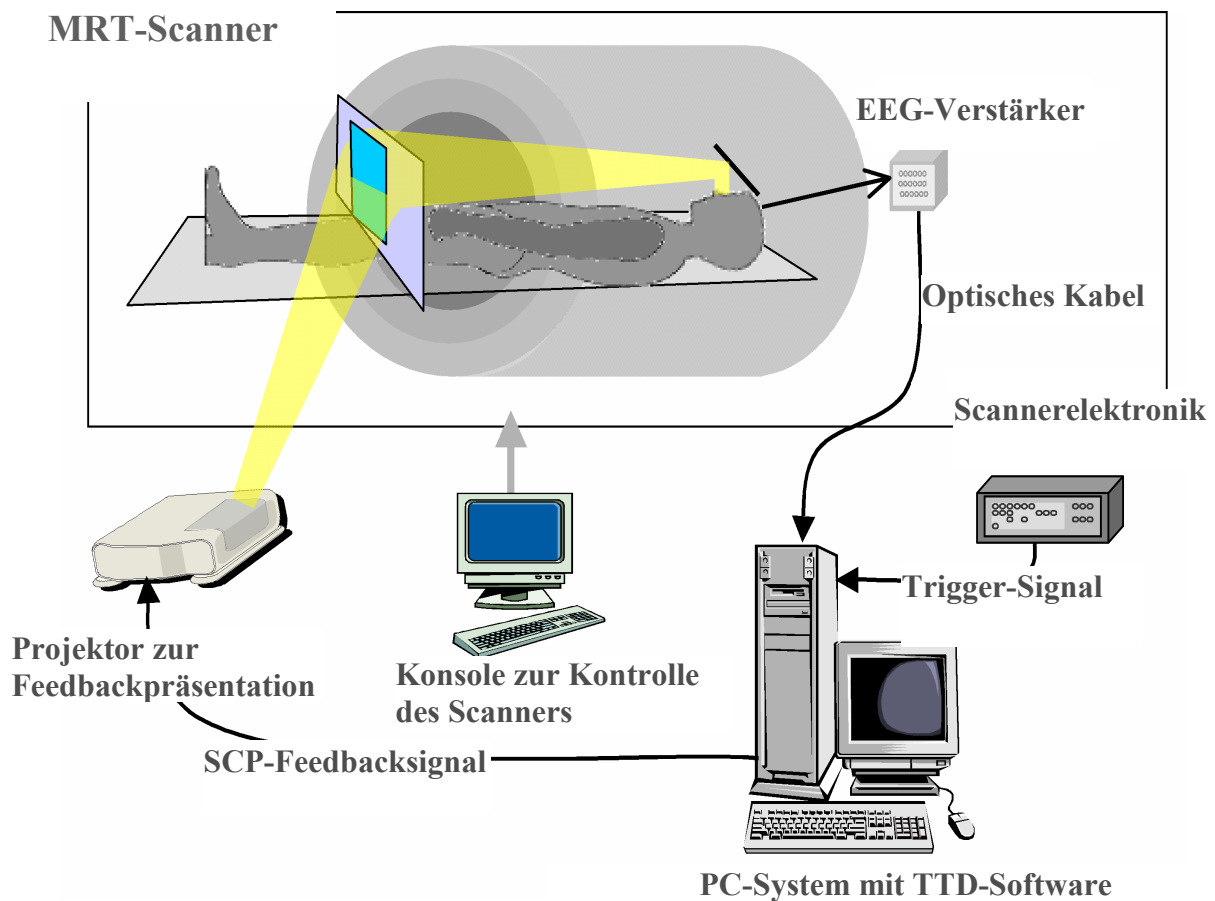


Abbildung 4

**Versuchsanordnung fMRT-Sitzung**



Die folgende Tabelle 4 zeigt Kanalbelegung des EEG-Verstärkers in der fMRT-Sitzung.

Tabelle 4

***Kanalbelegung des EEG-Verstärkers in der fMRT-Sitzung***

| <b>Kanal</b> | <b>Positiver Eingang<br/>(oben)</b> | <b>Negativer Eingang<br/>(unten)</b> | <b>Funktion</b>                            |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 1            | A1 (linker Mastoid)                 | Cz                                   | Feedback-Signal                            |
| 2            | A2 (rechter Mastoid)                | Cz                                   | Feedback-Signal                            |
| 3            | Fz                                  | Cz                                   | Zusätzliche EEG-Daten                      |
| 4            | C3                                  | Cz                                   | Zusätzliche EEG-Daten                      |
| 5            | vEOG oben                           | vEOG unten                           | Vertikales EOG<br>Augen-Artefakt-Korrektur |
| 6            | C4                                  | Cz                                   | Zusätzliche EEG-Daten                      |
| 7            | Pz                                  | Cz                                   | Zusätzliche EEG-Daten                      |
| 8            | EKG1                                | EKG2                                 | EKG<br>Puls-Artefakt-Korrektur             |

***2.2.3.2 Versuchsablauf fMRT-Sitzung***

Die Patienten hatten die Aufgabe, die SCP-Kontrolle im fMRT-Scanner auszuführen. Die gesamte fMRT-Sitzung dauerte ca. 2.5 Stunden. Die ersten 60 Minuten dienten der Vorbereitung der Messung und beinhalteten: Begrüßung des Patienten, Einweisung in den Ablauf der Untersuchung und Klärung von Fragen, Überprüfen der Sicherheits- bzw. Ausschlusskriterien, Unterschreiben der Einwilligungserklärung (20 min); Anbringen der EEG-Elektroden (15 min); Überprüfen der EEG-Signalqualität und Probemessung außerhalb des MRT (10 min); Lagerung und Einrichten der Kopfspule (inklusive der Spiegelvorrichtung) und der Feedback-Leinwand im MRT (15 min) (siehe Abb. 4).

Es wurden 3-5 Runs, mit jeweils kurzen Pausen dazwischen, in dem aus der Dummysession bekannten Trial-Design durchgeführt (15-45 min). Dabei wurden drei Aufgaben (Negativierung, Positivierung and „NoTask“ bzw. Pausebedingung) in pseudorandomisierter Reihenfolge, jeweils 16mal pro Run, präsentiert.

Jedes Trial bestand aus 2s Vorbereitungsintervall, zu dessen Beginn die Aufgabe angezeigt wurde und darauf folgend 3s Feedbackintervall. Die fMRT-Messung erfolgte nach dem FI jeweils während der letzten 6s des Trials, um Interferenzen mit den EEG-Aufzeichnungen zu vermeiden. In den 6s EPI Sequenz wurden 2 Whole Head EPI-Scans in 2x2.5s aufgezeichnet. Abschließend wurde ein 3D-Datensatz ohne Aufgabe für den Patienten als anatomisches Referenzbild (10 min) aufgenommen.

Die Untersuchung der SCP-Kontrolle während der fMRT ist unter normalen Umständen aufgrund der großen Scan- und Pulsartefakte im EEG-Signal nicht möglich. Um die Artefakte des Imagings korrigieren zu können, wäre eine viel höhere Samplingrate als gewöhnlich bei EEG-Messungen verwendet wird, notwendig.

Außerdem wurde eine adäquate Korrektur der Pulsartefakte, vor allem im Slow Wave Bereich, bisher noch nicht getestet. Nagay et al. (2004) haben die frühe CNV während fMRT gemessen und waren nur in 5 von 12 Probanden aufgrund der Pulsartefakte erfolgreich. Um eine simultane Messung dennoch zu realisieren, wurde ein spezielles Versuchsdesign verwendet, das die zeitliche Latenz von 2.5-6.5s der hämodynamischen Response (Handwerker et al., 2004; Logothetis, 2001) ausnutzt.

Die fMRT-Messung findet zwar in diesem Paradigma erst unmittelbar nach dem EEG-Feedback statt, repräsentiert jedoch aufgrund der zeitlichen Verzögerung die vorangehenden neuronalen Aktivitäten. Dadurch betrachten wir den A-Scan als repräsentativ für das 2s VI und den B-Scan für das 3s FI (siehe Abbildung 5).

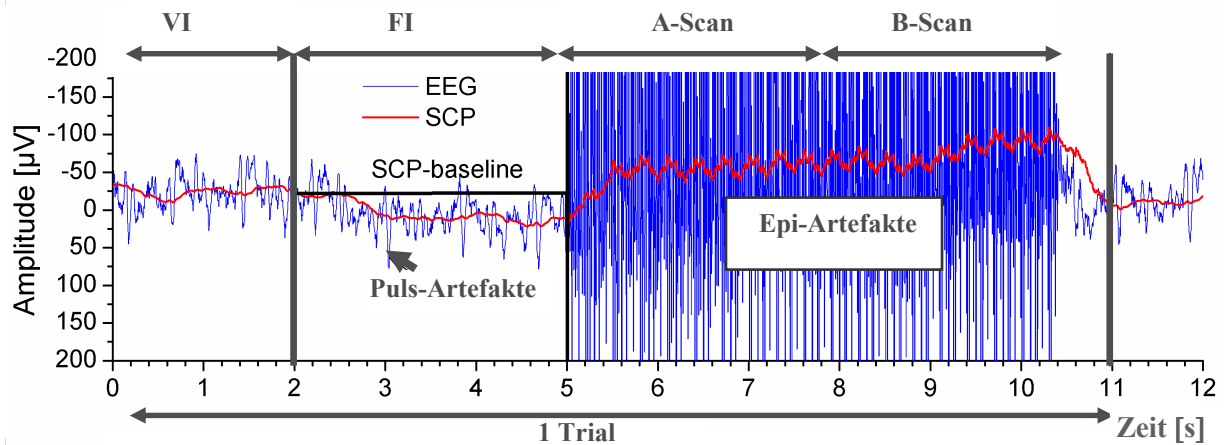


Abbildung 5

### ***Trialdesign fMRT-Messung***

#### ***2.2.3.3 Datenerhebung fMRT-Sitzung***

Das EEG wurde mit 250 Samples/s und einer Bandbreite von 0.01 bis 70 Hz und das ECG mit 10 Hz erfasst. Die weitere Aufbereitung des EEG-Signals erfolgte wie im SCP-Training (siehe 2.2.3). Lediglich bei der Artefaktkorrektur wurden die folgenden gesonderte Verfahren notwendig (siehe auch 2.2.3.3, Punkte 2 und 4). Aus den 11 aufgezeichneten Kanälen dienten wie im SCP-Training A1 und A2 als Referenzen und die Elektrode am Vertex (Cz gegen A1 und A2) als Feedbackkanal. Das vEOG diente zur Kontrolle und Korrektur der Augenbewegung. Die weiteren Elektrodenpositionen (Cz, Fz, Pz, C3, C4) wurden zusätzlich erfasst, flossen aber nicht in das Feedbacksignal mit ein. Mit einem Run wurden 49 Trials und 96 fMRI-Volumes erhoben, der erste Trial jedes Runs wurde verworfen. Die fMRT-Scans, EEG-Aufzeichnungen und das SCP-Feedback wurden über ein Triggersignal-Output des Scanners synchronisiert. Die fMRT-Messung im 1.5-Tesla Kernspintomographen wurde in jeweils zwei Perioden (A-Scan und B-Scan) über alle Schichten (Whole-Head EPI-Scans) durchgeführt. Ein modifiziertes EPI-Protokoll (EPI; 36

Schichten, Schichtdicke 3 mm, Matrix 48 x 64 Pixels, FOV 180 x 240 mm, gap 1mm, TE 40 ms, flip angle 90°) wurde verwendet, welches die Messung von zwei Volumes (2 x 2.7 s, jeweils eines für den A-Scan und eines für den B-Scan) pro Trial erlaubte. Die TR war deshalb variable, TR1=8.3 s und TR2=2.7 s.

Die parallele Messung von EEG- und BOLD-Signal machte einige Maßnahmen zur Reduktion und Korrektur von Artefakten notwendig, die im folgenden Abschnitt erläutert sind.

### ***(1) Artefakte in den MR-Bildern***

Elektroden und Elektrodenpaste stellen potentielle Quellen von MR-Bildartefakten dar (Krakow et al., 1999). Inhomogenitäten im Magnetfeld können durch das Material der Elektroden und Elektrodenpaste verursacht werden und zu Ausfällen in Echoplanar Bildern führen, die zu Schatten von 0,5-1 cm an den Elektroden führen. Es wurden Elektroden verwendet, die speziell für MRT-Aufnahmen angefertigt und getestet sind. Um die Artefakte durch das Elektroden-Gel zu minimieren, wurden verschiedene Elektroden-Gele getestet.

Das Elektroden-Gel EC2 (Astro-Med, Inc) zeigte um 50% kleinere Artefakte im Vergleich zu den üblicherweise verwendeten Elefixpaste (Nikon Kohd, Inc). Die EC2-Creme zeigte keine sichtbaren Artefakte unterhalb der Elektroden der Elektrodenkappe.

### ***(2) Bewegungsartefakte im EEG***

Im Magnetfeld können bereits kleine Bewegung der Elektroden starke Artefakte im niederfrequenten Bereich der SCP verursachen. Um diese zu minimieren, wurden die Kabel zusammengebunden und fixiert, um die induktive Fläche klein zu halten. Die von der Radiofrequenz abgeschirmten und gebundenen Drähte hatten eine Länge von 2,5 Metern, somit konnte die Verstärkerbox außerhalb des Magnets platziert werden und damit die

Vibrations-Artefakte, verursacht durch den Scanner, auf den Verstärker minimiert werden. Die Heliumpumpe wurde während der Messung ausgeschaltet, da diese beträchtliches Breitbandrauschen im EEG verursacht.

### ***(3) Scan-Artefakte im EEG***

Der Wechsel des Magnetischen Gradienten während der Aufnahme induziert Ströme in den Elektrodenkabeln, die zu breitbandigen EEG-Störungen mit Amplituden im mV Bereich führen. Diese Artefakte können online nicht korrigiert werden. Deshalb wurden die Kombination von EEG- und fMRT-Messung über das spezielle Versuchsparadigma realisiert, die Verzögerung der BOLD-Antwort ausnutzend.

### ***(4) Pulsartefakte***

In einem starken Magnetfeld kann bereits minimales Pulsieren von Blutgefäßen auf der Kopfoberfläche zur Quelle von Artefakten im EEG werden. Dabei hängt die Amplitude der Pulsartefakte im EEG entscheidend von der Position der Elektroden ab. Um diese Störungen online zu korrigieren, wurde ein spezieller Algorithmus zur Puls-Artefakt-Korrektur entwickelt, der auf den Berichten von Allen et al. (1998) beruht (Allen, Polizzi, Krakow, Fish & Lemieux, 1998). Das Referenzsignal des Herzschlags wurde als EKG, simultan zum EEG, vom Verstärker erfasst. Unter der Annahme, dass das EEG eine lineare Superposition des EEG und dem zeitgleichen Puls-Artefakt ist, wurde die R-Zacke des EKG als Trigger (template trigger) zur Korrektur verwendet. Ein Fenster zeigte online die Artefakte zum Puls. Dieses Template wurde kontinuierlich aktualisiert, jeweils die vorangehenden 10s des EEG-Signals berücksichtigend und das Artefakt mit jedem Puls vom EEG abgezogen.

#### ***2.2.3.4 Datenanalyse der fMRT-Sitzung***

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte wie im SCP-Training unter 2.3.1.4 beschrieben. Zur Analyse der fMRT-Daten wurden zunächst einige Vorverarbeitungsschritte durchgeführt, um Fehler und Artefakte weit möglichst zu eliminieren. Die anschließende Datenverarbeitung erfolgte nach Standard-fMRT-Techniken.

Aufgrund der unterschiedlichen T1 Sättigungseffekte zwischen dem ersten (A-Scan, das Vorbereitungsintervall repräsentierend) und zweiten Volume (B-Scan, das Feedbackintervall repräsentierend) und dem verminderten Signal-zu-Rausch Verhältnis im B-Scan im Vergleich zum A-Scan wurden die zwei Zeitreihen separat vorverarbeitet und analysiert (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Bewegungen des Kopfes zwischen den einzelnen Scans stören die Vergleichbarkeit der Einzelmessungen. Deshalb wurden alle folgenden EPI-Scans durch eine Bewegungskorrektur (SPM99-Funktion „realignment“) auf den ersten Scan jeder Zeitreihe ausgerichtet (Friston et al., 1995). Um die Aktivierungsbilder auf standardisierte Weise darstellen und vergleichen zu können, sollten alle Bilder auf ein definiertes „Standardhirn“ transformiert werden. Deshalb wurden die anatomischen Aufnahmen auf ein Standard Template des SPM99 räumlich normalisiert (SPM99-Funktion „spatial normalisation“). Die somit gewonnenen nicht-linearen Transformationsparameter wurden für die EPI-Scans angewendet (Ashburner & Friston, 1999). Das Glätten („smoothing“) der Daten dient dazu, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Durch Einsatz des Gaußschen Filters, werden die Daten dem Gaußschen Feldmodell, Grundlage der statistischen Auswertung der resultierenden regionalen Effekte, angenähert. Deshalb wurden die funktionellen Bilder mit einem Gauß-Kernel-Filter räumlich geglättet (SPM99-Funktion „spatial smoothing“,  $FWHM^x$  16mm). Aufgrund des langen Interscan-Intervalls (>8 s), wurde keine zeitliche Filterung ausgeführt.

Der Signalzeitverlauf jedes Pixels wurde mit einem Modellzeitverlauf korreliert, welcher über eine Zusammenführung des Paradigmenzeitverlaufs mit einer Poissonfunktion erhalten wurde, um eine idealisierte HDR-Messung zu repräsentieren. Die Korrelationskoeffizienten wurden zu z-Scores konvertiert. Das Gaußsche Feldmodell wurde zur Konvertierung in statistisch parametrische Karten verwendet. Die Aktivierungskarte wurde dann über die T2 gewichteten Epik und diese wiederum auf Standardflächen gelegt, um die Aktivierung zu lokalisieren.

Zur Analyse der aufgaben- und performanzspezifischen Effekte wurde das Allgemeine Lineare Modell verwendet, mit der SCP-Negativierungsaufgabe (NegTask) und SCP-Positivierungsaufgabe (PosTask) als Bedingungen „conditions“ (die Aufgabe repräsentierend) und den korrespondierenden SCP-Amplituden als Regressoren „user specified regressors“ (die Performanz in der SCP-Kontrolle repräsentierend).

Die „NoTask“ - Bedingung diente als Referenzbedingung. Das erste Image (A-Scan) verkörpert das Vorbereitungsintervall und das zweite Image (B-Scan) das Feedbackintervall, in welchem die SCP-Kontrolle durchgeführt wurde. Für die Analyse der B-Scans wurden zusätzliche Regressoren als Determinanten für den Regulationserfolg berücksichtigt (siehe Tab.5). Um das Aktivierungsmuster spezifisch für erfolgreiche willentliche SCP-Generierung zu analysieren, wurden nur erfolgreiche Trials als Regressoren verwendet.

Die aufgabenspezifischen EEG-Antworten wurden über die Aufgabe gemittelt, um zu sichern, dass die Aufgabe nicht durch Kovariate beeinflusst wird und um aufgabenspezifische und performanzspezifische Aktivierungsmuster während VI und FI zu trennen.

Die Haupteffekte der Negativierungsaufgabe (NegTask) und Positivierungsaufgabe (PosTask) während des VI und FI wurden durch Gegenüberstellung der jeweiligen Aufgabenbedingung gegen die „NoTask“ - Bedingung berechnet. Beim umgekehrten

(inversen) Kontrast, der auf den Abfall kortikaler Aktivität testet, wurde die „NoTask“ - Bedingung gegen die jeweilige Aufgabenbedingung gemessen.

Die Aktivierungen während der Aufgaben wurden über eine Korrelation der Aufgabe mit den B-Scan Images analysiert. Diejenigen Areale, die spezifisch zu den erreichten SCP-Shifts aktiviert waren, wurden über die Korrelation des gemittelten Potentialshifts während des Feedbacks (EEG-Potential von 3-4.5 s gemittelt, da das SCP 0.5-1s benötigt, um sich zu entwickeln) und die BOLD-Antwort der B-Scans auf Trialbasis ermittelt.

Um der „subject-to-subject“ Variabilität Rechnung zu tragen, wurde eine „random effects“ Gruppenanalyse (korrigiert mit  $p < 0.05$ , Mindestgröße  $> 5$  Voxels) durchgeführt. Die mittleren subjektspezifischen Kontrastbilder wurden für jeden Regressor berechnet. Die gemittelten Bilder wurden einer „second-level“ Analyse unterzogen unter Verwendung des „one-sample“ t-Tests, um Gruppeneffekte zu untersuchen.

Neben der Gruppenstatistik für  $n=8$  ALS-Patienten wurde jedes Datenset zusätzlich auch individuell für jeden ALS-Patienten analysiert. Die resultierende t-Statistik, bestehend aus den Voxelwerten zu jedem Kontrast, wurde korrigiert mit der „false discovery rate“ (FDR) - Methode (Genovese et al., 2002). Die Signifikanzschwelle der statistischen Werte liegt bei  $p < 0.05$  (korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn). Für a-priori „regions of interest“(ROI) wurden „small volume corrections“ (Worsley, Marrett, Neelin, Vandal, Friston & Evans, 1996), basierend auf dem anatomischen Labelling nach Tzourio-Mazoyer et al. (2002) für die Regionen: SMA, Thalamus und Basalganglien verwendet.

Zusätzlich wurde auf signifikante Cluster bis zu einer Schwelle von  $p < 0.05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) und mit einer Mindestgröße der Aktivierungsfokuse von 5 Voxels untersucht. Die aktivierten Areale wurden sowohl quantitativ als auch in ihrer anatomischen Lokalisation anhand des Talairach-Atlas bestimmt. Die „NoTask“-Bedingung diene als Baseline für die fMRT-Bilder (Nagai et al., 2004).



Die folgende Tabelle 5 zeigt alle berechneten Kontraste, die sich über eine Kombination der Aufgabe (PosTask = SCP-Positivierungsaufgabe, NegTask = Negativierungsaufgabe und NoTask = Pausebedingung) mit dem tatsächlichen EEG-Ergebnis (SCP-Positivierung, SCP-Negativierung), differenziert für das Vorbereitungsintervall (A-Scan) und das Feedbackintervall (B-Scan) ergeben.

Tabelle 5

**Übersicht zu den berechneten Kontrasten zur Analyse der BOLD-Antworten**

| Berechneter Kontrast                          | Bedingung in der SCP-Regulation |                 |                 |                 |                |                |
|---|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
|   | NegTask<br>→Neg                 | NegTask<br>→Pos | PosTask<br>→Pos | PosTask<br>→Neg | NoTask<br>→Neg | NoTask<br>→Pos |
| <b>A-Scan (VI)</b>                            |                                 |                 |                 |                 |                |                |
| Vorbereitung auf die<br>Negativierungsaufgabe | +                               | +               |                 |                 | -              | -              |
|   | -                               | -               |                 |                 | +              | +              |
| Vorbereitung auf die<br>Positivierungsaufgabe |                                 |                 | +               | +               | -              | -              |
|   |                                 |                 | -               | -               | +              | +              |
| <b>B-Scan (FI)</b>                            |                                 |                 |                 |                 |                |                |
| Negativierungsaufgabe                         | +                               | +               |                 |                 | -              | -              |
|   | -                               | -               |                 |                 | +              | +              |
| Positivierungsaufgabe                         |                                 |                 | +               | +               | -              | -              |
|   |                                 |                 | -               | -               | +              | +              |
| Erfolgreiche Negativierung                    | +                               |                 |                 |                 | -              | -              |
|   | -                               |                 |                 |                 | +              | +              |
| Erfolgreiche Positivierung                    |                                 |                 | +               |                 | -              | -              |
|   |                                 |                 | -               |                 | +              | +              |

*Anmerkung.* Aufgeführt werden die berechneten Kontraste in Abhängigkeit von der Aufgabe (NegTask = Aufgabe zu Negativieren, PosTask = Aufgabe zu Positivieren, NoTask = Pausetrial ohne Aufgabe) und dem aktuellen SCP-Ergebnis (Neg = SCP-Negativierung, Pos = SCP-Positivierung, Diff = SCP-Differenzierung). Jede Reihe steht für einen Kontrast und jeweils darunter der zugehörige inverse Kontrast. Die BOLD-Amplituden der mit einem Minus markierten Bedingungen wurden von den BOLD-Amplituden der mit einem Plus markierten Bedingungen abgezogen.

### 3. ERGEBNISSE

Im ersten Teil 3.1 der Ergebnisdarstellung werden die EEG-Daten betrachtet. Der Erfolg der ALS-Patienten im SCP-Training wird beurteilt. Die unter 3.1.1 gezeigten gemittelten SCP-Kurven (Grand Averages, siehe Kap. 2.2.1.4) zeigen den Verlauf der SCP während der fMRT-Messung in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufgabe (SCP-Positivierung und SCP-Negativierung). Diese werden gemittelt über die Gruppe der ALS-Patienten (mit  $n=8$ ) und für jeden Patienten einzeln dargestellt (Abb.6). Zur Quantifizierung der Fähigkeit zur SCP-Kontrolle, wurden unter 3.1.2 die, im Durchführungsteil (Kap. 2.2.1.4) definierten, Performanz-Maße Trefferquote (CCR) und Effektstärke (ES) aufgeführt. Die CRR ist ein Maß für die Zuverlässigkeit der korrekten SCP-Antwort. Sie wird in % richtige Antworten angegeben. Der einseitige T-Test für eine Stichprobe wurde durchgeführt, um zu testen, ob die CRR signifikant größer als 50% ist. Die ES der SCP-Differenzierung ist ein Maß für die Fähigkeit differente Potentiale zu produzieren. Die Performanz-Maße der letzten Trainingssession, der Dummysession und der fMRT-Session werden für alle ALS-Patienten einzeln und zusammengefasst als Gruppenmittelwerte (Tab.6) aufgelistet. Die Korrelation zwischen der CRR und ES wurde berechnet. In der Regel korrelieren beide Leistungsmaße hoch miteinander ( $r > 0.9$ ).

Unter 3.2 werden die fMRT-Ergebnisse aufgeführt. Die BOLD-Aktivierungsmuster wurden in Abhängigkeit von der gegebenen Instruktion (SCP-Positivierung, SCP-Negativierung, Pausebedingung) und den tatsächlichen, simultan erfassten SCP-Verläufen, differenziert für das Vorbereitungsintervall VI (repräsentiert über den A-Scan) und das Feedbackintervall FI (repräsentiert über den B-Scan) für jeden Patienten einzeln und als gemeinsame Gruppenstatistik betrachtet.

Die BOLD-Antworten (Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster) der erfolgreichen SCP-Negativierung und erfolgreichen SCP-Positivierung während des Vorbereitung- und Feedbackintervalls wurden zusätzlich selektiv für die Gruppe von ALS-Patienten (n=5) betrachtet, die das angestrebte Performanzkriterium von mindestens 3 Trainingssessions mit  $p < 0.001$  signifikanten Trefferquoten am Ende des Trainings erreicht haben.

Abschliessend werden im letzten Kapitel 3.3 des Ergebnisteils die von den ALS-Patienten verwendeten Strategien zur SCP-Positivierung und SCP-Negativierung aufgeführt.

### **3.1 EEG-Daten zur SCP-Kontrolle**

Am Ende der Trainingsphase, die je nach Trainingserfolg und Gesundheitszustand der ALS-Patienten zwischen 4 und 14 Trainingssession umfasste, zeigten alle 9 Patienten eine signifikante SCP-Kontrolle ( $p < 0.05$ ), darunter 8 Patienten mit  $p < 0.001$ . Von den insgesamt 9 Patienten erreichten 5 die angestrebte, über mindestens 3 Trainingssession stabile und mit  $p < 0.001$  signifikante SCP-Kontrolle am Ende der Trainingsphase.

Patient 4 zeigte am Anfang des Trainings bereits signifikante SCP-Kontrolle ( $p < 0.001$ ) über drei Trainingssessions. Einhergehend mit einer sehr schnell verlaufenden, massiven Verschlechterung seines gesundheitlichen Zustandes verringerten sich seine Leistungen in der SCP-Kontrolle wieder. Trotz der nicht stabilen SCP-Performanz entschieden wir uns, das SCP-Training vorzeitig zu beenden und die abschließende fMRT-Session durchzuführen, bevor der Patient, aufgrund der sich ankündigenden Atmungsbeeinträchtigung (siehe Ausschlusskriterien, siehe Kap. 2.1, Tab.1), nicht mehr an der fMRT-Session teilnehmen hätte können. Patient 9 erreichte ab der 9. Trainingssession zuverlässige SCP-Kontrolle ( $p < 0.001$ ), konnte aber aufgrund der inzwischen stark fortgeschrittenen körperlichen

Symptomatik (starke Atmungsbeeinträchtigung in liegender Position) nicht mehr an der abschliessenden fMRT-Session teilnehmen.

In der folgenden Tabelle 6 werden die Trainingsergebnisse (gemessen an ES und CRR) im Verlauf des SCP-Trainings aufgelistet.

Tabelle 6

**Übersicht der mittleren CRR/ES**

| <b>P</b> | <b>Trainingssession</b> |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |               |               |                |
|----------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
|          | <b>S1</b>               | <b>S2</b>      | <b>S3</b>      | <b>S4</b>      | <b>S5</b>      | <b>S6</b>      | <b>S7</b>      | <b>S8</b>      | <b>S9</b>      | <b>S10</b>     | <b>S11</b>     | <b>S12</b>    | <b>S13</b>    | <b>S14</b>     |
| <b>1</b> | 48<br>-0.019            | 55<br>0.178    | 48<br>-0.146   | 51<br>0.235    | 56**<br>0.328  | 58***<br>0.734 | 50<br>-0.034   | 71***<br>1.007 | 65***<br>0.816 | 74***<br>1.189 | 77***<br>1.195 | -             | -             | -              |
| <b>2</b> | 52<br>0.030             | 51<br>0.023    | 50<br>0.007    | 52<br>0.123    | 49<br>-0.008   | 55*<br>0.277   | 60***<br>0.677 | 71***<br>1.082 | 66***<br>0.550 | 60***<br>0.505 | -              | -             | -             | -              |
| <b>3</b> | 42<br>-0.371            | 49<br>-0.096   | 53<br>0.081    | 56**<br>0.144  | 57**<br>0.238  | 55*<br>0.148   | 56**<br>0.315  | 60***<br>0.437 | 63***<br>0.587 | 68***<br>0.905 | -              | -             | -             | -              |
| <b>4</b> | 64***<br>0.573          | 61***<br>0.399 | 69***<br>0.571 | 52<br>0.106    | 51<br>0.038    | 57*<br>0.412   | -              | -              | -              | -              | -              | -             | -             | -              |
| <b>5</b> | 58**<br>0.170           | 46<br>-0.019   | 53<br>0.181    | 61***<br>0.368 | 57**<br>0.232  | 58***<br>0.230 | 53<br>0.091    | 46<br>-0.170   | 56**<br>0.215  | 49<br>0.047    | 56*<br>0.303   | 56**<br>0.310 | 57**<br>0.468 | 59***<br>0.536 |
| <b>6</b> | 56<br>0.290             | 53<br>0.038    | 54<br>0.229    | 56<br>0.209    | 56*<br>0.133   | 58*<br>0.308   | 51<br>-0.043   | 61**<br>0.063  | 67***<br>0.745 | 71***<br>1.056 | -              | -             | -             | -              |
| <b>7</b> | 51<br>0.673             | 71***<br>0.723 | 67***<br>0.638 | 79***<br>1.170 | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -             | -             | -              |
| <b>8</b> | 45<br>0.147             | 50<br>0.085    | 83***<br>2.135 | 77***<br>1.754 | 91***<br>2.051 | 95***<br>3.083 | -              | -              | -              | -              | -              | -             | -             | -              |
| <b>9</b> | 55*<br>0.335            | 54<br>0.163    | 52<br>0.212    | 55*<br>0.294   | 53<br>0.239    | 54<br>0.208    | 53<br>0.097    | 52<br>0.010    | 64***<br>0.458 | 63***<br>0.430 | 77***<br>0.612 | -             | -             | -              |

*Anmerkung.* CRR (oberer Wert) und ES (unterer Wert) über alle Patienten und Trainingssessions hinweg. Signifikante CRR sowie Patienten mit dem erreichten angestrebten Zielkriterium (signifikante CRR mit  $p < 0.001$  über mindestens 3 Trainingssessions am Ende des SCP-Training) sind grau markiert. \* CRR ist auf dem Niveau von 0.05 signifikant, \*\* CRR ist auf dem Niveau von 0.01 signifikant, \*\*\* CRR ist auf dem Niveau von 0.001 signifikant.

In der folgenden Abbildung 6 werden die Grand Averages zu den aufgabenspezifischen SCP-Verläufen während der fMRT-Session gemittelt über alle n=8 Patienten dargestellt.

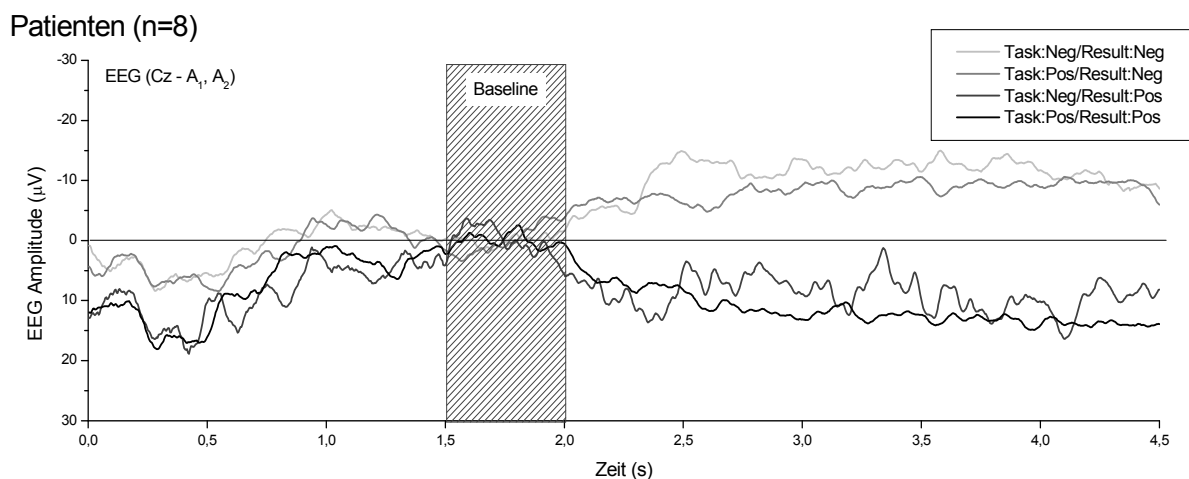


Abbildung 6

**Grand Averages, SCP-Kontrolle während der fMRT-Session**

*Anmerkung.* Aufgabenabhängige (NegTask, PosTask) SCP-Verläufe gemittelt über alle (n=8) ALS-Patienten (1152 Trials). Die hellgraue Kurve zeigt die gemittelten negativen SCP-Shifts bei der Aufgabe zu Negativieren, die graue Kurve negative SCP-Shifts unter der Aufgabe zu Positivieren, die dunkelgraue Kurve positive SCP-Shifts bei der Aufgabe zu Negativieren und die schwarze Kurve die gemittelten positiven SCP-Shifts bei der Aufgabe zu Positivieren.

Es zeigen sich (S1, S2) paradigmientypische SCP-Verläufe mit einer CNV zwischen den beiden präsentierten, unterschiedlichen Tönen zur Markierung des Trial- (Tick) und Feedbackbeginns (Tack) (siehe Kapitel 2.2.1.2, Abbildung 2) innerhalb des Vorbereitungsintervalls, vor Beginn des Baseline-Intervalls. Die gemittelten SCP-Verläufe der ALS-Patienten zeigen im darauf folgenden Feedback-Intervall eine deutliche Aufspaltung der SCP-Kurven in Richtung Positivität und Negativität. Die über alle Trials (3-

4 Runs mit jeweils 48 Trials) während der Kernspinmessung erhobenen, gemittelten SCP-Kurven bei erfolgreicher Negativierung liegen deutlich über den SCP-Kurven bei erfolgreicher Positivierung.

### ***3.1.2 Performance-Maße der SCP-Kontrolle in Dummy- und fMRT-Session***

In der Gesamtstatistik über aller Patienten (n=8) zeigte sich eine signifikante SCP-Kontrolle über alle Sessions, einschliesslich Dummy- und fMRT-Session auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.001$ .

Die mittleren CRR der Patienten lagen in der letzten Training-Session bei 69%, in der Dummy-Session bei 62% und in der fMRT-Session bei 59% richtigen SCP-Antworten. Die mittleren ES lagen in der letzten Training-Session bei 0.536, in der Dummy-Session bei 0.739 und in der fMRT-Session bei 0.566.

Beide Performance-Maße korrelierten in der Gruppenstatistik in allen drei Sessions (0.789\*, 0.828\* und 0.934\*\*).

Bei der Betrachtung der Einzelstatistiken zeigten 8 Patienten eine aufrechterhaltene signifikante SCP-Kontrolle auch während der Dummy-Session ( $p < 0.05$ ), darunter 5 Patienten mit  $p < 0.01$ .

Während der fMRT-Session zeigten allerdings nur noch 3 Patienten eine signifikante SCP-Kontrolle ( $p < 0.001$ ).

In der folgenden Tabelle 7 werden die Performance-Maße (Trefferquote und Effektstärke) der SCP-Kontrolle während der letzte Trainings-Session, der Dummy-Session und der fMRT-Session aufgelistet.

Tabelle 7

**Performance-Maße der SCP-Kontrolle**

| <b>P</b>      | <b>letzte Trainings-Session</b> | <b>Dummy-Session</b> | <b>fMRT-Session</b> |
|---------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>1</b>      | 77***<br>1.195                  | 66**<br>1.403        | 84***<br>1.428      |
| <b>2</b>      | 60***<br>0.505                  | 62*<br>0.901         | 52<br>0.063         |
| <b>3</b>      | 68***<br>0.905                  | 62*<br>0.443         | 57<br>0.680         |
| <b>4</b>      | 57*<br>0.412                    | 49<br>0.109          | 48<br>0.074         |
| <b>5</b>      | 59***<br>0.536                  | 68**<br>0.741        | 50<br>0.121         |
| <b>6</b>      | 71***<br>1.056                  | 75***<br>1.320       | 73***<br>0.690      |
| <b>7</b>      | 79***<br>1.170                  | 60*<br>0.577         | 50<br>0.150         |
| <b>8</b>      | 95***<br>2.760                  | 74***<br>2.290       | 65***<br>0.731      |
| <b>9</b>      | 77***<br>0.612                  | 52<br>0.421          | -<br>-              |
| <b>gesamt</b> | 69***<br>0.536                  | 62***<br>0.739       | 59***<br>0.566      |

*Anmerkung.* Die CRR (oberer Wert) und die ES (unterer Wert) wurden für alle (n=9) Patienten einzeln und als Gruppenstatistik berechnet und aufgelistet. Signifikante CRR sowie Patienten mit dem angestrebten Zielkriterium (signifikante CRR mit  $p < 0.001$  über mindestens 3 Trainingssessions am Ende des SCP-Training) sind grau markiert.

### 3.2 fMRT-Daten während ausgeübter SCP-Kontrolle

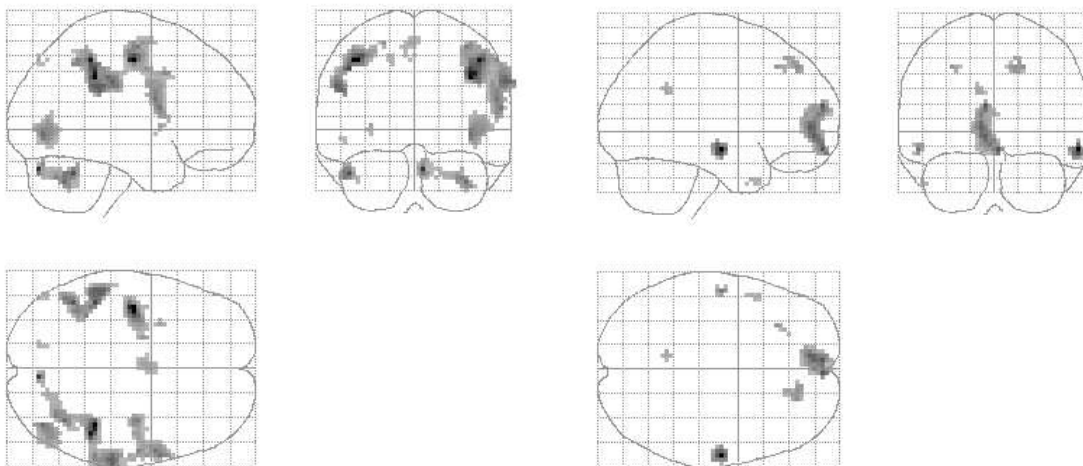
Die verschiedenen BOLD-Kontraste zur Auswertung der fMRT-Daten wurden unter Berücksichtigung der zeitlichen Unterteilung eines Trainingstrial in Vorbereitungsintervall (VI) und Feedbackintervall (FI) und der SCP-Antwort in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufgabe (Task) berechnet. Die Gruppenstatistik für die ALS-Patienten wurde einerseits für

die Negativierungs- und Positivierungsaufgabe insgesamt, unabhängig vom tatsächlichen SCP-Ergebnis und andererseits für die erfolgreiche SCP-Negativierung und erfolgreiche SCP-Positivierung, also in Zusammenhang mit dem SCP-Ergebnis berechnet. Aufgrund der starken Heterogenität der BOLD-Aktivierungsmuster wurden zusätzlich die Einzelstatistiken für alle ALS-Patienten berechnet und in die Auswertung aufgenommen. Die Tabelle 5 am Ende des Durchführungsteils zeigt eine Übersicht zu den berechneten Kontrasten.

### 3.2.1 BOLD-Antworten

#### 3.2.1.1 Vorbereitungsintervall

In Vorbereitung auf die Negativierungsaufgabe ergab die Gruppenstatistik der Patienten auf Clusterlevel signifikante Aktivierungen im linken präzentralen Gyrus, bilateral im inferioren Parietallappen, im Vermis, linken Cerebellum Crus1 und im rechten inferioren Okzipitalappen sowie Deaktivierung im rechten mittleren orbitofrontalen Kortex.



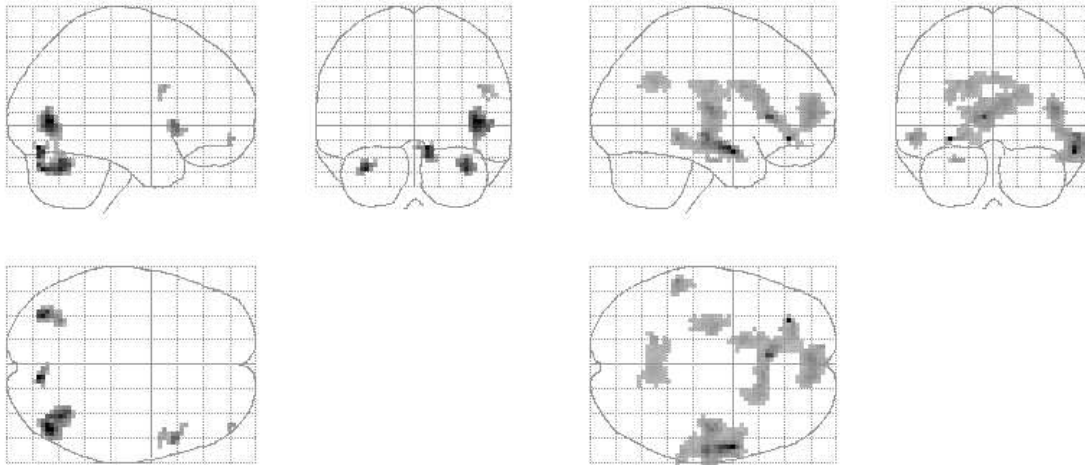
Abbildungen 7

***Aktivierungs- (links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Negativierungsaufgabe im A-Scan***

*Anmerkung.* Height threshold  $T = 4.79$ , Extent threshold  $k = 5$  Voxels.



Im Vorfeld der Positivierungsaufgabe zeigte sich eine Aktivierung des rechten mittleren Temporallappens und im linken Cerebellum Crus1 sowie eine Deaktivierung im mittleren linken orbitofrontalen Kortex, im rechten und linken mittleren Temporallappen und in Kaudate und Cuneus, jeweils linkshemisphärisch.



Abbildungen 8

***Aktivierungs- (links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Positivierungsaufgabe im A-Scan***

*Anmerkung.* Height threshold  $T = 4.79$ , Extent threshold  $k = 5$  Voxels.

Die folgende Tabelle 8 zeigte alle auf Clusterlevel (mit  $p < 0.05$ ) signifikant aktivierten bzw. deaktivierten Hirnareale während des A-Scans, differenziert für die Negativierungs- und Positivierungsaufgabe.

Tabelle 8

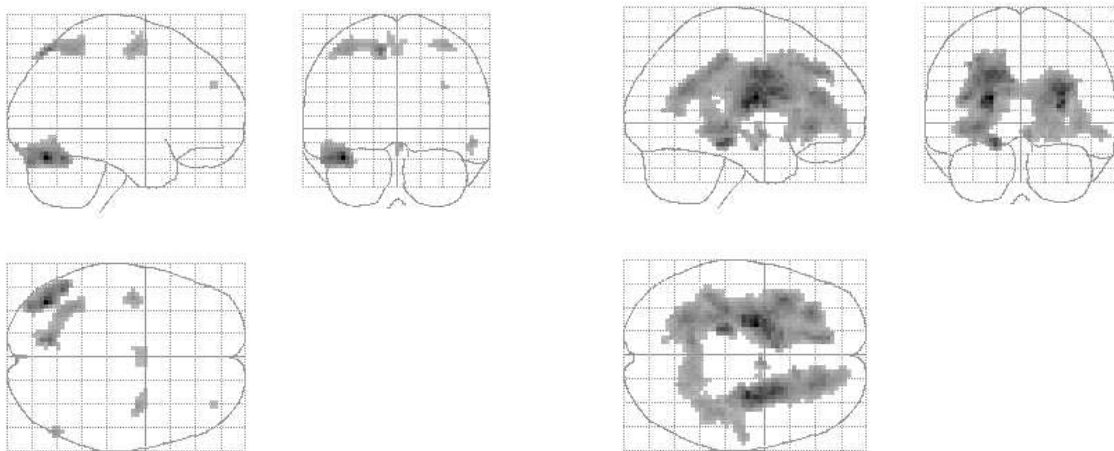
***Aufgabenspezifische BOLD-Kontraste des Vorbereitungsintervalls***

| ALS-Patienten (n=8)                       | MNI Koordinaten |     |     | t-Wert des<br>signifikantesten<br>Voxels | Clustergröße<br>(Anzahl der<br>Voxels) |
|---|-----------------|-----|-----|--|--|
|   | x               | y   | z   |  |  |
| <b>A-Scan (VI)</b>                        |                 |     |     |  |  |
| <b>NegTask vs. NoTask</b>                 |                 |     |     |  |  |
| Präzentraler Gyrus l                      | -39             | -12 | 48  | 13.26                                    | 96                                     |
| Inferiorer Parietallappen r               | 39              | -39 | 36  | 12.68                                    | 457                                    |
| Inferiorer Parietallappen l               | -45             | -39 | 42  | 9.83                                     | 123                                    |
| Vermis 7 r                                | 6               | -78 | -27 | 10.51                                    | 91                                     |
| Cerebellum Crus1 l                        | -45             | -54 | -30 | 9.30                                     | 40                                     |
| Inferiorer Okzipitallappen r              | 39              | -75 | -3  | 7.98                                     | 105                                    |
| <b>NoTask vs. NegTask</b>                 |                 |     |     |  |  |
| Mittlerer Orbitofrontaler Frontallappen r | 3               | 60  | -12 | 7.22                                     | 192                                    |
| <b>PosTask vs. NoTask</b>                 |                 |     |     |  |  |
| Mittlerer Temporallappen r                | 45              | -69 | 3   | 9.43                                     | 175                                    |
| Cerebellum Crus1 l                        | -33             | -75 | -30 | 8.74                                     | 37                                     |
| <b>NoTask vs. PosTask</b>                 |                 |     |     |  |  |
| Mittlerer Temporallappen r                | 57              | 0   | -18 | 18.88                                    | 407                                    |
| Mittlerer Temporallappen l                | -57             | -39 | -9  | 8.92                                     | 49                                     |
| Mittlerer Orbitofrontaler Frontallappen l | -30             | 39  | -9  | 17.97                                    | 550                                    |
| Nucleus caudatus l                        | -24             | -15 | 30  | 7.13                                     | 76                                     |
| Cuneus l                                  | -18             | -54 | 30  | 6.90                                     | 128                                    |

*Anmerkung.* Auf Clusterlevel signifikante (Extent Treshold: k=5 Voxels,  $p < 0.05$ , korrigiert für multiple Vergleiche über das ganze Gehirn) aktivierte und deaktivierte (inverser Kontrast) Areale werden für die Kontraste “NegTask vs. NoTask” (Negativierungsaufgabe) sowie “PosTask vs. NoTask” (Positivierungsaufgabe), gemessen im A-Scan, für n=8 ALS-Patienten aufgeführt.

### 3.2.1.2 Feedbackintervall

Die Gruppenstatistik der Patienten ergab während der Negativierungsaufgabe eine signifikante Aktivierungen im linken Precuneus und linken Cerebellum Crus1 sowie Deaktivierung im linken Teil der Basalganglien, im Nucleus caudatus.

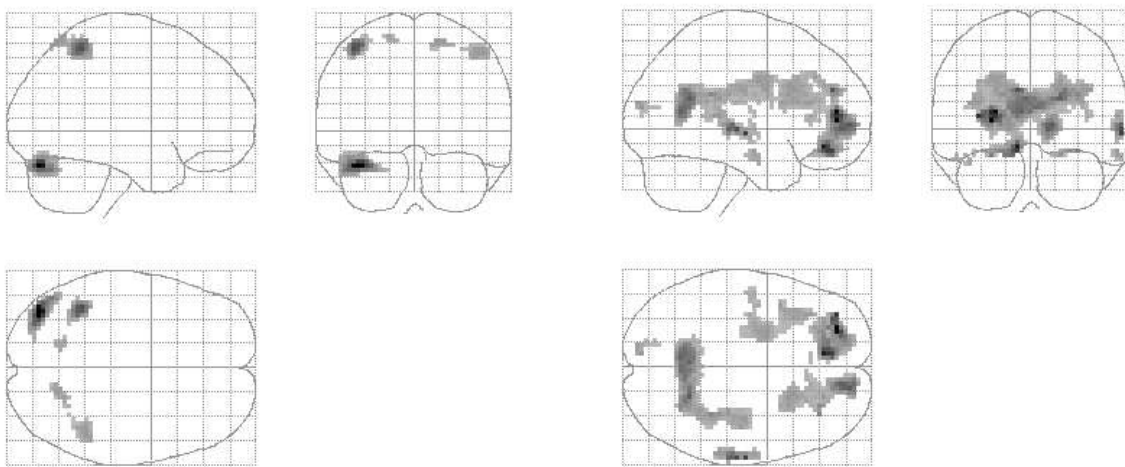


Abbildungen 9

***Aktivierungs- (links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Negativierungsaufgabe im B-Scan***

*Anmerkung.* Height threshold  $T = 4.79$ , Extent threshold  $k = 5$  Voxels.

Während der Ausführung der SCP-Positivierungsaufgabe zeigte sich eine Aktivierung bilateral im inferioren Parietallappen und im linken Cerebellum Crus1 sowie eine Deaktivierung in mittleren linken und rechten superioren Frontallappen, im rechten superioren Temporallappen, rechten Precuneus, rechten anterioren Zingulum und linken Nucleus Caudatus.



Abbildungen 10

***Aktivierungs- (links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Positivierungsaufgabe im A-Scan***

*Anmerkung.* Height threshold  $T = 4.79$ , Extent threshold  $k = 5$  Voxels.

Die folgende Tabelle 9 zeigt alle auf Clusterlevel (mit  $p < 0.05$ ) signifikant aktivierten bzw. deaktivierten Hirnareale während des B-Scans, differenziert für die Negativierungs- und Positivierungsaufgabe.

Tabelle 9

***Aufgabenspezifische BOLD-Kontraste des Feedbackintervalls***

| ALS-Patienten (n=8)         | MNI Koordinaten |     |     | t-Wert des<br>signifikantesten<br>Voxels | Clustergröße<br>(Anzahl der<br>Voxels) |
|-----------------------------|-----------------|-----|-----|--|--|
|                             | x               | y   | z   |  |  |
| <b>B-Scan (FI)</b>          |                 |     |     |  |  |
| <b>NegTask vs. NoTask</b>   |                 |     |     |  |  |
| Cerebellum Crus1 l          | -39             | -72 | -21 | 15.97                                    | 223                                    |
| Precuneus l                 | -12             | -69 | 57  | 9.57                                     | 146                                    |
| <b>NoTask vs. NegTask</b>   |                 |     |     |  |  |
| Nucleus Caudatus l          | -21             | -6  | 18  | 12.77                                    | 4487                                   |
| <b>PosTask vs. NoTask</b>   |                 |     |     |  |  |
| Cerebellum Crus1 l          | -39             | -78 | -24 | 12.25                                    | 134                                    |
| Inferiorer Parietallappen l | -42             | -48 | 57  | 8.83                                     | 75                                     |
| Inferiorer Parietallappen r | 45              | -45 | 54  | 6.05                                     | 57                                     |
| <b>NoTask vs. PosTask</b>   |                 |     |     |  |  |
| Mittlerer Frontallappen l   | -27             | 48  | 6   | 12.27                                    | 347                                    |
| Superiorer Frontallappen r  | 15              | 57  | 3   | 8.67                                     | 136                                    |
| Superiorer Temporallappen r | 63              | -15 | -3  | 9.48                                     | 65                                     |
| Precuneus r                 | 21              | -54 | 21  | 8.41                                     | 524                                    |
| Anteriores Zingulum r       | 18              | 18  | 27  | 6.19                                     | 187                                    |
| Nucleus Caudatus l          | -24             | 0   | 27  | 6.18                                     | 232                                    |

*Anmerkung.* Auf Clusterlevel signifikante (Extent Treshold: k=5 Voxels,  $p < 0.05$ , korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn) aktivierte und deaktiverte (inverser Kontrast) Areale werden für die Kontraste “NegTask vs. NoTask” (Negativierungsaufgabe) sowie “PosTask vs. NoTask” (Positivierungsaufgabe), gemessen im B-Scan, für n=8 ALS-Patienten aufgeführt.

***3.2.1.3 Erfolgreiche SCP-Kontrolle***

Bei der erfolgreichen SCP-Negativierung zeigten sich während erfolgreicher SCP-Negativierung auf Clusterlevel signifikante Aktivierungen in den Arealen Precuneus und

Cerebellum Crus1, jeweils linkshemisphärisch sowie eine Deaktivierung im rechten Teil des Thalamus.

Bei der erfolgreichen SCP-Positivierung zeigten sich eine auf Clusterlevel signifikante Aktivierung bilateral im Inferioren Parietallappen, im rechten Superioren Parietallappen und in SMA und Cerebellum Crus1, jeweils linkshemisphärisch sowie eine Deaktivierung im rechten Rolandischen Operculum und dem linken Teil der Insel.

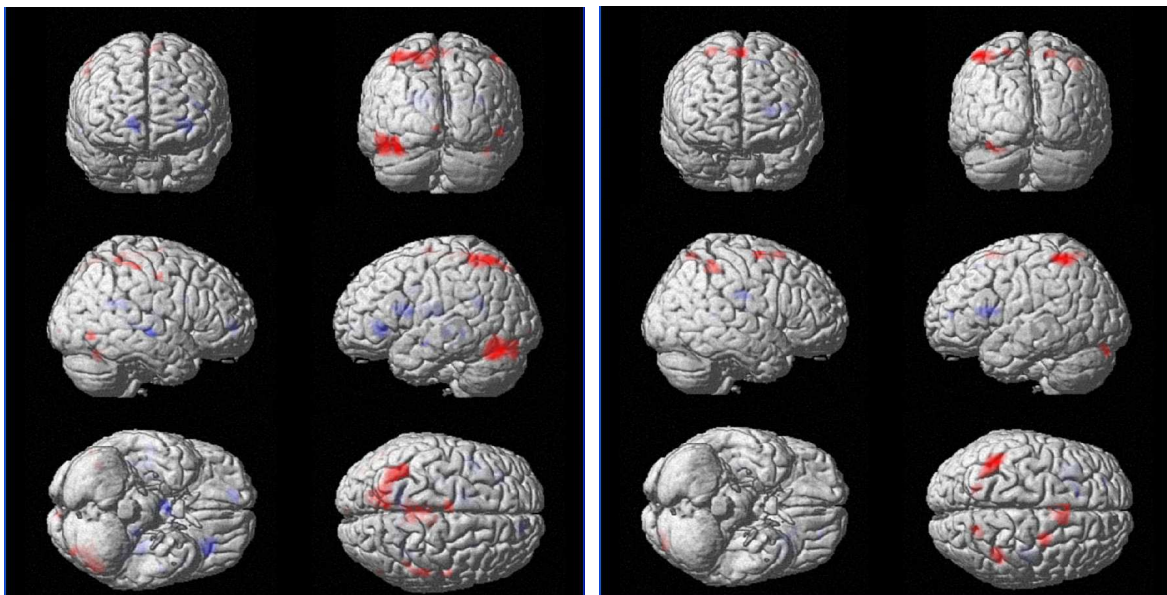


Abbildung 11

*Aktivierungs-(rot) und Deaktivierungsmuster (blau) der B-Scans bei der erfolgreichen Negativierung (links) und erfolgreichen Positivierung (rechts), für n=8 Patienten.*

*Anmerkung.* Height threshold  $T = 4.79$ , Extent threshold  $k = 5$  Voxels.

Tabelle 10

***Aufgaben- und Ergebnisspezifische BOLD-Kontraste des Feedbackintervalls***

| Patienten (n=8)               | MNI Koordinaten |     |     | t-Wert des<br>signifikantesten<br>Voxels | Clustergröße<br>(Anzahl der<br>Voxels) |
|-------------------------------|-----------------|-----|-----|--|--|
|                               | x               | y   | z   |  |  |
| <b>B-Scan (FI)</b>            |                 |     |     |  |  |
| <b>NegTask Neg vs. NoTask</b> |                 |     |     |  |  |
| Precuneus l                   | -6              | -63 | 60  | 8.70                                     | 5949                                   |
| Cerebellum Crus1 l            | -33             | -81 | -21 | 7.91                                     | 2345                                   |
| <b>NoTask vs. NegTask Neg</b> |                 |     |     |  |  |
| Thalamus r                    | 6               | -6  | -3  | 8.36                                     | 20508                                  |
| <b>PosTask Pos vs. NoTask</b> |                 |     |     |  |  |
| Inferiorer Parietallappen l   | -42             | -48 | 60  | 13.34                                    | 4242                                   |
| Inferiorer Parietallappen r   | 42              | 42  | 48  | 10.08                                    | 56                                     |
| Superiorer Parietallappen r   | 24              | -6  | 63  | 11.20                                    | 35                                     |
| SMA l                         | -3              | 15  | 63  | 9.42                                     | 73                                     |
| Cerebellum Crus1 l            | -27             | -87 | -24 | 6.88                                     | 1667                                   |
| <b>NoTask vs. PosTask Pos</b> |                 |     |     |  |  |
| Rolandisches Operculum r      | 42              | -15 | 27  | 10.20                                    | 12549                                  |
| Insula l                      | -30             | 15  | 12  | 7.22                                     | 128                                    |

*Anmerkung.* Auf Clusterlevel signifikante (Extent Treshold: k=10 Voxels,  $p < 0.05$ , korrigierte für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn) aktivierte und deaktiverte (inverser Kontrast) Areale werden für die Kontraste “NegTask Neg vs. NoTask” (erfolgreiche SCP-Negativierung) sowie “PosTask Pos vs. NoTask” (erfolgreiche SCP-Positivierung), gemessen im B-Scan, für n=8 ALS-Patienten aufgeführt.

***3.2.1.4 Einzelstatistiken***

Bei der Betrachtung der Einzelstatistiken zeigte sich insgesamt eine starke Heterogenität in den individuellen Aktivierungs- und Deaktivierungsmustern der Patienten. Während der erfolgreichen Negativierung zeigten sich verschiedene Areale im Frontallappen (n=5) und der Parietallappen (n=4), insbesondere der superiore Parietallappen als häufigste auf

Clusterlevel signifikante aktivierte Areale. Die übrigen Aktivierungsmaxima verteilen sich auf den Temporallappen (n=3) und die Regionen SMA, Okzipitallappen und Cerebellum mit jeweils n=2.

Tabelle 11

*Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Negativierung*

| Aktivierung bei erfolgreicher SCP-Negativierung |     |     |     |     |     |      |     |     |     |      |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| Patient   | 1   |     | 2   |     | 3   |      | 5   |     | 6   | 7    |     | 8   |
| Region  | l   | r   | l   | r   | l   | r    | l   | r   | l   | l    | r   | l   |
| IOFL  |     |     |     |     |     |      |     |     | 246 |      |     |     |
| SFL   |     |     |     |     |     |      |     |     |     | 1517 |     |     |
| MFL   |     | 126 |     |     |     |      |     |     |     |      |     |     |
| Präzentr. G.                                    |     |     |     |     |     | 561  | 256 |     |     |      |     |     |
| SPL   |     |     |     |     | 277 | 2017 | 115 |     |     |      |     |     |
| IPL   | 309 |     |     |     |     |      |     |     |     |      |     |     |
| Precuneus                                       |     |     |     | 178 |     |      |     |     |     |      |     |     |
| SMA   |     |     | 119 |     |     |      |     | 314 |     |      |     |     |
| Thalamus  |     |     |     |     |     | 195  |     |     |     |      |     |     |
| MCC   |     |     |     |     |     | 253  |     |     |     |      |     |     |
| STL   |     | 385 |     |     |     |      |     |     |     |      |     |     |
| MTL   |     |     |     |     |     |      |     |     |     |      |     | 96  |
| GF  |     |     |     |     |     |      | 241 |     |     |      |     |     |
| MOL   |     | 265 |     |     |     |      |     |     |     |      |     | 239 |
| Cerebellum Crus2                                |     |     |     |     |     |      |     |     |     | 1132 | 684 |     |

*Anmerkung.* Die Tabelle zeigt alle Hirnregionen mit signifikanter Aktivierung, angegeben ist die Anzahl der Voxels des signifikanten Clusters. *MCC* Mittleres Zingulum, *GF* Gyrus fusiformis, *FL* Frontallappen, *MFL* Mittlerer Frontallappen, *SFL* Superiorer Frontallappen, *OL* Okzipitallappen, *MOL* Mittlerer Okzipitallappen, *PL* Parietallappen, *SPL* Superiorer Parietallappen, *IPL* Inferiorer Parietallappen, *STL* Superiorer Temporallappen, *MTL* Mittlerer Temporallappen.



Die Deaktivierungsmaxima der Einzelstatistik für die erfolgreiche Negativierung sind über verschiedene Teile des Temporallappens (n=4), vor allem den Mittleren Temporallappen mit n=3, den Frontallappen (n=3), auch hier mit Schwerpunkt im Mittleren Frontallappen mit n=3, den Parietallappen (n=3), vor allem im Precuneus (n=2) und auf Regionen, wie den Thalamus, Nucleus caudatus, Zingulum, Insel und Cuneus mit jeweils n=1 verteilt.

Tabelle 12

*Auf Clusterlevel signifikant deaktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Negativierung*

| Deaktivierung bei erfolgreicher SCP-Negativierung |      |     |     |     |     |     |     |     |      |     |     |   |     |     |
|---|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|---|-----|-----|
| Patient   | 1    |     | 2   |     | 3   |     | 5   |     | 6    |     | 7   |   | 8   |     |
| Region  | l    | r   | l   | r   | l   | r   | l   | r   | l    | r   | l   | r | l   | r   |
| IOFL  |      |     |     |     |     |     |     |     |      |     |     |   |     | 101 |
| SFL   |      |     |     |     |     |     |     |     | 604  |     |     |   |     |     |
| MFL   |      | 202 |     |     |     |     |     |     | 5544 |     |     |   |     | 147 |
| Insula  |      |     |     | 359 |     |     |     |     |      |     |     |   |     |     |
| Thalamus  |      |     |     |     |     |     |     |     |      | 196 |     |   |     |     |
| NC  |      |     |     |     |     |     |     |     |      |     | 903 |   |     |     |
| GA  |      |     |     |     |     |     | 373 | 295 |      |     |     |   |     |     |
| Precuneus   |      |     |     |     | 170 |     |     |     |      |     |     |   | 248 |     |
| MCC   |      |     | 156 |     |     |     |     |     |      |     |     |   |     |     |
| MTL   | 1336 |     |     |     | 274 | 189 |     |     |      |     |     |   |     |     |
| Hippocampus                                       |      |     |     | 354 |     |     |     |     |      | 204 |     |   |     |     |
| Cuneus  |      |     |     |     | 348 |     |     |     |      |     |     |   |     |     |

*Anmerkung.* Die Tabelle zeigt alle Hirnregionen mit signifikanter Deaktivierung, angegeben ist die Anzahl der Voxels des signifikanten Clusters. *MCC* Mittleres Zingulum, *GA* Gyrus angularis, *FL* Frontallappen, *MFL* Mittlerer Frontallappen, *SFL* Superiorer Frontallappen, *IOFL* Inferiorer Orbito-Frontaler Kortex, *NC* Nucleus caudatus, *TL* Temporallappen, *MTL* Mittlerer Temporallappen.

Bei der erfolgreichen Positivierung wiesen nur die Hälfte der Patienten (n=4) signifikant aktivierte und deaktiverte Areale auf.

Es zeigten sich signifikante Aktivierungen vorwiegend in den Regionen um den Sulcus centralis, im prä- und postzentralen Gyrus und im inferioren Parietallappen (n=1), Okzipitallappen (n=2) und im Cerebellum in Crus 2 (n=1). Signifikante Deaktivierungen zeigten sich im superioren orbito-frontalen Kortex, in den Basalganglien im Nucleus caudatus, in der posterioren Region des medialen parietalen Kortex im Precuneus sowie in der zum Okzipitallappen gelegenen Calcarinen Fissur mit jeweils n=1.

Tabelle 13

*Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Positivierung*

| <b>Aktivierte Regionen während erfolgreicher SCP-Positivierung</b> |          |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>Patient</b>   | <b>1</b> | <b>6</b> | <b>7</b> |          | <b>8</b> |
| <b>Region</b>  | <b>r</b> | <b>r</b> | <b>l</b> | <b>r</b> | <b>l</b> |
| <b>G. präzentralis</b>   | 234      |          |          |          |          |
| <b>G. postzentralis</b>  |          | 883      |          |          |          |
| <b>IPL</b>   | 244      |          |          |          |          |
| <b>MOL</b>   |          |          |          |          | 124      |
| <b>IOL</b>   |          |          | 274      |          |          |
| <b>Cerebellum Crus2</b>  |          |          |          | 375      |          |

*Anmerkung.* Die Tabelle zeigt alle Hirnregionen mit signifikanter Aktivierung, angegeben ist die Anzahl der Voxels des signifikanten Clusters. *OL* Okzipitallappen, *MOL* Mittlerer Okzipitallappen, *IOL* Inferiorer Okzipitallappen, *PL* Parietallappen, *IPL* Inferiorer Parietallappen.

Tabelle 14

***Auf Clusterlevel signifikant deaktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Positivierung***

| <b>Deaktivierte Areale während erfolgreicher SCP-Positivierung</b> |          |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>Patient</b>   | <b>1</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> |          |
| <b>Region</b>  | <b>l</b> | <b>l</b> | <b>l</b> | <b>l</b> | <b>r</b> |
| <b>SOFL</b>  |          | 12456    |          |          |          |
| <b>NC</b>  |          |          | 933      |          |          |
| <b>Precuneus</b>   | 956      |          |          | 882      |          |
| <b>Calcarine Fissur</b>  |          |          |          |          | 100      |

*Anmerkung.* Die Tabelle zeigt alle Hirnregionen mit signifikanter Aktivierung, angegeben ist die Anzahl der Voxels des signifikanten Clusters. *NC Nucleus caudatus, SOFL Superiorer Orbito-frontaler Kortex*

Bei der Betrachtung aller erfolgreichen Trails, unabhängig von der Aufgabe, zeigte sich vor allem die Involvierung frontaler Areale (n=3), speziell des rechten inferioren und mittleren Frontallappens und des Gyrus rectus (n=1), medial vom mittleren orbitalen Gyrus gelegen, und des an den Frontallappen angrenzenden Teils des Parietallappen in Gyrus postcentralis (n=1) und im superioren Parietallappen (n=1) sowie im inferioren Parietallappen (n=1). Außerdem zeigte sich eine Beteiligung des Okzipitallappens (n=3), medial, inferior und im Gyrus lingualis sowie des Cerebellums (n=1).

Tabelle 15

*Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Kontrolle (beide Aufgaben)*

| Aktivierte Regionen während erfolgreicher SCP-Kontrolle |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patient   | 1   |     | 3   | 6   | 7   |     | 8   |
| Region  | l   | r   | r   | r   | l   | r   | l   |
| IFL   |     | 429 |     |     |     |     |     |
| MFL   |     | 444 |     |     |     | 622 |     |
| GR  |     |     |     | 489 |     |     |     |
| G. postzentralis  |     |     |     | 288 |     |     |     |
| SPL   |     |     | 265 |     |     |     |     |
| IPL   |     |     | 249 |     |     |     |     |
| MOL   |     |     |     |     |     |     | 287 |
| IOL   | 232 |     |     |     |     |     |     |
| GL  |     |     | 283 |     |     |     |     |
| Cerebellum Crus2  |     |     |     |     | 920 | 630 |     |

*Anmerkung.* Die Tabelle zeigt alle Hirnregionen mit signifikanter Aktivierung, angegeben ist die Anzahl der Voxels des signifikanten Clusters. *GL Gyrus lingualis, FL Frontallappen, MFL Mittlerer Frontallappen, IFL Inferiörer Frontallappen, OL Okzipitallappen, MOL Mittlerer Okzipitallappen, PL Parietallappen, SPL Superiorer Parietallappen, IPL Inferiörer Parietallappen.*

Für die erfolglosen Trials zeigte sich Aktivität frontalen und motorischen Arealen, wie dem superioren Frontallappen (n=1), den Gyrus präzentralis (M1, Primärer Motorkortex), den SMA (Supplementär-Motorischer Kortex) und im Thalamus, mit jeweils n=1 sowie im Superioren Parietallappen (n=1) und im Cerebellum Crus1 (n=2).

Tabelle 16

*Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Kontrolle (beide Aufgaben)*

| <b>Aktivierte Regionen während erfolgreicher SCP-Kontrolle</b> |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|
| <b>Patient</b>   | <b>2</b> | <b>3</b> |          | <b>7</b> |
| <b>Region</b>  | <b>r</b> | <b>l</b> | <b>r</b> | <b>r</b> |
| <b>SFL</b>   |          |          |          | 489      |
| <b>Gyrus präzentralis</b>                                      |          |          | 848      |          |
| <b>SMA</b>   | 192      |          |          |          |
| <b>Thalamus</b>  |          |          | 360      |          |
| <b>SPL</b>   |          | 137      | 1355     |          |
| <b>Cerebellum Crus1</b>  | 62       |          | 290      |          |

*Anmerkung.* Die Tabelle zeigt alle Hirnregionen mit signifikanter Aktivierung, angegeben ist die Anzahl der Voxels des signifikanten Clusters. *FL Frontallappen, SFL Superiorer Frontallappen, PL Parietallappen, SPL Superiorer Parietallappen.*

Die folgende Tabelle 17 zeigt die in der Einzelstatistik für die erfolgreiche Negativierung und Positivierung gefunden, auf Clusterlevel signifikant aktivierten und deaktivierten Hirnregionen, im Überblick.

Tabelle 17

***Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster für die erfolgreiche SCP- Negativierung, SCP-Positivierung, erfolgreiche und erfolglose SCP-Kontrolle***

|                      | <b>Erfolgreiche SCP-Negativierung</b>  | <b>Erfolgreiche SCP-Positivierung</b>   | <b>Erfolgreiche SCP-Kontrolle</b>   |
|----------------------|--|---|---|
| <b>Aktivierung</b>   | SPL (n=5)<br>FL (n=5)<br>G. Präzentr. (n=2)<br>TL (n=3)<br>SMA (n=2)<br>Cerebellum r, l (n=2)<br>OL r, l (n=2)<br>GL l (n=1) | G. präzentr. (n=1)<br>G. postzentr. (n=1)<br>SPL (n=1)<br>IPL (n=1)<br>OL (n=2)<br>Cerebellum (n=1) | FL (n=3)<br>PL (n=3)<br>OL (n=3)<br>Cerebellum (n=1)  |
| <b>Deaktivierung</b> | MTL (n=3)<br>MFL (n=3)<br>Precuneus (n=2)<br>Cuneus (n=1)<br>Thalamus (n=1)<br>NC (n=1)<br>MCC (n=1)<br>Insula (n=1)         | SOFL (n=1)<br>NC (n=1)<br>Precuneus (n=1)<br>OL (n=1)   | <b>Erfolgreiche SCP-Kontrolle</b>   |
|                      |  |   | <b>Erfolglose SCP-Kontrolle</b>   |
|                      |  |   | Cerebellum (n=2)<br>SFL (n=1)<br>G. präzentr. (n=1)<br>SMA (n=1)<br>Thalamus (n=1)<br>SPL (n=1) |

*Anmerkung. MCC Mittleres Zingulum, FL Frontallappen, GL Gyrus lingualis, MFL Mittlerer Frontallappen, SFL Superiorer Frontallappen, NC Nucleus caudatus, SFL Superiorer Frontallappen, SOFL Superiorer Orbito-Frontaler Kortex, OL Okzipitallappen, MOL Mittlerer Okzipitallappen, PL Parietallappen, SPL Superiorer Parietallappen, IPL Inferiorer Parietallappen, TL Temporallappen, STL Superiorer Temporallappen, MTL Mittlerer Temporallappen.*

### ***3.2.1.5 Ergebnisse für die Patientengruppe mit erreichtem Zielkriterium***

Für die selektive Gruppe von n=5 ( P1, P4, P5, P6 und P8) ergab sich während erfolgreicher Negativierung eine Aktivierung im linken Parazentralen Lobulus, im Superioren Parietallappen, bilateral und linken Inferioren Okzipitallappen sowie Deaktivierung bilateral im Mittleren Temporallappen.

Für die erfolgreiche Positivierung ergab sich eine Aktivierung im rechten Inferioren Parietallappen und im linken Putamen.

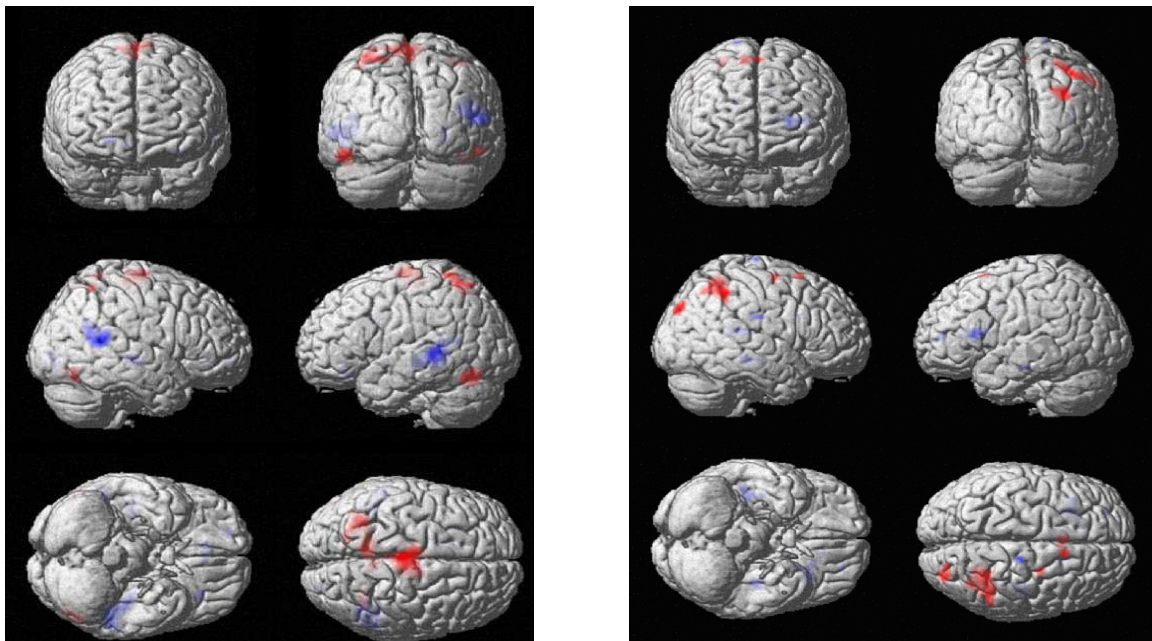


Abbildung 12

***Aktivierungs-(rot) und Deaktivierungsmuster (blau) der B-Scans bei der erfolgreichen Negativierung (links) und erfolgreichen Positivierung (rechts) der selektiven Stichprobe (n=5) mit erreichtem Zielkriterium.***

*Anmerkung.* Height threshold  $T = 4.79$ , Extent threshold  $k = 5$  Voxels.

Tabelle 18

**BOLD-Aktivierungsmuster der selektiven Stichprobe n=5**

| Patienten (n=5)               | MNI Koordinaten |     |     | t-Wert des<br>signifikantesten<br>Voxels | Clustergröße<br>(Anzahl der<br>Voxels) |
|-------------------------------|-----------------|-----|-----|--|--|
|                               | x               | y   | z   |  |  |
| <b>B-Scan (FI)</b>            |                 |     |     |  |  |
| <b>NegTask Neg vs. NoTask</b> |                 |     |     |  |  |
| Parazentraler Lobulus l       | 0               | -27 | 63  | 29.90                                    | 177                                    |
| Superiorer Parietallappen l   | -33             | -57 | 63  | 20.01                                    | 93                                     |
| Superiorer Parietallappen r   | 30              | -54 | 60  | 12.54                                    | 8                                      |
| Inferiorer Okzipitallappen l  | -51             | -69 | -18 | 11.75                                    | 50                                     |
| <b>NoTask vs. NegTask Neg</b> |                 |     |     |  |  |
| Mittlerer Temporallappen r    | 48              | -48 | 12  | 33.55                                    | 180                                    |
| Mittlerer Temporallappen l    | -57             | -39 | 3   | 19.48                                    | 256                                    |
| <b>PosTask Pos vs. NoTask</b> |                 |     |     |  |  |
| Parietal Inf r                | 33              | -54 | 54  | 15.54                                    | 97                                     |
| <b>NoTask vs. PosTask Pos</b> |                 |     |     |  |  |
| Putamen l                     | -24             | 15  | 12  | 10.20                                    | 12549                                  |

*Anmerkung.* Auflistung der auf Clusterlevel signifikanten (Extent Treshold: k=5 Voxels,  $p < 0.05$ , korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn) aktivierten und deaktivierten (inverser Kontrast) Areale für die Kontraste “NegTaskNeg vs. NoTask” (SCP-Negativierungsaufgabe) und “PosTaskPos vs. NoTask” (SCP-Postivierungsaufgabe).

### 3.3 Berichtete Strategien zur SCP-Kontrolle

Obwohl die ALS-Patienten nicht instruiert wurden, spezifische kognitive Strategien zu verwenden, berichteten alle die Verwendung individueller Gedanken und Vorstellungen zur SCP-Regulation. Diese Strategien wurden im Anschluss an die fMRT-Sitzung erfragt.



Die verschiedenen berichteten Strategien wurden in 9 Hauptkategorien: Mentale Entspannung, Emotionale Vorstellungen (z.B. Angst, Freude), Kinestetische Bewegungsvorstellungen (z.B. das Stricken schwerer Muster für SCP-Negativierung und leichter Muster für SCP-Positivierung), Bewegungsvorstellung des Cursors/Balls (z.B. Aufwärtsbewegung für SCP-Negativierung und Abwärtsbewegung für SCP-Positivierung), Inneres Sprechen (z.B. „Geh hoch“ für SCP-Negativierung bzw. „Geh runter“ für SCP-Positivierung), Konzentrations- und Aufmerksamkeitsveränderungen (z.B. Konzentration auf Stirn für SCP-Negativierung vs. Hinterkopf für SCP-Positivierung), Visuelle Vorstellungen (z.B. Naturbilder, blaues Wasser), Akustische Vorstellungen (z.B. Musik) und Intuition zusammengefasst.

Für die SCP-Negativierung imaginierte die Hälfte der ALS-Patienten die Zielannäherung des graphischen Feedbacksignals (Cursor/Ball) oder gab innere Sprachkommandos („Geh hoch“).

Die übrigen Strategien sind relativ gleichmäßig auf die übrigen Kategorien verteilt.

Auffallend ist, dass nur eine Patientin eigene Bewegungsvorstellungen verwendet hat. Es handelt sich dabei um die Patientin, die auch gleichzeitig die geringste körperliche Beeinträchtigung zeigte. Stattdessen wurden häufiger visuelle Vorstellungen benutzt.

Für die SCP-Positivierung verwendete die Hälfte der Patienten mentale Entspannung als favorisierte Strategie, gefolgt von der imaginierten zielgerichteten Bewegung des Cursors/Balls oder innere Kommandogabe („Geh runter“).

Die Anzahl der ALS-Patienten, die eine Strategie aus den aufgestellten Kategorien angewendet haben, wird in der folgenden Tabelle 19 aufgelistet.

Tabelle 19

**Berichtete Strategien zur SCP-Negativierungsaufgabe und SCP-Positivierungsaufgabe**

| Kategorie   | SCP-Negativierung | SCP-Positivierung |
|---|-------------------|-------------------|
| Mentale Entspannung                                 | -                 | 4                 |
| Emotionale Vorstellungen, wie Angst oder Freude     | 2                 | 1                 |
| Kinestetische Bewegungsvorstellung                  | 1                 | 1                 |
| Bewegungsvorstellung des Kursors/Balls              | 3                 | 2                 |
| Inneres Sprechen, z.B. „Geh hoch“ bzw. „geh runter“ | 1                 | 1                 |
| Konzentration/ Aufmerksamkeitsänderung              | 1                 | -                 |
| Visuelle Vorstellungen                              | 3                 | -                 |
| Akustische Vorstellungen                            | 1                 | 1                 |
| Intuition   | 1                 | 1                 |

*Anmerkung.* Die von den n=8 ALS-Patienten berichteten Strategien zur SCP-Negativierung und SCP-Positivierung während der fMRT-Session wurden in 8 Kategorien unterteilt: Mentale Entspannung, kinestetische Bewegungsvorstellung, Bewegungsvorstellung des Kursors/Balls, Inneres Sprechen, Emotionale Vorstellungen, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsveränderung, Visuelle Vorstellungen, Akustische Vorstellungen und Intuition.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Erwartete Ergebnisse auf Basis des bisherigen Erkenntnisstandes

Die fundierten Kenntnisse zu den neurophysiologischen Grundlagen der SCP (siehe Kapitel 1.6.2.1) sowie die vorangehenden Studien an Gesunden und Epilepsie-Patienten der Arbeitsgruppen um Hinterberger und Strehl (Hinterberger, Mellinger & Birbaumer, 2003; Hinterberger et al. 2004, 2005; Strehl et al., 2006; siehe Kapitel 1.7) lieferten bereits einige Modelle zu den neuronalen Mechanismen der über EEG-Feedback erlernbaren Fähigkeit, langsame kortikale Hirnpotentiale gezielt in Richtung positiver oder negativer Polarität zu steuern.

Auf diesem Erkenntnisstand basierend, kommen als neuroanatomische Korrelate der SCP-Kontrolle in erster Linie kortikale Hirnregionen, die sich durch die Positionierung der aktiven Feedbackelektrode ergeben, des weiteren Hirnstrukturen, die an der allgemeinen kortikalen Erregungsregulation beteiligt sind sowie Hirnareale, die für generelles Lernen, Gedächtnisprozesse und die Ausführung der gelernten Verhaltensprogramme verantwortlich sind, in Betracht.

Konkret erwarten wir also, bedingt durch die Positionierung der Feedbackelektrode (Cz gegen den rechten und linken Mastoiden), eine bilaterale Beteiligung des Parazentralen Lobulus und Superioren Parietallappen sowie der temporo-parietalen Regionen.

Als an der kortikalen Erregbarkeitsregulation beteiligte Areale erwarten wir eine Involvierung der Basalganglien, des Thalamus, der SMA und des Gyrus cinguli. Als besonders wichtige zerebrale Strukturen werden dabei vor allem die Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife zur Erregungsschwellenregulation (Birbaumer et al., 1990; Braitenberg & Schütz, 1998; Steriade, 2003) und die präfrontalen Hirnstrukturen zur Aufmerksamkeits- und Erregungsmodulation (Lutzenberger, 1980) angesehen.

Abgeleitet von den Ergebnissen der fMRT-Studien zur SCP-Kontrolle ohne gleichzeitige EEG-Erfassung wären unterschiedliche Aktivierungsmuster für die SCP-Negativierungsaufgabe (Aktivierung in präfrontalen, zentralen und parietalen Arealen sowie der Basalganglien) und SCP-Postivierungsaufgabe (Aktivierung in frontalen und parietalen Strukturen sowie in Insula und Putamen; Deaktivierungen im Parazentralen Lobulus, Superioren Parietallappen, Frontallappen, Thalamus, SMA und motorischen Kortex) zu erwarten.

Auf dem Hintergrund der aktuellsten Studien von Hinterberger (Hinterberger et al., 2004, 2005) mit dem neuen Studiendesign, welches Feedbackgabe im MRT und durch die simultane EEG-Messung und das spezielle Studiendesign eine Differenzierung zwischen VI und FI sowie zwischen erfolgreichen und nichterfolgreichen Trials erlaubt, wären für das VI, eine Aktivierung in zentralen Regionen wie SMA, Thalamus, Prä- und Postzentraler und Mittlerer Temporaler Gyrus zu erwarten. Diese Regionen stimmen mit den neuroanatomischen Korrelaten (SMA, dem prä- und postzentralen Gyrus, den mittleren temporalen Gyrus bilateral, Basalganglien, Thalamus und Gyrus cinguli) der im EEG beobachtbaren kontingenten negativen Variation (CNV) überein (Nagai, Crittchley, Feathersone, Fenwick, Trimble & Dolan, 2004). Die Aktivierung des Thalamus wurde bereits bei invasiven Aufzeichnungen an Tieren (Rebert et al., 1978; Stamm und Rosen, 1973; Speckmann und Elger, 1999) und am Menschen (Haider, Gangelberger, Groll-Knapp & Schmidt, 1979) gefunden und stimmt mit den theoretischen Annahmen von Birbaumer et al. (1990) überein, dass an der Generierung vorbereitender SCP-Negativierung retikuläre und mittlere Thalamus Strukturen involviert sind. Äquivalent dazu identifizierten Skinner und Yingling (1976) den retikulären Thalamus als integralen Teil der kortiko-präfrontal-thalamischen Schleifen, die der Regulation fokussiertem kortikalen Arousals zugrunde liegen, einer Annahme die später durch Steriade (2003) bestätigt wurde.

Im FI, speziell für die erfolgreiche SCP-Negativierung, wären, gemäß der bisherigen Ergebnisse, Aktivierungen in zentralen kortikalen Regionen, wie SMA, Thalamus, parazentraler Lobulus und postzentraler Gyrus sowie Deaktivierungen in frontomedialen und mittleren temporalen Regionen zu erwarten und für die erfolgreiche SCP-Positivierung Aktivierungen in mittleren temporalen und anterior parietalen Regionen sowie insgesamt eine Aktivierungsverschiebung zu lateralen sensomotorischen Arealen.

Diese bisherigen Erkenntnisse lieferten bereits Modelle für die neuroanatomischen Grundlagen der SCP-Kontrolle bei Gesunden, deren Übertragbarkeit auf motorisch beeinträchtigte ALS-Patienten im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden sollte. Grundsätzlich wurde zwar eine Bestätigung der bisherigen Ergebnisse erwartet, jedoch die Art und das Ausmass der Beteiligung derjenigen Hirnregionen, die im Rahmen der ALS typischerweise degenerieren, stand in Frage.

Nach aktuellem Wissenstand kann es im fortgeschrittenen Stadium der ALS-Erkrankung zu pathologischen Veränderungen in den erwarteten motorischen und extramotorischen Hirnarealen, mit Exekutiv-, Lern- und Gedächtnisfunktionen, kommen (siehe Kapitel 1.5.6). Die Befunde reichen von einer Beeinträchtigung motorischer und frontaler, fronto-parietaler, fronto-temporaler Areale, der Basalganglien und des Thalamus sowie der funktionalen Verknüpfungen, wie der thalamo-frontalen assoziativen Pfade, bis hin zu einer Beeinträchtigung der Basalganglien-Thalamus-Kortex Schleifen. Es wurden symmetrische Atrophien des Hirngewebes im Bereich des Gyrus präzentralis und des Motorkortex sowie Dysfunktion im Frontallappen gefunden (Kew et al., 1993; Brooks, 1997). Kew et al. (1993) fanden einen signifikant reduzierten regionalen zerebralen Blutfluss im rechten und linken medialen präfrontalen Kortex, im rechten anterioren zingulären Kortex sowie in den anterioren thalamischen Kernen unter Ruhebedingungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Studie von Dalakas et al. (2004) zeigte einen Hypometabolismus (verringerte zerebrale Glukoseverwertung) in den Basalganglien und kortikalen Regionen mit Ausnahme des Cerebellums (Dalakas, Hatazawa, Brooks & Di Chiro, 2004). Konrad et al. (2006) fanden Veränderungen in den Basalganglien-Thalamus-Cerebellum Schleifen, die ebenfalls als verantwortlich für motorisches Lernen und im Speziellen für die motorische Koordination, die Feineinstimmung bei der Bewegungsausführung betrachtet werden (Alexander & Crutcher, 1990; Thach, Goodkin & Keating, 1992).

Charakteristisch für die ALS-bedingten Veränderungen scheint eine Verringerung der Aktivität von Areale mit (motorisch) exekutiven Funktionen, wie dem prämotorischen Kortex, in Ruhe, bei in der Regel erhöhter Aktivität bei der Bewegungsausführung, insbesondere bei Bewegungen der oberen Extremitäten (Lulé, 2007), zu sein, mit Ausnahme der vertikalen Zungenbewegung bei bulbärer Symptomatik, bei der eine Deaktivierung der kortikalen Regionen und Ausbleiben thalamischer Aktivität gefunden wurde (Mohammadi, Kollwe, Samii, Krampfl, Dengler & Münte, 2009). Zusätzlich wird, als Zeichen zerebraler Reorganisation aufgrund des degenerativen Untergangs kortikaler motorischer Areale, eine verstärkte Involvierung subkortikaler Areale angenommen. Tessitore et al. (2006) fanden eine verringerte Aktivierung im linken sensomotorischen Kortex, in lateralen prämotorischen Arealen, der SMA und im posterioren parietalen Kortex und eine erhöhte Aktivität der Basalganglien, im linken anterioren Putamen bei der Ausführung einfacher motorischer Aufgaben im Vergleich zu Gesunden. Die ALS-Patienten in der Studie von Konrad et al. (2006) zeigten ebenfalls eine erhöhte Aktivität der Basalganglien sowie des Cerebellums während Bewegungsausführung im Vergleich zu Gesunden. Es zeigten sich allerdings auch Unterschiede innerhalb der Patientengruppe. Patienten mit stärkerer Beteiligung des oberen Motoneurons wiesen stärkere Aktivierungserhöhung im Nukleus caudatus und im anterioren zingulären Kortex auf.

Die Ergebnisse zu Veränderungen der Aktivierungsmuster bei ALS-Patienten während Bewegungsvorstellungen sind noch widersprüchlich. Während die Arbeiten von Lulé (2007) eine erhöhte Aktivität in präzentralen und frontoparietalen Netzwerken während motorischer Vorstellungen fanden, zeigten die ALS-Patienten in der Studie von Stanton et al. (2007) eine reduzierte Aktivierung während motorischer Vorstellungen im linken inferioren Temporallappen, anterioren zingulären Gyrus und medialen präfrontalen Kortex im Vergleich zu Gesunden. Diese ALS-spezifischen Veränderungen könnten auch für die SCP-Kontrolle relevant sein, da sehr häufig Bewegungsvorstellungen zur SCP-Kontrolle verwendet werden, vor allem zur Erzeugung negativer SCP-Shifts (Hinterberger, 2005).

Die Untersuchung der Vergleichbarkeit der neuronalen Voraussetzungen von Gesunden und ALS-Patienten bei der SCP-Kontrolle sind vor allem auch deshalb beachtenswert, da der erfolgreiche Erwerb der SCP-Kontrolle über das Feedbacktraining für diese Patientengruppe in der Regel deutlich länger dauert als bei Gesunden oder der gewünschte Erfolg, aus bisher noch ungeklärten Gründen, ganz ausbleibt. Obwohl ein direkter Vergleich des Lernverlaufs von ALS-Patienten und Gesunden auch noch nicht vorgenommen wurde, sondern lediglich die Trainingszeiten aus den publizierten Einzelfallstudien von Patienten mit denen, aus den Lernstudien an Gesunden, verglichen werden können.

Die jüngsten Entwicklungen von Weiskopf et al. (2004), die ein auf der BOLD-Antwort basierendes BCI entwickelt haben, versprechen die Möglichkeit, über das Training der selektiven Aktivierung der nach bisherigem Erkenntnistand für die SCP-Kontrolle verantwortlichen Areale, Basalganglien-Aktivität (für kortikale Positivierung) und des Thalamus (für kortikale Negativierung), die erforderlichen Lernprozesse beschleunigen und die Reliabilität des Erwerb der Fähigkeit zur BCI-Kommunikation verbessern zu könnten.

Es ist anzunehmen, dass für den erfolgreicher Einsatz eines solchen BOLD-Trainings auch bei ALS-Patienten, die Übertragbarkeit der bisherigen Ergebnisse von Gesunden und

Epilepsiepatienten auf ALS-Patienten bzw. die Kenntnisse über mögliche Unterschiede von entscheidender Relevanz sind.

## **4. 2 Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit**

### ***4.2.1 EEG-Ergebnisse***

Bei der Betrachtung der EEG-Ergebnisse bzw. der Performanz in der SCP-Kontrolle dieser Arbeit konnte zum einen beobachtet werden, dass entgegen der Erwartung eines sehr langwierigen, in einigen Fällen erfolglosen SCP-Trainings bei ALS-Patienten, in einem Zeitrahmen von maximal 14 Wochen, bei einmal wöchentlichem SCP-Training im häuslichen Setting, alle Patienten signifikante SCP-Kontrolle erlernt haben, darunter 8 Patienten mit  $p < 0.001$ . Dabei zeigten sich Trainingssessions mit signifikanter SCP-Kontrolle (mit  $p < 0.001$ ) im Durchschnitt schon nach der 5. Trainingssession (siehe Kapitel 3.1, Tab. 4).

Dennoch konnte nicht für alle Patienten das, für die abschließende fMRT-Session angestrebte, Leistungskriterium erreicht werden. Durch die bei einigen Patienten sehr schnell voranschreitende Beeinträchtigung der Atmung, bestand die Gefahr, dass diese nicht mehr an der fMRT-Sitzung teilnehmen konnten, wie es zum Beispiel bei Patient 9 der Fall war. Deshalb wurde die Messung bei zwei Patienten (P4 und P7), trotz nicht erreichtem Zielkriterium vorgezogen. Patient 4 zeigte bereits zu Beginn eine über drei Trainingssessions mit  $p < 0.001$  signifikante SCP-Kontrolle, verlor diese jedoch gleichzeitig mit einer sehr schnell fortschreitenden körperlichen Beeinträchtigung wieder, so dass er in der letzten Trainingssession lediglich eine mit  $p < 0.05$  signifikante SCP-Kontrolle aufwies.



Patientin 7 zeigte lediglich in der letzten Trainingssession eine mit  $p < 0.001$  signifikante SCP-Kontrolle, die beiden Sessions davor zeigte sie aber zumindest eine Signifikanz von  $p < 0.01$ .

In der Studie von Hinterberger (2005) zeigte sich, dass die 12 gesunden Probanden ihre SCP-Kontrolle auch unter den erschwerten Bedingungen im Scanner (beengte, liegende Position mit Feedbackgabe über einen relativ kleinen, an der Kopfspule befestigten Spiegel, hoher Lärmpegel während der Scans) erhalten konnten und während der fMRT-Session im Durchschnitt sogar noch bessere Ergebnisse erzielten als in der letzten Trainingssitzung. Dies traf für die in unserer Arbeit gemessenen ALS-Patienten bei gleichem Setting, unter anderem bei vergleichbarer Anzahl an Trainingssessions, leider nicht zu. Die Patienten zeigten starke Leistungseinbussen, erzielten sie während der letzten Trainingssitzung noch eine CRR von durchschnittlich 69% (im Vergleich zu 67% bei den 12 Gesunden in Hinterberger et. al., 2005) richtigen Antworten, so waren es während der Dummysession nur noch 62% (im Vergleich zu 64% bei Hinterberger et. al., 2005) und in der fMRT-Session nur noch 59% (im Vergleich zu 69% bei Hinterberger et. al., 2005). Nur noch 3 der 8 Patienten zeigten während der fMRT-Session eine signifikante SCP-Kontrolle. Alle drei Patienten mit erhaltener SCP-Kontrolle in der fMRT-Session erreichten auch das angestrebte Zielkriterium von 3 Trainingssession mit  $p < 0.001$  Signifikanz am Ende des SCP-Trainings. Das im Rahmen dieser Untersuchung im Unterschied zu der Studie von Hinterberger an Gesunden ein Leistungsabfall in der SCP-Kontrolle beobachtet wurde, könnte auf die körperlichen Beeinträchtigungen der ALS-Patienten zurück zu führen sein. Die Patienten berichteten häufig von Atmung- und Schluckbeschwerden in der beengten, liegenden Position im MRT. Eine Patientin froh trotz mehrer Decken und zitterte sehr stark. Obwohl sich auch in der Studie von Strehl 2006 in der Dummysitzung ein Leistungsabfall bei der Kontrolle positiver SCP zeigte.

Vergleichbar zu unseren Ergebnissen konnten in der Studie von Strehl et al. (2006) weniger als die Hälfte der Epilepsie-Patienten (2 von 5) die SCP-Kontrolle unter den erschwerten Bedingungen erhalten. Sie führten den Einbruch der Leistung auf eine Inkompatibilität der störenden Scannerbedingungen mit mentalen Stadien der Hemmung, wie der SCP-Positivität, zurück.

Insgesamt ergaben sich durch die körperlichen Beeinträchtigungen der ALS-Patienten einige Schwierigkeiten, so dass sowohl in der Trainingsphase als auch in der abschliessenden fMRT-Messung Abstriche bezüglich der erreichten SCP-Kontrolle gemacht werden müssen.

Für die Untersuchung der neuroanatomischen Grundlagen der SCP-Kontrolle wurde eine Gruppe von 10 Patienten mit stabiler SCP-Kontrolle am Ende der SCP-Trainingsphase angestrebt, konnte aber aufgrund der schnell voranschreitenden körperlichen Symptomatik einiger ALS-Patienten nicht erreicht werden.

Für die Ergebnisse der Gruppe der 8 Patienten vermuten wir, aufgrund der nicht für alle Patienten erreichten stabilen SCP-Kontrolle und durch die Präsentation des SCP-Feedbacks, im Unterschied zu den meisten früheren Untersuchungen, vorrangig eine Abbildung anhaltender Lernprozesse, während wir für die selektierte Gruppe der 5 Patienten mit erreichtem Zielkriterium eine Abbildung der gelernten Fähigkeit, SCP zu kontrollieren, erwarten.

In der Gruppenstatistik zeigte sich allerdings dennoch eine signifikante SCP-Kontrolle gemittelt über alle Patienten, sowohl für die letzte Trainingssession, als auch für die abschließende fMRT-Session mit 59% richtigen Antworten für die gesamte Patientengruppe.

Die selektive Gruppe von n=5 Patienten mit erreichtem Zielkriterium zeigte während der fMRT-Messung eine gemittelte CRR von 64% und ist damit durchaus vergleichbar mit der CRR von 69%, welche die Gruppe von Gesunden aus der Publikation von Hinterberger, 2005 zeigte.

### **4.2.2 Strategien**

Die ALS-Patienten erhielten, wie auch in den Vergleichsstudien an Gesunden, keine Vorgaben, welche mentalen Strategien sie zur SCP-Kontrolle verwenden sollen. Dennoch zeigten sich in früheren Studien immer ähnliche Kategorien an mentalen Strategien zur SCP-Kontrolle. Dabei zeigten sich Unterschiede für die SCP-Negativierung und SCP-Positivierung. Für die SCP-Negativierung wurden in den bisherigen Studien vorrangig motorische Vorstellungen von den Gesunden berichtet und für die SCP-Positivierung die Verwendung mentaler Entspannung (Hinterberger, 2005). Diese stimmen mit den Grundlagen der SCP überein. Selbst erzeugte zentrale Negativierung wird im Zusammenhang mit exzitatorischen und vorbereitenden motorischen Vorstellungen und SCP-Positivität z.B. mit Entspannen im Wachzustand betrachtet (Birbaumer et al, 1990; Rockstroh et al, 1989).

Dennoch ließ sich bisher noch kein direkter Zusammenhang zwischen den verwendeten Strategien und dem Erfolg im SCP-Training finden. Frühere Untersuchungen haben vielmehr gezeigt, dass subjektive kognitive Strategien nicht für die erlernten Potentialveränderungen verantwortlich sind (Kotchoubey et al., 2001).

Auch im Rahmen dieser Arbeit zeichneten sich keine relevanten Interaktionen zwischen dem Erfolg in der SCP-Kontrolle und den von den Patienten in den Fragebögen angegebenen Strategien ab. Eine statistische Gruppenbildung der Patienten nach verschiedenen Strategien wurde aufgrund der kleinen Stichprobengröße als nicht sinnvoll erachtet.

Auffallend beim Vergleich der von den ALS-Patienten verwendeten Strategien mit denen, die in früheren Studien von Gesunden berichtet wurden, ist, dass die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten ALS-Patienten kaum motorische Vorstellungen nutzten. Lediglich eine Patientin berichtete, eigene Bewegungsvorstellungen zur SCP-Kontrolle verwendet zu haben.

Es handelt sich dabei um die Patientin, die auch gleichzeitig die geringste körperliche Beeinträchtigung zeigte. In den Vergleichsstudien werden für die SCP-Negativierung überwiegend vorbereitenden motorischen Vorstellungen berichtet (Hinterberger, 2005).

Für die SCP-Negativierung imaginierte stattdessen die Hälfte der ALS-Patienten die Zielannäherung des graphischen Feedbacksignals (Kursor/Ball) oder gab innere Sprachkommandos („Geh hoch“). Für die SCP-Positivierung verwendete die Hälfte der Patienten mentale Entspannung als favorisierte Strategie, gefolgt von der imaginierten zielgerichteten Bewegung des Kursors/Balls oder innere Kommandogabe („Geh runter“).

Die von den ALS-Patienten verwendete mentale Entspannung stimmt mit der auch von Gesunden häufig berichtete Strategie zur SCP-Positivierung überein (Hinterberger, 2005).

Zusammenfassend lässt sich also anhand dieser Ergebnisse vermuten, dass ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden, deutlich seltener die Vorstellung eigener Bewegung als mentale Strategie zur SCP-Kontrolle verwenden. Stattdessen wurde, vor allem für die SCP-Negativierung, die Bewegungsvorstellung des graphischen Signals sehr häufig verwendet. Die am häufigsten für die SCP-Positivierung verwendete Strategie der mentalen Entspannung stimmt mit den Gesunden überein.

Diese strategienspezifischen Unterschiede könnten sich auch in den zugehörigen BOLD-Aktivierungsmustern für die SCP-Negativierung abbilden.

### ***4.2.3 fMRT-Ergebnisse***

Nach Analyse der verschiedenen MR-Kontraste (siehe Kapitel 2.2.3.4, Tabelle 5) zeigten sich, entsprechend der relativ schlechten Leistungen in der SCP-Kontrolle in der gesamten Gruppe (n=8) und entsprechend dem relativ kleinen Gruppenumfang bei der selektiven

Gruppe mit erreichtem Zielkriterium (n=5), für diejenigen Kontraste, bei denen selektiv nur erfolgreiche Trials ausgewertet wurden, teilweise keine signifikanten BOLD-Aktivierungsmuster. Deshalb musste auf einen speziellen statistischen Vergleich zwischen erfolgreichen Trials und nichterfolgreichen Trials oder den Vergleich der erfolgreichen Negativierungstrials mit den Positivierungstrials leider verzichtet werden. Die Auswertung begrenzte sich also auf die neuronalen Korrelate der Ausführung der Negativierungs- und Positivierungsaufgabe sowie der erfolgreichen SCP-Negativierung und SCP-Positivierung für die gesamte Patientengruppe (n=8) und die selektive Gruppe an Patienten mit erreichtem Zielkriterium (n=5).

Die gefunden signifikanten Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster der ALS-Patienten stimmen in einigen Punkten mit den erwarteten Aktivierungsmustern überein, in anderen Punkten zeigen sie jedoch auch deutliche Abweichungen. Wie spezifisch für die ALS-Patienten vermutet, betreffen diese vor allem diejenigen Areale, die krankheitsspezifische Veränderungen aufweisen können. Außerdem zeigten sich, wie nach der Auswertung der EEG-Ergebnisse erwartet, Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne erreichten Zielkriterium, die tatsächlich für die Abbildung der Ausführung bereits bestehender SCP-Kontrolle einerseits und des noch anhaltenden Lernprozesses andererseits sprechen.

In Vorbereitung auf die Negativierungsaufgabe zeigte sich eine Aktivierung des linken präzentralen Gyrus, bilateral im inferioren Parietallappen, im rechten Teil des Vermis, linken Cerebellum Crus1 und im rechten inferioren Okzipitallappen sowie eine Deaktivierung im rechten mittleren orbitofrontalen Kortex.

In Vorbereitung auf die Positivierungsaufgabe zeigte sich eine Aktivierung des rechten mittleren Temporallappens und im linken Cerebellum Crus1 sowie eine Deaktivierung im mittleren linken orbitofrontalen Kortex, bilateral im mittleren Temporallappen sowie in Nucleus caudatus und Cuneus linkshemisphärisch.

Die Aktivierung im präzentralen Gyrus und mittleren Temporallappen stimmt mit den erwarteten Arealen aus früheren Studien und den theoretischen Annahmen von Birbaumer et al. (1990) überein, die den frontalen motorischen Arealen und den negativen SCP eine unspezifische Vorbereitung, für motorische und kognitive Ereignisse gleichermaßen, zuschreiben.

Das Absinken der BOLD-Antwort im frontalen Kortex bei beiden Aufgaben gegen die „NoTask“- Bedingung stimmt überein mit der bei fokussierter Aufmerksamkeit erwarteten Verringerung der BOLD-Antwort, wie berichtet von Raichle et al. (2001).

Auffällig ist, dass die bei Gesunden gefundene Aktivierung weiterer motorisch relevanter Areale, wie SMA, Thalamus oder der Basalganglien ausblieb. Stattdessen zeigte sich in Vorbereitung auf die Positivierungsaufgabe sogar eine Deaktivierung im linken Nucleus caudatus. Deaktivierungen in den Basalganglien und im orbitofrontalen Kortex können beim unerwarteten Ausbleiben positiver Verstärker beobachtet werden (Tobler, O’Doherty, Dolan & Schultz, in press), könnten in diesem Zusammenhang demnach Folge des unerwarteten SCP-Performanz-Einbruchs und des damit verbundenen Ausbleiben des Smilies am Ende der Trials sein.

Der Nucleus caudatus gehört zu den Basalganglien und bildet zusammen mit dem Putamen das Striatum. Spezifische kortikale Regionen projizieren zum dorsalen und ventralen Striatum, und pallidaler Output via Basalganglienschleifen über verschiedene thalamische Kerne zurück zu den gleichen kortikalen Regionen. Man nimmt mindestens 5 parallele Kortex-Basalganglien-Schleifen an (Kimura, 1995; Graybiel, 1995). Überlappende Territorien zwischen den thalamischen Regionen, die durch Kerne der Basalganglien und thalamostriatale Projektionsneurone innerviert werden, sprechen für die Existenz von Feedbackschleifen zwischen Thalamus und Basalganglien (Mengual, de las Heras, Erro, Lanciego & Giménez-Amaya, 1999).

Historisch betrachtet, werden den Basalganglien wichtige Funktionen in der Steuerung der Willkürmotorik und motorischer Leistungen höherer Ordnung zugeschrieben.

Neben der Beteiligung des N. caudatus an motorischen Leistungen wird ihm eine indirekte regulatorische Rolle über hemmende Pfade innerhalb der neostriatalen thalamokortikalen Schleife bei der Einstellung der generellen kortikalen Aktivität über die Einstellung der Schwellenpotentiale zugeschrieben (Birbaumer et al., 1990; Braitenberg und Schütz, 1998; Steriade, 2003). In jüngerer Zeit, hat sich ebenfalls gezeigt, dass der N. caudatus an Lern- und Gedächtnisfunktionen maßgeblich beteiligt ist (Graybiel, 2005), und das hauptsächlich bei Feedback-gestütztem impliziten Lernen und das Erlernen und Erinnern von Reiz-Reaktionen (S-R) Assoziationen (Tricomi, Delgado, McCandliss, McClelland & Fiez, 2006; Shohamy, Myers, Grossman, Sage, Gluck & Poldrack, 2004; Packard & Knowlton, 2002). Bei der Betrachtung von Lern- und Gedächtnisfunktionen, ist die Hypothese, dass fronto-kortiko-striatale Schleifen von den Basalganglien genutzt werden, den Kortex zu trainieren, gelernte (motorische) Reaktionen in der Anwesenheit von sensorischen Informationsmustern zu produzieren (Wise, Boussaoud, Johnson & Caminiti, 1996). Patienten mit Basalganglien-Dysfunktionen zeigen Defizite im Erlernen motorischer Fähigkeiten (Gabrieli, Stebbins, Singh, Willingham & Goetz, 1997; Harrington, Haaland, Yeo, Marder, 1990). Bei Patienten mit Schädigungen innerhalb des Striatums (z.B. Parkinson-Patienten) zeigte sich eine selektive Beeinträchtigung des Feedbackgestützten S-R Lernens (Shohamy, 2004).

Die Basalganglien werden ebenfalls als beteiligt an der Fähigkeit zwischen verschiedenen Aufgabenanforderungen (wie im Falle der SCP-Kontrolle zwischen der Aufgabe SCP-Negativierung und SCP-Positivierung) zu wechseln, betrachtet. Bei Dysfunktionen in den Basalganglien schleifen werden erhöhte Leistungseinbussen beim Wechsel von einer Aufgabe zur anderen erwartet (Packard & Knowlton, 2002). Die unerwartete Deaktivierung in den Basalganglien zeigte auch sich im Feedbackintervall.

Während der Ausführung der Negativierungsaufgabe zeigte sich eine auf Clusterlevel signifikante Aktivierung in den Arealen Precuneus und Cerebellum Crus1, jeweils linkshemisphärisch und eine Deaktivierung im linken Nucleus caudatus.

Gehen wir also nach den eben aufgeführten Funktionen der Basalganglien innerhalb der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife davon aus, dass über eine Erhöhung der Hemmung (Deaktivierung) der Basalganglien, die thalamo-kortikalen Schleifen disinhibiert und dadurch kortikale Erregungsschwellen reduziert werden (Birbaumer et al., 1990; Braitenberg und Schütz, 1998; Steriade, 2003), widerspricht die gefundene Deaktivierung des Nucleus caudatus dem für eine angestrebte SCP-Negativierung erwarteten Muster nicht. Gehen wir zusätzlich davon aus, dass der Thalamus bei der ALS beeinträchtigt sein kann (Kew, 1993), so wäre eine Regulation des kortikalen Erregungslevels vornehmlich indirekt über die Deaktivierung des intakten Nucleus caudatus denkbar.

Betrachten wir jedoch die Aktivierung speziell für die erfolgreiche Negativierung, zeigt sich bei gleicher Aktivität in den Arealen Precuneus und Cerebellum, linkshemisphärisch, eine Deaktivierung des Thalamus statt der Deaktivierung der Basalganglien.

Eine Deaktivierung des Thalamus während motorischem Lernen konnte bereits in frühen Phasen des impliziten Lernens gefunden werden (Rauch, Whalen, Curran, McInerney, Heckers & Savage, 1998). Rauch et al. (1998) nehmen an, dass in frühen Phasen des Lernens in erster Linie über die hemmenden indirekten Basalganglienpfade erfolgt, die zunächst der Unterdrückung der inkorrekten Input- oder Outputkanäle („gating“-Funktion) dienen, im Vergleich zur Verstärkung der korrekten In- und Outputs in der fortgeschrittenen Lernphase über die direkten Pfade.

Beide Deaktivierungen sprechen insgesamt ebenfalls für eine Beteiligung der neostriatalen-thalamo-neokortikalen Schleifen, wenn auch nicht in der erwarteten Form. Die Abweichung vom erwarteten Muster einer Aktivierung in Thalamus und Basalganglien könnte zum einen



krankheitsspezifisch sein. Wie bereits berichtet, wurden bei ALS-Patienten eine Beeinträchtigung der kortikalen motorischen Areale, der thalamischen Kerne und eine vermutlich kompensatorische Überaktivität der Basalganglien während Bewegungsausführungen gefunden.

Sie könnten allerdings auch dadurch begründet sein, dass sich die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten tatsächlich in einer sehr frühen Phase des Lernens befanden. Die Aktivierung in Arealen wie Basalganglien und SMA wird vor allem in Verbindung mit der Ausführung gut gelernter Fähigkeiten in Zusammenhang gebracht. Die gesunden Probanden und Epilepsiepatienten aus den Vergleichstudien, mit Ausnahme der jüngsten Veröffentlichung von Hinterberger 2005, bei denen eine Aktivierung der Basalganglien und der SMA gefunden wurde, hatten deutlich längere Trainingszeiten, so zum Beispiel trainierten die Patienten aus der Studie von Hinterberger et al. (2003) in zwei Trainingsphasen mit einmal 10 Sitzungen über 2 Wochen und nach 2-wöchigem Üben der verwendeten Strategien zu Hause nochmals über 3 Wochen mit 15 Sitzungen. Die langen Trainingssitzungen hatten neben dem therapeutischen Nutzen vor allem auch methodische Notwendigkeit, da in dieser Untersuchung die tatsächlichen Erfolge nicht gemessen werden konnte und lange Trainingszeiten erforderlich waren, um eine Transferleistung während der fMRT-Messung ohne parallele EEG-Erfassung zu garantieren. Die aktuellste Untersuchung von Hinterberger et al. (2005) mit dem neuen Versuchsdesign zeigte dementsprechend auch vergleichbar kurze Trainingszeiten, wie in der vorliegenden Arbeit. Im Unterschied zu den Ergebnissen der früheren Studie mit ausgedehntem SCP-Training fanden sie auch keine Aktivierung der Basalganglien oder speziell des Nucleus caudatus, der unter anderem bei Lernprozessen im Zusammenhang mit dem Übergang des Gelernten in Langzeitgedächtnis betrachtet wird (Doyon, Song, Karni, Lalonde, Adams & Ungerleider, 2002; Deiber, Wise,

Honda, Catalan, Grafman & Hallett, 1997; Grafton, Mazziotta, Presty, Friston, Frackowiak & Phelps, 1992).

Mit der in dieser Arbeit gefundenen Aktivierung im linken Cerebellum während erfolgreicher SCP-Kontrolle (für Positivierung und Negativierung) zeigt sich die Aktivität der, neben dem mittleren Temporallappen, dritten zerebralen Struktur, die in Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis gesehen wird.

Innerhalb seiner Funktion bei der Ausführung (motorischen) Verhaltens wird es, im Vergleich zu den Basalganglien, die in erster Linie für internal generierte Bewegungen als verantwortlich betrachtet werden, in Zusammenhang mit visuell getriggelter und gesteuerter Bewegungsausführung gesehen (DeLong, 2000). Das Cerebellum hat dabei vor allem Koordinations- und Feinabstimmungsfunktionen und zeigt unter anderem eine starke Aktivität bei unerwartetem negativem Feedback. Die Basalganglien sind eine für das implizite Lernen via Versuch und Irrtum spezialisierte Gedächtnisstruktur, die sensitiv für das Ausbleiben eines antizipierten positiven Feedback ist (Tobler, in press). Bei unerwartetem negativem Feedback wurde in anderen Lernstudien eine Deaktivierung im Nucleus caudatus gefunden (Tobler, in press).

So könnte das in dieser Arbeit für die Ausführung der Negativierungsaufgabe gefundene Muster von Aktivität im Cerebellum und Deaktivierung Nucleus caudatus auch über das, von den Patienten unerwartete, Ausbleiben der SCP-Kontrolle bzw. des belohnenden Smilies am Ende erfolgreicher Trials erklärt werden. Dafür könnte auch sprechen, dass bei selektiver Betrachtung der ausschließlich erfolgreichen Negativierungstrials nicht mehr der Nucleus caudatus, sondern der Thalamus Deaktivierung aufweist, was wiederum als Konsequenz erneuter Lernbemühungen (mit Schwerpunkt auf der Unterdrückung fehlerhafter In- und Outputs) interpretiert werden könnte.

Als letztes sollte auch in Erwägung gezogen werden, das zwar die Grundlage der für die fMRT gefunden BOLD-Aktivierung als gesichert gilt, die Basis einer gefunden Deaktivierung allerdings noch nicht. So ist zum Beispiel nicht auszuschliessen, dass das bei der fMRT gemessene reduzierte BOLD-Signal im Thalamus eine verringerte synaptische Aktivität des hemmend wirkenden pallido-thalamischen Inputs repräsentiert und eigentlich Enthemmung im Thalamus repräsentiert (Rauch et al., 1998).

Letzteres passt zu der über alle Negativierungsaufgaben gefunden Deaktivierung der Basalganglien und unterstützt die Annahme, dass der Thalamus für die erfolgreiche SCP-Negativierung eine wichtige Rolle spielt, nur dass die Aktivität des gesamten Thalamus möglicherweise nicht ausreichte, um sich in einem erhöhten BOLD-Signal abzubilden, aber zumindest indirekt über die Abnahme der hemmenden Basalganglieneinflüsse eine Enthemmung des Thalamus angezeigt wird. Auch bei dieser Interpretation würde die Annahme passen, dass bei ALS-Patienten die Erregungsschwellenmodulation bei der SCP-Kontrolle vorrangig indirekt über die Aktivierung/Deaktivierung der Basalganglien erfolgen könnte.

Zusätzlich zu der Tatsache, dass die im Rahmen dieser untersuchten Patienten im Vergleich zu den bisherigen Studien noch keine konsolidierte Lernleistungen aufweisen, verändert sich die im fMRT abgebildete Situation durch die Präsentation des SCP-Feedbacks. Während in früheren Messungen ausschließlich die Ausführung der gelernten SCP-Kontrolle gemessen wurde, wird im Rahmen dieser Untersuchung, bedingt durch die noch nicht konsolidierte SCP-Kontrollfähigkeit und den unerwarteten Leistungseinbruch, höchstwahrscheinlich auch der anhaltende Lernprozess widerspiegelt.

Neben der Aktivierung des Cerebellums als wichtiges Zentrum für das Erlernen, Gedächtnis und Steuerung von Verhalten, zeigte sich eine Aktivierung im linken Precuneus. Der Precuneus liegt in der posterioren Region des medialen parietalen Kortex.

Seine kortiko-kortikalen Verbindungen mit lateralen parietalen Arealen und dem prämotorischen Kortex (Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Johnson, Ferraina & Caminiti, 1993; Johnson, Ferraina, Bianchi & Caminiti, 1996; Wise, Boussaoud, Johnson & Caminiti, 1997) werden im Zusammenhang mit der visuo-motorischen Steuerung (Ferraina et al., 1997) und Zielerreichung gesehen (Caminiti, Ferraina & Johnson, 1996; Caminiti et al., 1999).

Die thalamischen Projektionen des Precuneus ziehen ins Dorsum des Thalamus, welcher Kerne beinhaltet die mit Assoziationskortexen höherer Ordnung verbunden sind (Yeterian & Pandya, 1985, 1988; Schmahmann & Pandya, 1990). Alle Kerne senden Projektionen zurück zum Precuneus, zusätzlich erhält der Precuneus unilaterale Projektionen von den unspezifischen anterioren intralaminaren Kernen. Andere subkortikale Verbindungen des Precuneus schließen das Claustrum, kortikostriatale Projektionen zum Nucleus caudatus und zum Putamen und efferente Projektionen zur Zona incerta und Hirnstammstrukturen mit okulomotorischer Charakteristik ein (Yeterian & Pandya, 1993; Leichnetz, 2001). Zusätzlich ist der Precuneus an multiplen cerebellaren Schleifen beteiligt. Insgesamt involvieren die weit verzweigten Verbindungen des Precuneus assoziative kortikale und subkortikale Strukturen höherer Ordnung. Die lateralen Anteile des posterioren parietalen Kortex (superiorer und inferiorer Parietallappen), besonders die der rechten Hemisphäre, werden als verantwortlich für die Kontrolle räumlicher Aspekte höherer Ordnung in der Bewegungssteuerung betrachtet (Grafton et al., 1996; Seitz and Binkofski, 2003; Grefkes et al., 2004). Sowohl die lateralen als auch die medialen parietalen Strukturen werden als involviert bei der Kontrolle visuell gesteuerter Zielerreichung betrachtet (Karnath & Perenin, 2005). Aktivierung im superioren Parietallappen mit medialer Ausbreitung bis zum anterioren Precuneus haben sich in fMRT Studien bei der Ausführung (Kawashima, Roland & O'Sullivan, 1995) oder der Vorbereitung (Astafiev, Shulman, Stanley, Snyder, Van Essen

& Corbetta., 2003) von räumlich geleiteten Verhalten, wie das Zeigen auf ein Zieltarget und Zielerreichen gezeigt. Der superiore Parietallappen und der Precuneus kooperieren während der räumlichen Aufmerksamkeitssteuerung nicht nur bei der Ausführung Ziel gerichteter Bewegungen, sondern auch ohne eine gezeigte motorische Reaktion. In den fMRI-Studien von Culham et al. (1998), sahen die Probanden einen springenden Ball auf dem Bildschirm, den sie entweder bewusst aufmerksam folgen (Tracking) oder nur passiv betrachten sollten (Culham, Brandt, Cavanagh, Kanwisher, Dale & Tootell, 1998).

Beim Vergleich des aufmerksamen Trackings mit dem passiven Ansehen zeigte sich eine bilaterale Aktivierung des lateralen parietalen Kortex (superiorer und inferiorer Parietallappen, postzentraler Sulcus) mit Ausdehnung bis zum Precuneus und den frontalen Augenfeldern. Es wird eine Schlüsselrolle des medialen parietalen Kortex im aufmerksamen Tracking vermutet (Michel, Henaff, Intriligator, 1997; Culham et al., 1998; Simon, Mangin, Cohen, Le Bihan & Dehaene, 2002). Des Weiteren wird eine Beteiligung des Precuneus bei der Generierung räumlicher Informationen während Bewegungsausführung und imaginierter Bewegungsvorstellung angenommen. Dabei zeigte der Precuneus eine stärkere Beteiligung während motorischer Vorstellungen im Vergleich zu tatsächlicher Bewegungsausführung (Bonda, Petrides, Frey & Evans, 1995; Parsons et al., 1995; Stephan et al., 1995; Gerardin et al., 2000). Es zeigte sich eine Aktivität des Precuneus sowie des superioren and inferioren Parietallappens während der mentalen Vorstellung visueller Rotationen (Suchan et al., 2002) und während mentaler Navigation (Ghaem et al., 1997). Des Weiteren wurden Aktivierungen im Precuneus und im superioren Parietallappen beim Aufmerksamkeitswechsel auf visuelle Stimuli oder Aufmerksamkeitswechsel bei der Änderung visueller Objekteigenschaften gefunden (Le, Pardo & Hu, 1998; Nagahama et al., 1999; Fink, Halligan, Marshall, Frith, Frackowiak & Dolan, 1997). Mit diesem Set an Funktionalitäten entspricht der Precuneus vollkommen, den sich durch die

Feedbackpräsentation ergebenden Bedingungen: Anzeige der Aufgabe durch Aufblinken entweder des oberen Balkens (SCP-Negativierungsaufgabe) oder des unteren Balkens (SCP-Positivierungsaufgabe) und des SCP-Feedback über die Auslenkung der vertikale Bewegung des kleinen gelben Balles nach oben (für SCP-Negativierung) und unten (SCP-Positivierung) und der am häufigsten für die SCP-Negativierung verwendeten Strategie der Patienten, sich die Bewegung des Feedbacksignals in die korrekte Richtung vorzustellen.

Bei Betrachtung der erfolgreichen Negativierung in der Gruppe derjenigen Patienten (n=5) mit erreichtem Zielkriterium, also mit über drei Trainingssessions stabiler hochsignifikante SCP-Kontrolle für die zumindest relativ zu der gesamten Patientengruppe ein fortgeschritteneres Lernstadium angenommen werden kann, zeigte sich tatsächlich auch ein anderes Aktivierungsmuster. In vollkommener Übereinstimmung mit den über die Lokalisation der Feedbackelektrode erwarteten Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster zeigte sich eine Aktivierung des linken parazentralen Lobulus, bilateral im superioren Parietallappen und eine Deaktivierung bilateral im mittleren Temporallappen. Die gefundenen Aktivierungsmaxima entsprechen damit der Annahme von Nagai et al. (2004), dass ein negatives SCP von einem ansteigenden Blutfluss in zentral-kortikalen Regionen begleitet wird.

Die BOLD-Deaktivierung in mittleren temporalen Arealen zeigte sich auch schon in früheren Studien und könnte gleichzeitig Ausdruck spontaner Aktivierung und Deaktivierung von Erinnerungsprozessen sein, die oft während SCP-Veränderungen beider Richtungen (Stamm & Rosen, 1973) berichtet werden.

Insgesamt lässt sich allerdings vermuten, dass sich die verwendeten Strategien mit dem Einstellen der gefestigten SCP-Kontrolle weniger stark abbilden, beziehungsweise, wie beim Vergleich der Ergebnisse der Patientengruppen mit und ohne erreichtem Zielkriterium deutlich wird, die Aktivierungsmaxima sich auf die, für das Feedbacksignal relevanten

Hirnregionen, direkt unterhalb der Elektroden, fokussieren. Diese Vermutung steht in Übereinstimmung mit der Annahme von Kotchoubey (1997), dass es im Laufe des Erlernens der SCP-Kontrolle zur Automatisierung ohne Einsatz bewusster der Strategien kommt. Entsprechend der Aussagen der Patienten aus den Arbeiten von Kotchoubey berichteten auch unsere Patienten mit erreichtem Zielkriterium, die berichteten Strategien vorwiegend am Anfang verwendet zu haben und die SCP-Kontrolle am Ende der Trainingsphase eher intuitiv auszuführen (Neumann, Kübler, Kaiser, Hinterberger & Birbaumer, 2003; Kotchoubey, 1997).

Kortikale Positivierung zeigte, wie vorhergesagt, eine reduzierte kortikale Aktivierung (gemessen über die BOLD-Antwort) in den zentralen Regionen und wie schon in früheren Studien gefunden, eine generelle Aktivierungsverschiebung, hier konkret von superioren, zentralen Regionen in weiter inferior positionierte Areale des Parietallappen (für die gesamte Patientengruppe, n=8) und zum inferioren Temporallappen (für die selektive Patientengruppe mit erreichtem Zielkriterium, n=5). Es zeigten sich ausgedehnte Deaktivierungen im mittleren linken und rechten superioren Frontallappen, im rechten superioren Temporallappen, rechten Precuneus, rechten anterioren Zingulum und linken Nucleus caudatus.

Mit Ausnahme der auch für die erfolgreiche Negativierung gefundenen Deaktivierung des Nucleus caudatus, der auch bei der erfolgreichen Positivierung im Zusammenhang mit dem plötzlichen Leistungseinbruch und dem damit im Zusammenhang auftretenden unerwarteten negativen Feedback interpretiert werden könnte, zeigt sich also für die SCP-Positivierung ein deutlich von der SCP-Negativierung unterscheidbares, annähernd sogar umgekehrtes Muster mit vorwiegend Deaktivierung in superioren frontalen und temporalen Regionen, parietal im Precuneus und im anterioren Zingulum sowie Aktivierung inferioren parietalen oder temporalen Arealen. Die gesteigerte inferiore temporale und parietale Aktivierung während

der Generierung positiver SCP-Shifts könnte Ausdruck visueller und somatosensorischer Erinnerungen sein, die von den ALS-Patienten im Rahmen dieser Arbeit und auch schon in früheren Untersuchungen zur SCP-Positivierung (Roberts, Birbaumer, Rockstroh, Lutzenberger & Elbert, 1989) berichtet wurden. Obwohl sich die Aktivität im inferioren Parietallappen auch hier wieder allein über das aufmerksame Verfolgen des Feedbacksignals (Michel et al., 1997; Culham, 1998), die Kontrolle visuell räumlicher Aspekte höherer Ordnung (Grafton, Fagg, Woods & Arbib, 1996; Connolly et al., 2000; Seitz and Binkofski, 2003; Grefkes, Ritzl, Zilles & Fink, 2004) bei der visuell gesteuerten Zielerreichung des Feedbacksignals (Karnath et al., 2005) und der dazu häufig verwendeten mentalen Vorstellung der Bewegung des Cursors (Suchan et al., 2002) erklärt werden könnte.

Deaktivierungen in assoziativen frontoparietalen Arealen einschliesslich Precuneus wurden während der Ausführung Ziel gerichteter Handlungen bei gleichzeitig bewussten Relaxen im Vergleich zur nur Ruhe-Bedingung gefunden (Mazoyer et al., 2001). Raichle et al. (2001) bezeichnen die beobachtete Deaktivierung im Precuneus bei Ziel gerichtetem Handeln oder Wahrnehmungsaufgaben auch als „task induced deactivations“ (Raichle, MacLeod, Snyder, Powers, Gusnard & Shulman, 2001). Des Weiteren wird eine aktive Beteiligung des Precuneus am „Bewusstsein“ angenommen (Maquet et al., 1999). Es wurde eine Deaktivierung des Precuneus und im Zingulum während Hypnosezuständen gefunden (Rainville et al., 1999). Bei der am häufigsten für die SCP-Positivierung verwendeten Strategie des mentalen Relaxen, von manchen Patienten auch als „Fallenlassen“, „Abschalten“ bezeichnet, wären beide Begründungen für die gefundenen Deaktivierungen möglich. Sie könnte also einerseits das Ziel gerichtete Verfolgen der SCP-Positivierung bei gleichzeitig bewusster Entspannung repräsentieren und andererseits auch das intensive Ausblenden der bewussten Wahrnehmung bzw. das mentale „Abschalten“ reflektieren. Obwohl Letzteres im Rahmen der kurzen Zeit vermutlich weniger wahrscheinlich ist.



Bei der selektiven Betrachtung der erfolgreichen Positivierungstrials und der Ergebnisse für die Patientengruppe mit erreichtem Zielkriterium reduzierten sich die signifikant deaktivierten Areale. Während der erfolgreichen Positivierung aller Patienten zeigte sich eine Deaktivierung rechtshemisphärisch im Rolandischen Operculum und im linken Teil der Insula und bei der selektiven Betrachtung der Patientengruppe mit erreichtem Zielkriterium zeigte sich eine Deaktivierung im linken Putamen.

Auch für die erfolgreiche Positivierung zeigte sich also eine Deaktivierung der Basalganglien, die auch hier Folge des negativen Feedbacks aufgrund des starken SCP-Performanz Einbruchs sein könnte.

Auch in Studien mit Anwendung des Wisconsin Card Sorting - Tests zeigten sich Deaktivierungen im Putamen bei negativem Feedback (Tobler, in press).

#### **4.3 Neuroanatomische Korrelate der SCP-Kontrolle**

Die Ergebnisse der Untersuchung der SCP-Kontrolle sprechen in Übereinstimmung mit den bisherigen Erkenntnissen für eine Beteiligung der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife, die für eine Modulation lokaler Erregungsschwellen kortikaler Zellverbände sprechen. Die bei den ALS-Patienten, im Gegensatz zu den Ergebnissen an Gesunden und Epilepsiepatienten, ausschließlich als Deaktivierung gemessene Beteiligung des Thalamus und der Basalganglien könnte einerseits auf das frühe Lernstadium und den unerwarteten Einbruch der SCP-Performanz, bedingt durch die erschwerten Bedingungen für die Patienten im fMRT-Scanner, zurück zuführen sein, könnten andererseits aber auch Folge der für die ALS-Erkrankung angenommenen Dysfunktionen in den beteiligten Strukturen sein. Im letztgenannten Falle wäre eine Erregungsregulation innerhalb der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife überwiegend über die indirekten hemmenden Pfade des Striatums

(Nukleus caudatus und Putamen) zu vermuten. Diese, im Vergleich zu Gesunden, Überaktivität der Basalganglien wurde bereits im Zusammenhang mit der Bewegungsausführung bei ALS-Patienten gefunden (Tessitore et al., 2006; Konrad et al., 2006).

Die für die SCP-Negativierung erwartete Aktivierung in zentralen, unter der Feedbackelektrode gelegenen Arealen sowie Deaktivierung im mittleren Temporallappen zeigte sich sehr deutlich und bestätigt die Annahme von Nagai et al. (2004), dass ein negatives SCP von einem ansteigenden Blutfluss in zentral-kortikalen Regionen begleitet wird.

Ein nahezu umgekehrtes Aktivierungsmuster zeigte sich für die SCP-Positivierung, entsprechend des an Cz (gegen A1 und A2) gemessenen Positivierung zeigte sich eine Aktivierungsverschiebung von den superioren zentralen Regionen zum inferioren Temporallappen, nahe der rechten Referenzelektrode (A2) sowie eine Deaktivierung im linken Putamen.

Die Deaktivierung des Putamen bei der SCP-Positivierung könnte zwar eine Reaktion der ALS-Patienten auf das unerwartete negative Feedback, bedingt durch den starken Leistungseinbruch während der fMRT-Session sein, steht aber im Rahmen ihrer Erregungsregulationsfunktion innerhalb der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife im deutlichen Widerspruch zu der erwarteten Aktivierung der Basalganglien. Über die hemmende Wirkung der Basalganglien auf den Thalamus wurde die für die SCP-Positivierung erwartete Erhöhung lokaler kortikaler Erregungsschwellen vermutet. Für die Deaktivierung im Putamen würde dagegen nach bisherigen Erkenntnissen eine Erniedrigung der kortikalen Erregungsschwellen bzw. erhöhte kortikale Erregung erwartet werden. Die Annahme aus früheren Studien, daß ein Erfolg in der SCP-Positivierung aus der Aktivierung der Basalganglien und Deaktivierung in Supplement Motorischen Arealen (SMA) und im

motorischen Kortex vorhergesagt werden kann (Strehl, 2006), lässt sich auf die Gruppe der ALS-Patienten, zumindest im Rahmen dieser Studie, nicht übertragen.

Auch die von Strehl et al. 2006 bei ihren Epilepsie-Patienten gefundene Thalamus Deaktivierung, die sie für die SCP-Positivierung und die daraus abgeleitete Folgerung, das erfolgreiche SCP-Positivierungstraining erreichte Reduktion der Anfallsfrequenz ein Resultat positiv verstärkter Hemmung im Thalamus sein könnte, bestätigte sich im Rahmen dieser Arbeit nicht.

Insgesamt fiel im Vergleich mit den Aktivierungsmustern der Gesunden und Epilepsiepatienten auf, dass motorische Areale, wie die SMA kaum beteiligt waren, was sich sowohl in den von den ALS-Patienten präferierten Strategien zur SCP-Kontrolle, als auch in den Aktivierungsmustern zeigte. Selbst im Vorbereitungsintervall, zeigten sich als neuroanatomisches Korrelat der im EEG beobachteten CNV lediglich eine Aktivierung des Präzentralen Gyrus und keine Aktivierung im Thalamus oder den SMA. Dieser Unterschied könnte einerseits wieder durch das relativ frühe Lernstadium in Verhältnis zu den meisten Vergleichsstudien begründet sein. Auch beim Erlernen visuo-motorischer Fähigkeiten wurde in Anfangsstadien des Lernens häufig lediglich eine Aktivierung im Precuneus und Cerebellum gefunden, während die Ausführung der gelernten Fähigkeit eine Aktivierung im motorischen Kortex und den SMA zeigte. Andererseits könnte es aber auch sein, dass die bei der ALS-Erkrankung typischerweise degenerierenden Areale weniger an der SCP-Kontrolle beteiligt sind, wofür letztendlich auch sprechen würde, dass die ALS-Patienten im Vergleich zu den Gesunden, kaum eigene Bewegungsvorstellungen verwenden.

Insgesamt zeigte sich jedoch, dass die ALS-Patienten, trotz bekannter und sich möglicherweise in den unerwarteten Aktivierungsmustern abbildender Dysfunktionen der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife und ausbleibender Beteiligung der motorischen

Areale, wie der SMA, in der Lage sind, die durch die Elektrodenpositionierung relevanten kortikalen Areale unterhalb oder in deren unmittelbarer Nähe zu aktivieren und deaktivieren. Ob die sich abbildenden Areale, wie der Precuneus und das Cerebellum, die vermutlich in erster Linie auf die Präsentation des Feedbacks, und visuelle geleitete Zielerreichung des Cursors sowie die am häufigsten verwendeten Strategie der Bewegungsvorstellung des Cursors zurückzuführen sind, tatsächlich auch für das Erlernen der SCP-Kontrolle erforderlich sind, bleibt fraglich.

Obwohl gerade die Beteiligung des Precuneus in diesem Zusammenhang interessant ist, da dieser, wie bereits erwähnt, als aktiv beteiligt an Bewusstseinsprozessen, angenommen wird (Maquet et al., 1999). Eine Deaktivierung des Precuneus, wird dabei als wichtiges metabolisches Kriterium für veränderte Bewusstseinszustände, charakterisiert durch den temporären Verlust von Repräsentationen des Körpers oder des Selbst gewertet (Maquet et al., 1999).

Einige Studien haben eine starke Deaktivierung im Precuneus bei pathophysiologisch veränderten Bewusstseinszuständen, wie zum Beispiel dem Slow-Wave Sleep (SWS) (Maquet et al., 1997) und REM (rapid eye movement) Schlaf (Maquet et al., 1996), in hypnotischen Zuständen (Rainville, Hofbauer, Paus, Duncan, Bushnell & Price, 1999) pharmakologisch induzierter allgemeiner Anästhesie und dem anhaltenden vegetative State gefunden (Laureys et al., 1999). Der Precuneus könnte somit ebenfalls eine relevante Struktur sein, bei der Beantwortung der Frage, welche Locked-in Patienten SCP-Kontrolle erlernen können. Obwohl für ALS-Patienten nach den bisherigen Erkenntnissen keine Eintrübung des Bewusstsein, auch in den Endstadien der Erkrankung, zu erwarten ist, kommt der langjährige Verlust der Körperkontrolle dem Verlust an Körperrepräsentation sehr nahe. Seine Beteiligung könnte auch bei anderen Locked-in Patienten, z.B. bedingt

durch Schlaganfall, bei denen der Grad des Bewusstseins oft schwierig zu bestimmen ist, eine wichtige Rolle spielen.

Die Anwendung des nach Weiskopf et al. (2004) zur Unterstützung des Erwerbs der SCP-Kontrolle einsetzbaren BOLD-Response Training derjenigen Arealen, die sich bei Gesunden und Epilepsiepatienten als relevant erwiesen haben (Basalganglien für die SCP-Positivierung und Thalamus für die SCP-Negativierung), ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit für die Gruppe der ALS-Patienten somit ebenfalls fraglich, da die Ergebnisse gerade in diesen Regionen nicht übereinstimmend sind.

Obwohl andere Untersuchungen zum real time fMRT-Training, mit dem die gezielte BOLD-Aktivierung in verschiedenen Hirnarealen selektiv trainiert werden kann, die Beteiligung der in früheren Studien zur SCP-Kontrolle an Gesunden postulierten Areale bestätigen. Auch für die willentliche Regulation der BOLD-Antwort zeigte sich neben der Aktivierung des angestrebten Areals, wie im Falle der Studie von Yoo, 2008 die motorischen Handareale, eine generelle Beteiligung limbo-thalamo-kortikaler Pfade und Strukturen, die am allgemeinen (motorischen) Lernen und Gedächtnis beteiligt sind, wie das anteriore Zingulum, der dorsolaterale frontalen Gyrus, Thalamus, Nukleus caudatus, Putamen, insulären Kortex sowie der Hippokampus (Yoo, Lee, O'Leary, Panych & Jolesz, 2008). Die in ihrer Studie gefundene Aktivierung des rechten parahippokampalen Gyrus sehen sie in Zusammenhang mit der Involvierung dieser Region beim konditionierten motorischen S-R Lernen und die generelle Beteiligung der limbo-kortikalen Pfade als neurales Korrelat von Konsolidierungsprozessen beim motorischen Lernen.

#### **4.4 Kritische Betrachtung der Arbeit und Ausblick auf weitere Untersuchungen**

Bedingt durch die schnelle Progredienz der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten ALS-Patienten einerseits und dem zeitlich relativ großen Aufwand der SCP-Trainingsphase andererseits gestaltete sich die Untersuchung der SCP-Kontrolle an dieser Patientengruppe nicht einfach. Von den angestrebten 10 am Anfang der Studie aufgenommenen Patienten konnten nur noch 8 in die abschließende fMRT-Messung aufgenommen werden. Ein Patient verstarb noch während des SCP-Trainings, ein anderer konnte aufgrund der am Ende zu stark fortgeschrittenen Atmungsbeeinträchtigung nicht mehr an der abschliessenden fMRT-Messung teilnehmen. Bei zwei weiteren Patienten drohte ebenfalls der Ausschluss von der fMRT-Messung, weshalb ihre fMRT-Messung vorsorglich vorgezogen wurde, ohne dass das Zielkriterium, von mindestens 3 mit Trainingssitzungen mit hoch signifikanter Trefferquote ( $p < 0.001$ ) am Ende der Trainingsphase, erreicht werden konnte. Vermutlich bedingt durch die körperlichen Beeinträchtigungen, vor allem Atemprobleme in der beengten, liegenden Position, zeigte sich ein starker, für die Patienten unerwarteter Einbruch der SCP-Kontrollperformanz, so dass am Ende nur noch 3 der 8 Patienten signifikante SCP-Kontrolle im fMRT-Scanner ausführen konnten.

Um dennoch die neuroanatomischen Korrelate an einer akzeptablen Gruppengröße abbilden zu können, wurde eine Untergruppe von 5 Patienten mit erreichtem Zielkriterium zusätzlich selektiv berechnet. Alle 3 Patienten, die in der abschliessenden fMRT-Session signifikante SCP-Kontrolle zeigten, erfüllten das Zielkriterium und waren innerhalb dieser Gruppe.

Wir nahmen an, dass sich in den BOLD-Aktivierungsmustern über die gesamte Gruppe, bedingt durch die relativ schlechte SCP-Performanz und die Gabe der SCP-Feedbacks im Vergleich zu den bisherigen Studien eher die neuroanatomischen Korrelate des frühen Lernens abbilden und nicht wie angestrebt, die Korrelate der bestehenden SCP-Kontrolle. Für die selektive Betrachtung der erfolgreichen Trials der 5 Patienten mit erreichtem

Zielkriterium nahmen wir zwar eine Abbildung der neuroanatomischen Korrelate der SCP-Kontrolle an. Allerdings war die Gruppengröße mit 5 Patienten sehr klein. Friston et al. (1995) empfehlen eine Mindestfallzahl von 8 Teilnehmern, die in fMRT-Messungen erforderlich ist, um unter Anwendung des Random-Effect Modells verallgemeinern zu können. Diese konnte folglich für die Gruppe mit erreichtem Zielkriterium nicht eingehalten werden.

Aufgrund der relativ schlechten Leistungen in der SCP-Kontrolle und der kleinen Gruppengröße für die selektive Gruppe konnten die potentiell für das Versuchsparadigma möglichen MR-Kontraste (siehe Kapitel 2.2.3.4, Tabelle 5), wie zum Beispiel die selektive Unterscheidung der erfolgreichen Negativierung von der erfolgreichen Positivierung und umgekehrt, nicht in die Auswertung aufgenommen werden bzw. ergaben keine signifikanten Werte.

Nicht zuletzt sollte man bei der Interpretation der Ergebnisse bedingt durch das gewählte Versuchsdesign auch immer berücksichtigen, dass die Trennung der BOLD-Antwort in zwei verschiedene Intervalle, Vorbereitungs- und Feedbackintervall, nicht ausreichend gesichert ist. Trotz des Fakts, dass das Ergebnis des A-Scans mit den Ergebnissen von Nagai et al. (2004) übereinstimmt, ist nicht eindeutig klar, dass die hämodynamische Antwort Funktion des B-Scans präzise 2,7 s nach der neuroelektrischen Antwort des Vorbereitungsintervalls erfolgt. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die BOLD-Antwort während des , unbeeinflusst von der des vorangehenden Antizipationsintervalls ist, womit die Annahme von zwei unabhängigen neurophysiologischen Mechanismen verletzt wird.

Somit lieferten die Ergebnisse dieser Arbeit Hinweise für die Übertragbarkeit der bisherigen Erkenntnisse, gemacht an Gesunden und Epilepsiepatienten, auf die Gruppe der ALS-Patienten zu den neuroanatomischen Korrelaten der SCP-Kontrolle sowie Anhaltspunkte für potentiell möglichen Unterschiede bei gelähmten ALS-Patienten, welche der Bestätigung an

einer grösseren Stichprobe von ALS-Patienten, mit, falls es die Progredienz der Erkrankung zulässt, längeren Trainingszeiten und wie im überwiegenden Teil der Ergebnisse der Gesunden und Epilepsiepatienten gegeben, mit bereits konsolidierter Lernleistung, bedürfen.



## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Schnittstellen zwischen Mensch und Maschine (brain computer interfaces, BCIs) sowie die Möglichkeit, über Biofeedback physiologische Parameter, die sich naturgemäss unserer bewussten Kontrolle entziehen, wie z.B. unsere elektrische Hirnaktivität, gezielt steuern zu können, haben die Forschung in den letzten Jahren beflügelt. Mittelweile arbeiten unzählige Forschergruppen an den verschiedensten Ansätzen zur BCI-Kontrolle.

Das in dieser Arbeit als BCI verwendete TTD, das auf Feedback-gestützter SCP-Kontrolle basiert, steht motorisch beeinträchtigten Patienten schon seit vielen Jahren zu Verfügung. Seit Birbaumer et al. 1981 die ersten Ergebnisse zum erfolgreichen Einsatz des TTD als Kommunikations-System bei ALS-Patienten mit klassischem Locked-In Syndrom. veröffentlichten, wurde dieses Kommunikationssystem enorm weiterentwickelt, so dass den gelähmten Patienten mittlerweile selbst zeitgemäße Kommunikationsmedien wie das Internet zugänglich sind. Sie leisten einen wichtigen Beitrag dazu, dass Patienten trotz schwerster motorischer Behinderungen eine zufrieden stellende Lebensqualität erfahren können.

Die neuronalen Grundlagen der bei dem TTD zur BCI-Kontrolle verwendeten langsamen kortikalen Potentiale (slow cortical potentials, SCPs) sind weitestgehend bekannt. Zu den neuroanatomischen Mechanismen der zur BCI-Steuerung verwendeten SCP-Kontrolle besteht jedoch aktuell noch Klärungsbedarf.

Erste Ergebnisse an Gesunden und Epilepsie-Patienten liegen bereits vor. Sie sprechen für eine Modulation lokaler Erregungsschwellen kortikaler Zellverbände über die Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife. Aus den bisherigen Studien abgeleitet, bestand die Annahme, dass ein Erfolg in der SCP-Positivierung aus der Aktivierung der Basalganglien und Deaktivierung in Supplement Motorischen Arealen (SMA) und im motorischen Kortex vorhergesagt werden kann (Strehl, 2006).

Strehl et al. 2006 fanden bei ihren Epilepsie-Patienten zusätzlich eine Thalamus Deaktivierung während der SCP-Positivierung und folgerten daraus, dass die durch ein erfolgreiches SCP-Positivierungstraining erreichte Reduktion der Anfallsfrequenz ein Resultat positiv verstärkter Hemmung im Thalamus sein könnte. Entsprechend der Annahme von Nagai et al. (2004), dass ein negatives SCP von einem ansteigenden Blutfluss in zentral-kortikalen Regionen begleitet wird, wurde in den früheren Untersuchungen für die SCP-Negativierung eine Aktivierung in zentralen, unter der Feedbackelektrode gelegenen Arealen, einschliesslich der SMA sowie eine Aktivierung des Thalamus gefunden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die neuroanatomischen Korrelate der SCP-Kontrolle erstmals an motorisch beeinträchtigten ALS-Patienten mit dem seit 2004 von Hinterberger et al. verbesserten Versuchdesign untersucht, welches simultane EEG- und BOLD-Aufzeichnungen und somit SCP-Feedbackgabe im MRT ermöglicht. Es wurden 10 ALS-Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung im Vorfeld über mehrere Wochen trainiert, ihre SCP in positive und negative Polarität mittels ausschließlich mentaler Strategien zu beeinflussen. Abschließend sollten sie die erworbene SCP-Kontrolle im fMRT auszuführen.

Alle Patienten erreichten im Laufe des Trainings die SCP-Kontrolle. Aufgrund des schnell progredienten Verlaufs der Erkrankung konnten allerdings nur 8 Patienten in die abschließende fMRT-Messung aufgenommen werden. Zusätzlich kam es im Vergleich zu den bisherigen fMRT-Studien zu unerwartet starken Leistungseinbussen in der SCP-Kontrollfähigkeit unter den störenden Bedingungen in MRT, die wir in erster Linie auf krankheitsbedingte Erschwernisse zurückführen.

Die fMRT-Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen übereinstimmend zu den theoretischen Annahmen und mit den bisherigen Studien an Gesunden und Epilepsiepatienten für eine Beteiligung der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife.

Auch die für die SCP-Negativierung erwartete Aktivierung in zentralen, unter der Feedbackelektrode gelegenen Arealen, sowie eine Deaktivierung im mittleren Temporallappen zeigte sich sehr deutlich, was die Übertragbarkeit dieser Annahme auf ALS-Patienten bestätigt.

Allerdings zeigten sich bei den ALS-Patienten, im Gegensatz zu den Ergebnissen an Gesunden und Epilepsiepatienten, aber auch deutliche Unterschiede. So zeigte sich die Beteiligung der Neostriatum-Thalamus Schleife vorwiegend als Deaktivierung des Thalamus und der Basalganglien. Dieser gefundene Unterschied könnte Ausdruck von Dysfunktionen in den beteiligten Strukturen sein, die bei der ALS-Erkrankung angenommen werden. Eine Erregungsregulation innerhalb der Neostriatum-Thalamus-Neokortex Schleife überwiegend über die indirekten hemmenden Pfade des Striatums (Nukleus caudatus und Putamen) könnte eine Erklärung dafür sein. Weiterhin fiel im Vergleich mit den Aktivierungsmustern der Gesunden und Epilepsiepatienten auf, dass motorische Areale, wie die SMA, kaum beteiligt waren, was als Folge der bei der ALS-Erkrankung auftretenden Degenerationen in diesen Arealen gewertet werden könnte. Übereinstimmend zur ausbleibenden weitreichenden Beteiligung motorischer Areale, berichteten die Patienten, bis auf eine Ausnahme, auch nicht von motorischen Vorstellungen als Strategie zur SCP-Kontrolle, die bei den Gesunden und Epilepsiepatienten von der Mehrzahl verwendet wurden.

Aufgrund der relativ kurzen SCP-Trainingsphase, die sich durch die in einigen Fällen sehr schnellen Progredienz der ALS-Erkrankung ergab und der für einige Patienten unerwarteten Leistungseinbrüche während der fMRT-Messung können wir jedoch nicht uneingeschränkt davon ausgehen, dass die gefunden Unterschiede tatsächlich ausschließlich auf die vermuteten ALS-spezifischen Unterschiede zurückführbar sind. Weitere Untersuchungen dazu sind zur abschliessenden Klärung erforderlich. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch sehr deutlich, dass ALS-Patienten trotz der krankheitsspezifischen Degenerationen, in bei

Gesunden als maßgeblich beteiligt an der SCP-Kontrolle gezeigten Arealen, in der Lage sind, erfolgreiche SCP-Kontrolle in einer zu Gesunden vergleichbaren Zeit zu erwerben und unter Beteiligung der Neostriatum-Thalamus Schleife ein lokale kortikale Aktivierungsverschiebungen entsprechend der Elektrodenpositionen und der geforderten Aufgabe (SCP-Positivierung oder SCP-Negativierung) zu produzieren.

## II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|           |  |
|-----------|--|
| A/D       | Analog/Digital   |
| ADHS      | Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom              |
| ALS       | Amyotrophic Lateral Sclerosis                              |
| AMPA      | $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazol-Propion-Acid |
| BCI       | Brain-Computer Interface                                   |
| BOLD      | Blood Oxygen Level Dependent                               |
| BP        | Bereitschaftspotential (see also: LRP)                     |
| bpm       | Bits per Minute  |
| CNV       | Contingent Negative Variation                              |
| DC        | Direct Current   |
| DTI       | Diffusions-Tensor-Bildgebung                               |
| EAAT2     | Excitatory Amino Acid Transporter 2                        |
| EEG       | Electroenzephalographie                                    |
| EMG / EOG | Electromyogram / Electrooculogram                          |
| ENG       | Elektro-Neurographie                                       |
| EPI       | Echo Planar Imaging  |
| EPSP      | exzitatorische postsynaptische Potentiale                  |
| ERD / ERS | Event-Related Desynchronization / Synchronization          |
| ERP       | Event-Related Potentials                                   |
| FA        | fraktionale Anisotropie                                    |
| FFT / FT  | (Fast) Fourier Transformation                              |
| fMRI      | functional Magnetic Resonance Imaging                      |
| FTD       | Fronto-Temporale Demenz                                    |

|             |   |
|-------------|---|
| FWHM        | Full Width at Half Maximum  |
| GABA        | Gamma-Aminobutyric Acid   |
| HDR         | hemodynamic response  |
| HKS         | Hyperkinetisches Syndrom  |
| IPSP        | inhibitorischen postsynaptischen Potentialen                        |
| LIS         | Locked-in Syndrom   |
| LMC         | Lateral (pre-)Motor Cortex  |
| LSP         | Language Support Program  |
| MEG         | Magnetenzephalographie  |
| MI          | Primary Motor Cortex  |
| N100 / P300 | Negativation / Positivation at about 100 ms / 300 ms after stimulus |
| NIRS        | Near-infrared Spectroscopy  |
| PET         | Positronen Emissions Tomographie                                    |
| rCBF        | regional cerebral blood flow  |
| REM         | Rapid Eye Movement  |
| SCP         | Slow Cortical Potential   |
| SMA         | Supplementary Motor Area  |
| SMR         | Sensomotorischen Rhythmus   |
| SNR         | Signal-to- Noise Ratio  |
| SOD-1       | Superoxid-Dismutase1  |
| SPECT       | Single Photon Emission Computed Tomography                          |
| TE          | Echo Time   |
| TR          | Repetition Time   |
| TTD         | Thought Translation Device  |
| VEP         | Visual Evoked Potential   |
| ZNS         | Zentrales Nervensystem  |

### III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1 Elektrodenpositionierung im 10-20-System.
- Abbildung 2 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung im SCP-Feedbacktraining
- Abbildung 3 Trialdesign SCP-Feedbacktraining
- Abbildung 4 Versuchsanordnung fMRT-Messung
- Abbildung 5 Trialdesign fMRT-Messung
- Abbildung 6 Grand Averages, SCP-Kontrolle während der fMRT-Session
- Abbildung 7 Aktivierungs- (links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Negativierungsaufgabe im A-Scan
- Abbildung 8 Aktivierungs- (links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Positivierungsaufgabe im A-Scan
- Abbildung 9 Aktivierungs-(links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Negativierungsaufgabe im B-Scan
- Abbildung 10 Aktivierungs-(links) und Deaktivierungsmuster (rechts) für die Positivierungsaufgabe im B-Scan
- Abbildung 11 Aktivierungs-(rot) und Deaktivierungsmuster (blau) der B-Scans bei der erfolgreichen Negativierung (links) und erfolgreichen Positivierung (rechts), für n=8 Patienten
- Abbildung 12 Aktivierungs-(rot) und Deaktivierungsmuster (blau) der B-Scans bei der erfolgreichen Negativierung (links) und erfolgreichen Positivierung (rechts) der selektiven Stichprobe (n=5) mit erreichtem Zielkriterium

#### IV. TABELLENVERZEICHNIS

|            |  |
|------------|--|
| Tabelle 1  | Ein- und Ausschlusskriterien   |
| Tabelle 2  | Biographische Daten der ALS-Patienten  |
| Tabelle 3  | Kanalbelegung des EEG-Verstärkers für das SCP-Training   |
| Tabelle 4  | Kanalbelegung des EEG-Verstärkers in der fMRT-Session  |
| Tabelle 5  | Übersicht zu den berechneten Kontrasten zur Analyse der BOLD-Antworten   |
| Tabelle 6  | Übersicht der mittlere CRR/ES  |
| Tabelle 7  | Performance-Maße der SCP-Kontrolle   |
| Tabelle 8  | Aufgabenspezifische BOLD-Kontraste des Vorbereitungsintervalls   |
| Tabelle 9  | Aufgabenspezifische BOLD-Kontraste des   |
| Tabelle 10 | Aufgaben- und Ergebnisspezifische BOLD-Kontraste des   |
| Tabelle 11 | Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Negativierung.              |
| Tabelle 12 | Auf Clusterlevel signifikant deaktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Negativierung.            |
| Tabelle 13 | Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Positivierung.              |
| Tabelle 14 | Auf Clusterlevel signifikant deaktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Positivierung.            |
| Tabelle 15 | Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolgreiche SCP-Kontrolle (beide Aufgaben). |



|            |  |
|------------|--|
| Tabelle 16 | Auf Clusterlevel signifikant aktivierte Areale in den Einzelstatistiken der n=8 ALS-Patienten für die erfolglose SCP-Kontrolle (beide Aufgaben). |
| Tabelle 17 | Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster für die erfolgreiche SCP-Negativierung, SCP-Positivierung, erfolgreiche und erfolglose SCP-Kontrolle.     |
| Tabelle 18 | BOLD-Aktivierungsmuster der selektiven Stichprobe n=5  |
| Tabelle 19 | Berichtete Strategien zur SCP-Negativierungsaufgabe und SCP-Positivierungsaufgabe  |

## V. LITERATURVERZEICHNIS


- Abrahams S, Goldstein LH, Al-Chalabi A, Pickering A, Morris RG, Passingham RE et al. (1997). Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:464-472.
- Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD & Leigh PN (1996). Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain*, 119:2105-2120.
- Abrahams S, Goldstein LH, Lloyd CM, Brooks DJ & Leigh PN (1995). Cognitive deficits in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients: a neuropsychological investigation. *J Neurol Sci*, 129:54-55.
- Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer M, Williams SC, Giampietro V & Leigh PN (2004). Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain*, 127:1507-1517.
- Abrahams S, Leigh PN & Goldstein LH (2005). Cognitive change in ALS. *Neurology*, 64:1222-1226.
- Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Gris  D, Goldstein LH (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 38(6):734-747.
- Al Chalabi A & Leigh PN (2000). Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 13:397-405.
- Alexander GE & Crutcher MD (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13(7):266-71.
- Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR & Lemieux L (1998). Identification of EEG events in the MR scanner: The problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage*, 8:229-239.
- Al-Wardi DA, Adams AH & Hamilton AE (1975). Four cases of "locked-in" syndrome and review of the literature. *Bull Los Angeles Neurol Soc*, 40(2):60-70.
- Astafiev SV, Shulman GL, Stanley CM, Snyder AZ, Van Essen DC & Corbetta M (2003). Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *J Neurosci*, 23(11):4689-4699.
- Badger TA (2001). Depression, psychological resources, and health-related quality of life. *J Clin Geropsychol*, 7:189-200.
- Bak TH & Hodges JR (1999). Cognition, language and behaviour in motor neurone disease: evidence of frontotemporal dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10(1):29-32.

- Barnham KJ, Masters CL & Bush AI. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov*, 3(3):205-214.
- Bascom PB & Tolle SW (1995). Care of the family when the patient is dying. *West J Med*, 163(3):292-296.
- Bascom PB & Tolle SW (2002). Responding to requests for physician-assisted suicide: "These are uncharted waters for both of us...". *JAMA*, 288(1):91-98.
- Bauer G, Gerstenbrand F & Aichner F (1983). Locked-in syndrome: pseudocoma from pons sections. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih*, 29:139-145.
- Bauer G, Gerstenbrand F & Rimpl E(1979). Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol*, 221(2):77-91.
- Benabid AL, Kousdie A, Benazzouz A, Piallat B, Krack P, Limousin-Dowsey P et al. (2001). Deep brain stimulation for Parkinson`s disease. *Adv Neurol*, 86:405-412.
- Bensch M, Karim AA, Mellinger J, Hinterberger T, Tangermann M, Bogdan M et al. (2007). Nessi: An EEG-Controlled Web Browser for Severely Paralyzed Patients. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Vol 2007, 71863.
- Bensimon G, Lacomblez L & Meininger V (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, 330(9):585-591.
- Berger H (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr*, 87:527-570.
- Birbaumer N (1999). Slow cortical potentials: Plasticity, operant control, and behavioral effects. *The Neuroscientist*, 5:74-78.
- Birbaumer N (2006). Breaking the silence: Brain-computer interfaces (BCI) for communication and motor control. *Psychophysiology*, 43:517-532.
- Birbaumer N & Cohen LG (2007). Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *J Physiol*, 15(579):621-636.
- Birbaumer N, Elbert T, Canavan AGM, & Rockstroh B (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, 70:1-41.
- Birbaumer N, Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B & Schwarz J (1981). EEG and slow cortical potentials in anticipation of mental tasks with different hemispheric involvement. *Biol Psychol*, 13:251-260.
- Birbaumer N, Flor H, Ghanayim N, Hinterberger T, Iverson I, Taub E et al. (1999). A Spelling Device for the Paralyzed. *Nature*, 398:297-298.
- Birbaumer N, Hinterberger T, Kübler A & Neumann N (2003). The thought-translation device (TTD): neurobehavioral mechanisms and clinical outcome. *IEEE*, 11(2):120-123.

- Birbaumer N, Lang PJ, Cook E, Elbert T, Lutzenberger W & Rockstroh B (1988). Slow brain potentials, imagery, and hemispheric differences. *Int J Neurosci*, 39:101-116.
- Böcker FM, Seibold I & Neundörfer B (1990). Behinderung im Alltag und subjektives Befinden bei Patienten mit fortgeschrittener myatrophischer Lateralsklerose (ALS). *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 58(6):224-236.
- Boisen E & Siemkowicz E (1976). Six cases of cerebromedullospinal disconnection after cardiac arrest. *Lancet*, 1(7974):1381-1383.
- Bonda E, Petrides M, Frey S & Evans A (1995). Neural correlates of mental transformations of the body-in-space. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92(24):11180-11184.
- Borasio GD & Miller RG (2001). Clinical characteristics and management of ALS. *Semin Neurol*, 21:155-167.
- Braitenberg V & Schütz A (1991). *Anatomy of cortex*. Berlin: Springer-Verlag.
- Braitenberg V & Schütz A (1998). *Cortex: statistics and geometry of neural connectivity*. Berlin: Springer-Verlag.
- Britt RH, Herrick MK & Hamilton RD (1977). Traumatic locked-in syndrome. *Ann Neurol*, 1(6):590-592.
- Brooks BR (1997). Clinical evaluation of ALS drugs. *Neurology*, 48(4):23-27.
- Cabezudo JM, Olabe J, Lopez-Anguera A & Bacci F (1986). Recovery from locked-in syndrome after posttraumatic bilateral distal vertebral artery occlusion. *Surg Neurol*, 25(2):185-190.
- Calzada & Sierra DJ (2001). Bioethical considerations in the approach to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*, 32(10):952-957.
- Caminiti R, Ferraina S & Johnson PB (1996). The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex*, 6(3):319-328.
- Caminiti R, Genovesio A, Marconi B, Mayer AB, Onorati P, Ferraina S et al. (1999). Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur J Neurosci*, 11(9):3339-3345.
- Cappa SF & Vignolo LA (1982). Locked-in syndrome for 12 years with preserved intelligence. *Ann Neurol*, 11(5):545.
- Carri MT, Grignaschi G & Bendotti C (2006). Targets in ALS: designing multidrug therapies. *Trends Pharmacol Sci*, 27(5):267-273.
- Carroll WM & Mastaglia FL (1979). 'Locked-in coma' in postinfective polyneuropathy. *Arch Neurol*, 36(1):46-47.

- Caspers H, Speckmann EJ & Lehmenkühler A (1980). Electrogenesis of cortical DC potentials. *Prog Brain Res*, 54:3-15.
- Cavada C & Goldman-Rakic PS (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol*, 287(4):422-445.
- Cazzoli PA & Oppenheimer EA (1996). Home mechanical ventilation for ALS: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci*, 139:123-128.
- Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J, Henry RG, Kramer JH, Miller BL & Gorno-Tempini ML (2005). A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology*, 65:75-80.
- Chang B & Morariu MA (1979). Transient traumatic "locked-in" syndrome. *Eur Neurol*, 18(6):391-394.
- Chari G, Shaw PJ & Sahgal A (1996). Nonverbal visual attention, but not recognition memory of learning, processes are impaired in motor neurone disease. *Neuropsychologia*, 34:377-385.
- Chase TN, Moretti L & Prenskey AL (1968). Clinical and electroencephalographic manifestations of vascular lesions of the pons. *Neurology*, 18(4):357-368.
- Cherington M, Stears J & Hodges J (1976). Locked-in syndrome caused by a tumor. *Neurology*. 26(2):180-182.
- Chio A, Gauthier A, Montuschi A, Calvo A, Di Vito N, Ghiglione P & Mutani R (2004). A cross sectional study on determinants of quality of life in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(11):1597-1601.
- Christakis NA & Asch DA (1993). Biases in how physicians choose to withdraw life support. *Lancet*, 342:642-646.
- Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM & Tootell RB (1998). Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. *J Neurophysiol*, 80(5):2657-2670.
- Dalakas MC, Hatazawa J, Brooks RA & Di Chiro G (2004). Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 22(5):580-586.
- Daum I, Rockstroh B, Birbaumer N, Elbert T, Canavan A & Lutzenberger W (1993). Behavioral treatment of slow cortical potentials in intractable epilepsy: neuropsychological predictors of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56:94-97.
- David AS & Gillham RA (1986). Neuropsychological study of motor neuron disease. *Psychosomatics*, 27(6):441-445.
- Dehaene I & Martin JJ (1976)."Locked-in" syndrome. A clinico-pathological study of two cases. *Eur Neurol.*, 14(2):81-89.

- Deiber MP, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J & Hallett M (1997). Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography. *J. Neurophysiol*, 78:977-991.
- DeYoe EA, Bandettini P, Neitz J, Miller D & Winans PJ (1994). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Neurosci Methods*, 54(2):171-187.
- Desnuelle C, Dib M, Garrel C & Favier A (2001). A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of  $\alpha$ -tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2(1):9-18.
- DeLong MR (2000). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia: therapeutic implications. *Rinsho Shinkeigaku*, 40(12):1184.
- Donchin E, Spencer KM & Wijesinghe R.(2000). The mental prosthesis: assessing the speed of a P300-based brain-computer interface. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 8(2):174-179.
- Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM & Ungerleider LG (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *PNAS*, 99(2):1017-1022.
- Dworkin BR & Miller NE (1986). Failure to replicate visceral learning in the acute curarized rat preparation. *Behavioral Neuroscience*, 100:299-314.
- Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W & Birbaumer N (1980). Biofeedback of slow cortical potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 48:293-301.
- Ellis CM, Suckling J, Amaro E, Bullmore ET, Simmons A, Williams SCR & Leigh PN (2001). Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology*, 57:1571-1578.
- Evarts EV (1966). Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. *J Neurophysiol*, 29:1011-1027.
- Farwell LA & Donchin E (1988). Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 70(6):510-523.
- Feldman MH (1971). Physiological observations in a chronic case of "locked-in" syndrome. *Neurology*, 21(5):459-478.
- Ferraina S, Garasto MR, Battaglia-Mayer A, Ferraresi P, Johnson PB, Lacquaniti F & Caminiti R (1997). Visual control of hand-reaching movement: activity in parietal area 7m. *Eur J Neurosci*, 9(5):1090-1095.
- Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RSJ & Dolan RJ (1997). Neural mechanisms involved in the processing of global and local aspects of hierarchically organized visual stimuli. *Brain*, 120:1779-1791.
- Forti A, Ambrosetto G, Amore M, De Maria R, Michelucci R, Omicini E et al. (1982). Locked-in syndrome in multiple sclerosis with sparing of the ventral portion of the pons.

- Ann Neurol,12(4):393-394.
- Frank B, Haas J, Heinze HJ, Stark E & Münte TF (1997). Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. Clin Neurol Neurosurg, 99(2):79-86.
- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD & Frackowiack RSJ (1995) Spatial registration and normalization of images. Hum. Brain. Mapp, 2:165-189.
- Gabrieli JD, Stebbins GT, Singh J, Willingham DB & Goetz CG (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. Neuropsychology, 11(2):272-281.
- Gallassi R, Montagna P, Ciardulli C, Lorusso S, Massuto V & Stracciari A (1985). Cognitive impairment in motor neuron disease. Acta Neurologica Scandinavica, 71: 480-484. 
- Gallassi R, Montagna P, Morreale A, Lorusso S, Tinuper P, Daidone R et al. (1989). Neuropsychological, electroencephalogram and brain computed tomography Findings in motor neuron disease. Eur Neurol, 29:115-120.
- Ganzini L, Johnston WS & Hoffman WF (1999). Correlates of suffering in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology, 52:1434-1440.
- Ganzini L, Johnston WS, McFarland BH, Tolle SW & Lee MA (1998). Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. N Engl J Med, 339(14):967-972.
- Ghaem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A et al. (1997). Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. Neuroreport, 8:739-744.
- Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline JB, Gaymard B, Marsault C et al. (2000). Dissociable neural networks for real and imagined hand movements. Cereb Cortex, 10:1093-1104.
- Grafton ST, Fagg AH, Woods RP & Arbib MA (1996). Functional anatomy of pointing and grasping in humans. Cereb Cortex, 6:226-237.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS & Phelps ME (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. Journal of Neuroscience, 12:2542-2548.
- Graybiel AM (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol, 5(6):733-741
- Graybiel (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr Opin Neurobiol, 15:638-644.
- Grefkes C, Ritzl A, Zilles K & Fink GR (2004). Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. Neuroimage, 23:1494-1506.

- Grossman M, Anderson C, Khan A, Avants B, Elman L & McCluskey L (2008). Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 71:1396-1401.
- Gupta P & Cohen NJ (2002). Theoretical and computational analysis of skill learning, repetition priming, and procedural memory. *Psychol Rev*, 109(2):401-448.
- Haider M, Gangelberger J, Groll-Knapp E & Schmidt H (1979). Averaged cortical and subcortical potentials during stereotactic operations in humans. In Caspers H and Speckmann EJ (Eds), *Origin of Cerebral Field Potentials*. Thieme, Stuttgart, 141-150.
- Haig AJ, Katz RT & Sahgal V (1987). Mortality and complications of the locked-in syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 68(1):24-27.
- Hall JH & Karp HR (1973). Acute progressive ventral pontine disease in heroin abuse. *Neurology*, 23(1):6-7.
- Hand C, Khoris J, Salachas F, Gros-Louis F, Lopes A, Mayeux-Portas V et al. (2002). A Novel Locus for Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis, on Chromosome 18q. *The American Journal of Human Genetics*, 70(1):251-256.
- Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA & Marder E (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(2):323-339.
- Hawkes CH (1974). "Locked-in syndrome": a report of seven cases. *British Medical Journal*, 4:379-382.
- Hawkes CH & Bryan-Smyth L (1974). The electroencephalogram in the "locked-in" syndrome. *Neurology*, 24:1015-1018.
- Hawkes CH & Bryan-Smyth L (1976). Locked-in Syndrome caused by a tumor. *Neurology*, 12:1185.
- Hayashi H & Oppenheimer EA (2003). ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology*, 61:135-137.
- Heinrich H (2004). Training of slow cortical potentials in ADHD: Evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological Psychiatry*, 55:772-775.
- Hecht M, Hillemaier T, Grasel E, Tigges S, Winterholler M, Heuss D et al. (2002). Subjective experience and coping in ALS. *Amyotroph lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 3(4):225-231.
- Hinterberger T (1999). *Entwicklung und Optimierung eines Gehirn-Computer-Interfaces mit langsamen Hirnpotentialen*. Dissertation in der Fakultät für Physik an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Schwäbische Verlagsgesellschaft: ISBN 3-88466-177-9.
- Hinterberger T, Kaiser J, Kübler A, Neumann N & Birbaumer N (2001). The Thought Translation Device and its Applications to the Completely Paralyzed. In Diebner, Druckrey & Weibel: *Sciences of the Interfaces*, Genista-Verlag, Tübingen, 232-240.



- Hinterberger T, Mellinger J & Birbaumer N (2003). The Thought Translation Device: Structure of a multimodal brain-computer communication system. *Proceedings of the 1st International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*, 603-606.
- Hinterberger T, Neumann N, Pham M, Kübler A, Grether A, Hofmayer N et al. (2004a). A multimodal brain-based feedback and communication system. *Exp Brain Res*, 154(4):512-526.
- Hinterberger T, Veit R, Strehl U, Trevorrow T, Erb M, Kotchoubey B et al. (2003). Brain areas activated in fMRI during self-regulation of slow cortical potentials. *Experimental Brain Research*, 152(1):113-122.
- Hinterberger T, Veit R, Wilhelm B, Weiskopf N, Vatine JJ & Birbaumer N (2005). Neuronal mechanisms underlying control of a brain-computer interface. *European Journal of Neuroscience*, 21(11):3169-3181.
- Hinterberger T, Weiskopf N, Veit R, Wilhelm B, Betta E & Birbaumer N (2004b). An EEG-driven brain-computer interface combined with functional magnetic resonance imaging (fMRI). *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(6):971-974.
- Hogg KE, Goldstein LH & Leigh PN (1994). The psychological impact of motor neurone disease. *Psychol Med*, 625-632.
- Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A et al. (2000). Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA*, 284(13):1664-1669.
- Hugon J (1996). Riluzole and ALS therapy. *Wien Med Wochenschr*, 146(9-10):185-187.
- Hunter MD, Robinson IC & Neilson S (1993). The functional and psychological status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: some implications for rehabilitation. *Disabil Rehabil*, 15(3):119-126.
- Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Burgess RC, Comair Y, Taki W et al. (1996). Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in humans. *Epilepsia*, 37:662-674.
- Irwin D, Lippa CF & Swearer JM (2007). Cognition and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 22(4):300-312.
- Iversen I, Ghanayim N, Kübler A, Neumann N, Birbaumer N & Kaiser J (2008). A brain-computer interface tool to assess cognitive functions in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurophysiol*, 119(10):2214-2223.
- Jasper HH (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 20:371-375.
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L & Caminiti R (1996). Cortical networks for visual reaching. Physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex*; 6:102-119.

- Johnson PB, Ferraina S & Caminiti R (1993). Cortical networks for visual reaching. *Exp Brain Res*, 97:361-365.
- Jueptner M & Weiller C (1998). A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain*, 121:1437-1449.
- Kamiya J, Callaway E & Yeager CL (1969). Visual evoked responses in subjects trained to control alpha rhythms. *Psychophysiology*, 5(6):683-695.
- Karim AA, Hinterberger T, Richter J, Mellinger J, Neumann N & Flor H et al. (2006). Neural Internet: web surfing with brain potentials for the completely paralyzed. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 20(4):508-515.
- Karnath HO & Perenin MT (2005). Cortical Control of Visually Guided Reaching: Evidence from Patients with Optic Ataxia. *Cerebral Cortex* October, 15:1561-1569.
- Karp JS & Hurtig HI (1974). "Locked-in" state with bilateral midbrain infarcts. *Arch Neurol*, 30(2):176-178.
- Katz RT, Haig AJ, Clark BB & DiPaola RJ (1992). Long-term survival, prognosis, and life-care planning for 29 patients with chronic locked-in syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 73(5):403-408.
- Kawashima R, Roland PE & O'Sullivan BT (1995). Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex*, 5:111-122.
- Kennedy PR & Bakay RA (1998). Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain connection. *Neuroreport*, 9(8):1707-1711.
- Kennedy PR, Bakay RAE, Moore MM, Adams K & Goldwaithe J (2000). Direct Control of a Computer from the Human Central Nervous System. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 8(2):198-202.
- Kennedy PR, Bakay RA & Sharpe SM (1992). Behavioral correlates of action potentials recorded chronically inside the Cone Electrode. *Neuroreport*, 3(7):605-608.
- Kew JJM, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE et al. (1993). The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain*, 116(6):1399-1423.
- Kew JJM, Leigh PN, Playford ED, Passingham RE, Goldstein LH, Frackowiak RSJ & Brooks DJ (1993). Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 116:655-680.
- Khurana RK, Genur AA & Yannakakis GD (1980). Locked-in syndrome with recovery. *Annals of neurology*, 8:439-441.
- Kim SG & Uğurbil K (1997). Functional magnetic resonance imaging of the human brain. *J Neurosci Methods*, 74(2):229-243.
- Kimura M (1995). Role of basal ganglia in behavioral learning. *Neurosci Res*, 22(4):353-358.

- Konrad C, Jansen A, Henningsen H, Sommer J, Turski PA, Brooks BR & Knecht S (2006). Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Brain Research*, 172:361-369.
- Kotchoubey B, Schleichert H, Lutzenberger W & Birbaumer N (1997). A new method for self-regulation of slow cortical potentials in a timed paradigm. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 22:77-93.
- Kotchoubey B, Strehl U, Uhlmann C, Holzapfel S, König M & Birbaumer N (2001). Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia*, 42(3):406-416.
- Krakow K, Wieshmann UC, Woermann FG, Symms MR, McLean MA, Lemieux L, Allen PJ, Barker GJ, Fish DR & Duncan JS (1999) Multimodal MR imaging: functional, diffusion tensor, and chemical shift imaging in a patient with localization-related epilepsy. *Epilepsia* 40:1459-62.
- Kübler A, Kotchoubey B, Hinterberger T, Ghanayim N, Perelmouter J, Schauer M et al. (1999). The thought translation device: a neurophysiological approach to communication in total motor paralysis. *Experimental Brain Research*, 124:223-232.
- Kübler A, Kotchoubey B, Kaiser J, Wolpaw J & Birbaumer N (2001). Brain computer communication: unlocking the locked-in. *Psychological Bulletin*, 127:358-375.
- Kübler A, Neudert C, Wasner M & Borasio GD (2001). Patients' assessment of quality of life instruments: a randomised study of SIP, SF-36 and SEIQoL-DW in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 191(1-2):103-109.
- Kübler A, Neumann N, Kaiser J, Kotchoubey B, Hinterberger T & Birbaumer N (2001). Brain computer communication: self regulation of slow cortical potentials for verbal communication. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82:1533-1539.
- Kübler A, Winter S, Ludolph AC, Hautzinger M & Birbaumer N (2005). Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*, 19:182-193.
- Kuhlman WN (1978). EEG feedback training: enhancement of somatosensory cortical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 45(2):290-294.
- Kumar M & Abdel-Dayem HM (1999). Three generations of amyotrophic lateral sclerosis in a family: SPECT brain perfusion findings. *Clin Nucl Med*, 24(7):539-540.
- Kwak S & Weiss JH (2006). Calcium-permeable AMPA channels in neurodegenerative disease and ischemia. *Curr Opin Neurobiol*, 16(3):281-287.
- Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J & Luxen A, et al. (1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state. *Neuroimage*, 9:377-382.
- Lauritzen M (2001). Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21(12):1367-1383.

- Le TH, Pardo JV & Hu X (1998). 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. *J Neurophysiol*, 79(3):1535-1548.
- Leichnetz GR (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat Rec*, 263:215-236.
- Leon-Carrion J, Eeckhout PV, Dominguez-Morales MDR & Perez-Santamaria FJ (2002). The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain injury*, 16(7):571-582.
- Lim HS & Tong HI (1978). Locked-in syndrome - a report of three cases. *Singapore Medical Journal*, 19, 166-168.
- Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, Al-Chalabi A & Leigh PN (2000). Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA(A) ligand [(11)C]flumazenil. *Brain*, 123(11):2289-2296.
- Logothetis NK (2000). Can current fMRT techniques reveal the microarchitecture of cortex? *Net Neurosci*, 3:164-169.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T & Oeltermann A (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412:150-157.
- Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T et al. (1992). Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emissiotomographic study. *Acta Neurol Scand*, 85(2):81-89.
- Lulé D, Diekmann V, Kassubek J, Kurt A, Birbaumer N, Ludolph AC & Kraft E (2007). Cortical Plasticity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Motor Imagery and Function *Neurorehabil Neural Repair*.
- Lutzenberger W, Birbaumer N, Elbert T, Rockstroh B, Bippus W & Breidt R (1980). Self-regulation of slow cortical potentials in normal subjects and patients with frontal lobe lesions. *Prog Brain Res*, 54:427-340.
- Maier CM & Chan PH (2002). Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders. *Neuroscientist*, 8(4):323-334.
- Mansfield P & Maudsley AA (1977). Medical imaging by NMR. *Br J Radiol*, 50(591):188-194.
- Markand ON & Dyken ML (1976). Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. *Neurology*, 26:769-776.
- Markus E & Reber A (1992). The course of rehabilitation in patients with locked-in syndrome. *Rehabilitation*, 31(2):85-90.
- Marti-Vilalta JL & Roic-Arnall C (1977). Transitory, post-traumatic "locked-in" syndrome. *Lancet*, 2:1351-1352.

- Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V & Appel SH (1996). Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61:450-455.
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C & Luxen A et al. (1996). Functional neuroanatomy of human REM sleep and dreaming. *Nature*, 383:163-166.
- Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters J & Luxen A et al. (1997). Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci*, 17:2807-2812.
- Maquet P, Faymonville ME, Degueldre C, Delfiore G, Franck G & Luxen A, et al. (1999). Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol Psychiatry*, 45:327-333.
- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O & Houde' O et al. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, 54:287-298.
- McDonald ER, Hillel A & Wiedenfeld SA (1996). Evaluation of the psychological status of ventilatory-supported patients with ALS/MND. *Palliat Med*, 10:35-41.
- McDonald ER, Wiedenfeld S, Hillel A, Carpenter C & Walter R (1994). Survival in amyotrophic lateral sclerosis: the role of psychological factors. *Arch Neurol*, 51:17-23.
- McFarland DJ, Miner LA, Vaughan TM & Wolpaw JR (2000). Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr*, 12(3):177-186.
- Mengual E, de las Heras S, Erro E, Lanciego JL & Giménez-Amaya JM (1999). Thalamic interaction between the input and the output systems of the basal ganglia. *J Chem Neuroanat*, 16(3):187-200.
- Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P & Uğurbil K (1995). BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med*, 33(3):453-459.
- Michel F, Henaff MA & Intriligator J (1997). Posterior callosum split and left parietal lesion reveal visual deficits in the right visual field. *Cognit Neurosci Soc Abstr*, 22:1856.
- Mohammadi B, Kollwe K, Samii A, Krampfl K, Dengler R & Münte TF (2009). Decreased brain activation to tongue movements in amyotrophic lateral sclerosis with bulbar involvement but not Kennedy syndrome. *Journal of Neurology*, 256(8):1263-1269.
- Montgomery GK & Erickson LM (1987). Neuropsychological perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*, 5(1):61-81.
- Moss AH, Casey P, Stocking CB, Roos RP, Brooks BR & Siegler M (1993). Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family and physician attitudes. *Neurology*, 43:438-443.
- Murphy MJ, Brenton D, Aschenbrenner CA & van Gilder JC (1979). Locked in Syndrome caused by a solitary pontine abscess. *Journal of Neurology, Neurosurgery*

- and Psychiatry, 42:1062-1065.
- Müller S & Ludolph AC (2007). Autonomie der Patienten möglichst lang erhalten. *Der Neurologe und Psychiater*, 02/07:33-38.
- Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H & Sawamoto N et al. (1999). Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *Neuroimage*, 10:193-199.
- Nagai Y, Crittchley H, Feathersone E, Fenwick P, Trimble M & Dolan R (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. Modulation by volitional control of peripheral autonomic arousal. *Neuroimage*, 21:1232-1241.
- Newman RP & Manning EJ (1980). Hyperbaric chamber treatment for "locked-in" syndrome. *Archives of Neurology*, 23:6-7.
- Nicolelis MA & Chapin JK (2002). Controlling robots with the mind. *Sci Am*, 287(4):46-53.
- Nikolić-Kokić A, Stević Z, Blagojević D, Davidović B, Jones DR & Spasić MB (2006). Alterations in anti-oxidative defence enzymes in erythrocytes from sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS) and familial ALS patients. *Clin Chem Lab Med*, 44(5):589-593.
- Nordgren RE, Markesbery WR, Fukuda K & Reeves AG (1971). Seven Cases of cerebromedullospinal disconnection: The "locked-in" syndrome. *Neurology*, 21:1140-1148.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR & Tank DW (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci*, 87(24):9868-9872.
- Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, Sun XY & Nakazato Y (1991). New ubiquitinpositive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*, 129: 233-236.
- Olney RK, Murphy J, Forshew D, Garwood E, Miller BL & Langmore S et al. (2005). The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology*, 65:1774-1777.
- Packard MG & Knowlton BJ (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*, 25:563-593.
- Parsons LM, Fox PT, Downs JH, Glass T, Hirsch TB & Martin CC, et al. (1995). Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature*, 375: 54-58.
- Patterson JR & Grabis M (1986). Locked-in Syndrome: A review of 139 cases. *Stroke*, 17(4):758-764.
- Perelmouter J, Kotchoubey B, Kübler A, Taub E & Birbaumer N (1999). Language support program for thought-translation devices, *Automedica*, 18(1):67-84.

- Perelmouter J & Birbaumer N (2000). A binary spelling interface with random errors. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 8(2):227-232.
- Pfurtscheller G, Flotzinger D, Pregenzer M et al. (1996). EEG-based brain computer interface. Search for optimal electrode positions and frequency components. *Med Prog Technol*, 21:111-121.
- Pfurtscheller G, Neuper C, Ramoser H & Müller-Gerking J (1999). Visually guided motor imagery activates sensorimotor areas in humans. *Neurosci Lett.*, 269(3):153-156.
- Pfurtscheller G & Lopes da Silva FH (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 110:1842-1857.
- Pfurtscheller G, Neuper N, Guger C, Harkam W, Ramoser H, Schlögl A et al. (2000) Current trends in Graz brain-computer interface. *IEEE Trans Rehab Eng*, 8:216-218.
- Plum F & Posner JB (1982). *The diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia: FA Davis, 377.
- Pogacar S, Finelli PF & Lee HY (1983). Locked-in syndrome caused by a metastasis. *Indian Medical Journal*, 66:147-150.
- Porro CA, Francescato MP, Cettolo V, Diamond ME, Baraldi P, Zuiani C et al. (1996). Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 16(23):7688-7698.
- Prosiegel M & König NH (1980). Das Locked in-Syndrom. Ein kasuistischer Beitrag. *Fortschritte der Medizin*, 98(39):1487-1534.
- Rabkin JG, Wagner GJ & Bene MD (2000). Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosom Med*, 62:271-279.
- Rafałowska J & Dziewulska D (1996). White matter injury in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Folia Neuropathol*, 34(2):87-91.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA & Shulman GL (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:676-682.
- Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC & Price DD (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci*, 11:110-125.
- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A et al. (1993). Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*, 43(11):2311-2318.
- Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, McInerney S, Heckers S & Savage CR (1998). Thalamic deactivation during early implicit sequence learning: a functional MRI study. *Neuroreport*, 9(5):865-870.
- Ravden D & Polich J (1999). On P300 measurement stability: habituation, intra-trial block variation, and ultradian rhythms. *Biol Psychol*, 51(1):59-76.

- Rebert C (1978). Electrogenesis of slow cortical potential changes in the nervous system: a summary of issues. In Otto DA (Ed.), *Multidisciplinary Perspectives of Event-Related Brain Potential Research*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, 3-11.
- Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM & Schulz PE (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65:586-590.
- Robbins RA, Simmons Z, Bremer BA, Walsh SM & Fischer S (2001). Quality of life in ALS is maintained as physical function declines. *Neurology*, 56: 442-444.
- Roberts LE, Birbaumer N, Rockstroh B, Lutzenberger W & Elbert T (1989). Self-report during feedback regulation of slow cortical potentials. *Psychophysiology*, 24:397-403
- Robinson KM, Lacey SC, Grugan P, Glosser G, Grossman M & McCluskey LF (2006). Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77:668-670.
- Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N & Lutzenberger W (1989). *Slow brain potentials and behavior* (2nd ed). Baltimore,MD: Urban & Schwarzenberg.
- Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N & Lutzenberger W (1990). Biofeedback-produced hemispheric asymmetry of slow cortical potentials and its behavioral effects. *Int J Psychophysiol*, 9:151-165.
- Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N, Wolf P, Duchting-Roth A & Reker M et al. (1993). Cortical self-regulation in patients with epilepsies. *Epilepsy Res*, 14:63-72.
- Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W & Birbaumer N (1990). Biofeedback: Evaluation and therapy in children with attentional dysfunctions. In: Rothenberger A, editor. *Brain and behavior in child psychiatry*. Tübingen: Springer Verlag, 345-357.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P & Hentati A et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415):59-62.
- Rothstein JD, Kuncl R, Chaudhry V, Clawson L, Cornblath DR, Coyle JT & Drachman DB (1991). Excitatory amino acids in amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Ann Neurol*, 30(2):224-225.
- Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J, Heimbach B & Koch MA et al. (2004). Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 127:340-350.
- Sapp PC, Hosler BA, McKenna-Yasek D, Chin W, Gann A & Genise H et al.(2003). Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet*, 73(2):397-403.
- Schlottke PF (1988). Zwischen "Zappelphilipp" und "Hans Guck-in-die-Luft": Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen. *Acta Paedopsychiatrica*, 51:209-219.



- Schmahmann JD & Pandya DN (1990). Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *J Comp Neurol*, 295:299-326.
- Schneider F, Elbert T, Heimann H, Welker A, Stetter F & Mattes R et al. (1993). Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: Alcohol dependency. *Biofeedback and Self-Regulation*, 18(1):23-32.
- Schneider F, Heimann H, Mattes R, Lutzenberger W & Birbaumer N (1992). Self-Regulation of Slow Cortical Potentials in Psychiatric Patients: Depression. *Biofeedback and Self-Regulation*, 17(3):203-214.
- Schneider F, Rockstroh B, Heimann H, Lutzenberger W, Mattes R & Elbert T et al.(1992). Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: Schizophrenia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 17(4):277-292.
- Schulz P & Hellhammer D (1998). Psychologische Aspekte chronischer Krankheiten. In: Reinecker H, ed. *Lehrbuch der klinischen Psychologie-Modelle psychischer Störungen*. 3rd ed. Göttingen Bern, Hogrefe, 625-640.
- Seitz RJ & Binkofski F (2003). Modular organization of parietal lobe functions as revealed by functional activation studies. *Adv Neurol*, 93:281-292.
- Yoo SS, Lee JH, O'Leary H, Panych LP & Jolesz FA (2008). Neurofeedback fMRI-mediated learning and consolidation of regional brain activation during motor imagery. *Int J Imaging Syst Technol*, 18(1):69-78.
- Shohamy D, Myers CE, Grossman S, Sage J, Gluck MA & Poldrack RA (2004). Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain*, 127:851-859.
- Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, Haines JL, Rouleau G & Jeffers AJ et al. (1991). Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med*, 324:1381-1384.
- Simmons Z, Bremer BA, Robbins RA, Walsh SM & Fischer S (2000). Quality of life in ALS depends on other factors than strength and physical function. *Neurology*, 55(3):388-392.
- Simon O, Mangin JF, Cohen L, Le Bihan D & Dehaene S (2002). Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron*, 33:475-487.
- Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber WD & Stephani U (2000). Selfregulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 25(1):13-32.
- Skinner JE & Yingling CD (1976). Regulation of slow potential shifts in nucleus reticularis thalami by the mesencephalic reticular formation and the frontal granular cortex. *Electroenc. Clin Neurophysiol*, 40:288-296.

- Smith RG & Appel SH (1995). Molecular approaches to amyotrophic lateral sclerosis. *Annu Rev Med*, 46:133-145.
- Speckmann EJ & Elger CE (1999). Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. In Niedermeyer E and Lopes da Silva F (Eds), *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Williams and Wilkins, 15-27.
- Stamm JS & Rosen SC (1973). The locus and crucial time of implication of prefrontal cortex in the delayed response task. In Pribram K & Luria A (Eds), *Psychophysiology of the frontal Lobes*. Academic Press, New York, 139-153.
- Stanton BR, Williams VC, Leigh PN, Williams SCR, Blain CRV, Jarosz JM & Simmons A (2007). Altered cortical activation during a motor task in ALS. *Journal of Neurology*, 254(9):1260-1267.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO & Frith CD, et al. (1995). Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol*, 73:373-386.
- Steriade M (2003). Presynaptic dendrites of thalamic local-circuit neurons and sculpting inhibition during activated states. *J Physiol*, 546:1.
- Sterman MB & Friar L (1972). Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 33(1):89-95.
- Sterman MB (1977). Sensorimotor EEG operant conditioning: experimental and clinical effects. *Pavlov J Biol Sci*, 12(2):63-92.
- Strehl U, Trevorrow U, Veit R, Hinterberger T, Kotchoubey B, Erb M & Birbaumer N (2006). Deactivation of Brain Areas During Self-Regulation of Slow Cortical Potentials in Seizure Patients. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 31 (1).
- Strong MJ, Grace GM, Orange JB & Leeper HA (1996). Cognition, language, and speech in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18:291-303.
- Strong MJ, Grace GM, Orange JB, Leeper HA, Menon RS & Aere C (1999). A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, 53:1665-1670.
- Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH & Yang W (2003). Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases. *Ann Neurol*, 54(5):20-23.
- Suchan B, Yagüez L, Wunderlich G, Canavan AGM, Herzog H & Tellmann L, et al. (2002). Hemispheric dissociation of visuo-spatial processing and visual rotation. *Cogn Brain Res*, 136:533-544.
- Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D & Testa HJ (1995). Inter-relation between "classic" motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(5):541-547.

- Thach WT, Goodkin HP & Keating G (1992). The Cerebellum and the Adaptive Coordination of Movement Annual Review of Neuroscience, 15:403-442.
- Thadani VM, Rimm DL, Urquhart RN, Fisher L, Williamson PD & Enriquez R et al. (1991). „Locked-in Syndrome“ for 27 years following a viral illness: Clinical and pathologic findings. Neurology, 41:498-500.
- Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM & Radda GK (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. Biochim Biophys Acta, 714(2):265-270.
- Tedman BM, Young CA & Williams IR (1997). Assessment of depression in patients with motor neuron disease and other neurologically disabling illness. J Neurol Sci, 152:75-79.
- Tessitore A, Esposito F, Monsurrò MR, Graziano S, Panza D & Russo A et al. (2006). Subcortical motor plasticity in patients with sporadic ALS: An fMRI study. Brain Research Bulletin, 69(5):489-494.
- Tobler PN, O’Doherty JP, Dolan RJ & Schultz W. Human neural learning depends on reward prediction errors in the blocking paradigm. J Neurophysiol (in press).
- Toga AW & Mazziotta JC (1996). Brain Mapping. The methods. Academic Press, San Diego.
- Trial M, Nelson ND, Van JN, Appel SH & Lai EC (2003). A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. J Neurol Sci, 209(1-2):79-85.
- Tricomi E, Delgado MR, McCandliss BD, McClelland JL & Fiez JA (2006). Performance Feedback Drives Caudate Activation in a Phonological Learning Task. Journal of Cognitive Neuroscience, 18(6):1029-1043.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O & Delcroix N et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single subject brain. NeuroImage, 15:273-289.
- Van Den Bosch L, Van Damme P, Bogaert E & Robberech W (2006). The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1762(11-12):1068-1082.
- Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC & Winter AL (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature, 203:380-384.
- Watanabe Y, Kuno N, Kono Y, Nanba E, Ohama E, Nakashima K & Takahashi K (1997). Absence of the mutant SOD1 in familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) with two base pair deletion in the SOD1 gene. Acta Neurol Scand, 95(3):167-172.
- Weiskopf N, Scharnowski F, Veit R, Goebel R, Birbaumer N & Mathiak K (2004). Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). Journal of Physiology-Paris, 98(4-6):357-373.

- Weiskopf N, Mathiak K, Bock SW, Scharnowski F, Veit R & Grodd W et al. (2004). Principles of a Brain-Computer Interface (BCI) Based on Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(6):966-970.
- Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M & Chapin JK et al. (2000). Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature*, 408(6810):361-365.
- Wilhelm B, Jordan M & Birbaumer N (2006). Communication in locked-in syndrome: Effects of imagery on salivary pH. *Neurology*, 67(3):534-535.
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB & Caminiti R (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*, 20:25-42.
- Wolpaw JR, McFarland DJ, Neat GW & Forneris CA (1991). An EEG-based brain-computer interface for cursor control. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78(3):252-259.
- Wolpaw JR & McFarland DJ (1994). Multichannel EEG-based Brain-Computer Communication. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(6), 444-449.
- Wolpaw JR, McFarland D & Vaughan T (2000). Brain-computer interfaces research at the Wadsworth Center. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 8:222-226.
- Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G & Vaughan TM (2002). Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*, 113 (6):767-791.
- Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ & Evans AC (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*, 4:58-73.
- Yamauchi H, Fukuyama H, Ouchi Y, Nagahama Y, Kimura J, Asato R & Konishi J (1995). Corpus callosum atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 134(1-2):189-196.
- Yeterian EH & Pandya DN (1985). Corticothalamic connections of the posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 237: 408-426.
- Yeterian EH & Pandya DN (1988). Corticothalamic connections of the paralimbic regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 269:130-146.
- Yeterian EH & Pandya DN (1993). Striatal connections of the parietal association cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 332:175-197.
- Xu XH, Li SW, Tan MX & Zang X (1981). Locked-in syndrome (pontopseudocoma): report of 3 clinical and pathologic cases. *Chinese Medical Journal*, 94:821-826.

## VI. DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation wurde am Institut für Medizinische Psychologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Niels Birbaumer der Universität Tübingen angefertigt. An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützten:

- bei Herrn Prof. Dr. Niels Birbaumer und Prof. Dr. Martin Hautzinger für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit,

- bei allen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Psychologie, insbesondere bei:

Slavica von Hartlieb, für die gemeinsame Datenerhebung,

Dr. Ralf Veith für die Unterstützung bei der Bearbeitung der fMRT-Daten,

Dr. Thilo Hinterberger für die Hilfe bei der Bearbeitung der EEG-Daten,

Dr. Jürgen Mellinger für die zahlreichen Hinweise und Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Patienten und ihren Familienangehörigen bedanken, die durch ihr großes Engagement diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützt und mir die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gegeben haben.