

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Klaus V. Toyka

**Die funktionelle Beteiligung verschiedener Hirnregionen in
einer das
Körperselbstgefühl täuschenden Illusion: Eine Läsionsstudie.**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Catharina Luise Groß

aus Hannover

Würzburg, April 2010

Referent: Prof. Dr. Joseph Claßen

Koreferent: Prof. Dr. Karlheinz Reiners

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.08.2010

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen geliebten Eltern

Trenne dich nicht von deinen Illusionen. Wenn sie verschwunden sind, wirst du weiter existieren, aber aufgehört haben zu leben.
(Mark Twain)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Über das Körper selbstgefühl	1
1.2 Störungen des Körper selbstgefühles	3
1.2.1 Asomatognosie	4
1.2.2 Neglect, Anosognosie, Extinktion und Alien-limb-Phänomen	4
1.3 Illusionen und das Phantomphänomen	7
1.4 Die Geschichte der Puppenhandillusion	9
1.5 Läsionsstudien in den Neurowissenschaften	12
1.6 Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM).....	17
1.7 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	17
1.8 Ziel der Arbeit.....	18
2. Probanden, Patienten, Material und Methoden.....	19
2.1 Probanden	19
2.2 Patienten	20
2.3 Materialien.....	21
2.3.1 Puppenhandversuch	21
2.3.2 Fragebögen	21
2.4 Geräte und Programme	24
2.4.1 Magnetresonanztomographie.....	24
2.4.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation.....	24
2.4.3 Software	25
2.4.4 Excel und Angaben zur Statistik.....	25
2.5 Methoden	25
2.5.1 Versuchsbeschreibung Puppenhandversuch (PHI).....	25
2.5.2 Versuchsablauf des rTMS-Versuches.....	27
2.5.3 Auswertung der MR-Daten und Läsionsanalysen mit FSL und MRicro	28
2.5.4 VLSM	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Kontrollgruppe.....	30
3.2 Ergebnisse der rTMS-Untersuchung	32
3.3 Patienten	34
3.3.1 Beobachtungen bei der Durchführung des Puppenhandversuches	34
3.3.2 Klinische Daten und Ergebnisse des PHI-Versuches	35
3.3.3 Ergebnisse des Fragebogens zum Körper selbstgefühl (KSG).....	36
3.3.4 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Patientengruppe	38

3.3.5 Ergebnisse der Additionsmaske und Subtraktionsanalysen	40
3.3.6 Ergebnisse der VLSM-Analyse	42
4. Diskussion.....	44
4.1 Die Kontrollgruppe	44
4.1.1 Die Vergleichbarkeit von Daten der Kontrollgruppe mit Daten der Patientengruppe	44
4.1.2 Über die Induzierbarkeit der Puppenhandillusion bei gesunden Menschen..	45
4.2 Die rTMS-Untersuchung	46
4.3 Die Patientengruppe	47
4.3.1 Datenerhebung und Nebenbefunde	47
4.3.2 Über die Ergebnisse des Puppenhandversuches bei Schlaganfallpatienten ..	48
4.3.3 Ergebnisse der MRT- und VLSM-Analysen	48
4.3.4 Die PHI und Somatognosie- zwei voneinander unabhängige Phänomene? ..	51
4.3.5 Über die Rolle der Inselrinde bei Entstehung und Störungen des Körperselbstgefühles	53
4.3.6 Die Puppenhandillusionsstörung- ein Diskonnektionssyndrom?	55
4.4 Anmerkungen zur Methodik	56
4.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe- Beeinflussung der Ergebnisse?	56
4.4.2 Über die Vorteile eines multimodalen Untersuchungsansatzes	58
4.5 Fazit und Ausblick	59
5. Zusammenfassung	60
6. Literaturverzeichnis	62
7. Anhang.....	70
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	70
7.2 Fragebögen	71
7.2.1 Puppenhandillusionsfragebogen	71
7.2.2 Händigkeitsfragebogen nach Oldfield	73
7.2.3 Fragen zum Körperselbstgefühl Schlaganfallpatienten	74
7.2.4 PHI-Fragebogen rTMS-Probanden.....	77
7.3 Tabelle 4: Klinische Daten der Schlaganfallpatienten.....	80
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Über das Körper selbstgefühl

Wie erkennen wir uns selbst? Wie kommt es, dass wir, sobald wir unsere eigenen Hände betrachten oder berühren, wissen, dass sie zu uns gehören?

Die Erfahrung des Körpers als ein Teil des Selbst stellt einen selten beachteten und doch elementaren Bestandteil unserer Selbstwahrnehmung dar, ohne den wir in der alltäglichen Interaktion mit der Umwelt vollkommen hilflos wären. Wir sehen es als selbstverständlich an, dass wir uns jederzeit über die Position und die Bewegungen der eigenen Extremitäten bewusst sind, ohne dabei zu hinterfragen, welche komplexe neurologische und psychologische Mechanismen dies gewährleisten.

Klinische Relevanz erlangt das Körper selbstgefühl und seine Störung z.B. im Rahmen eines Schlaganfalles als Neglect, Asomatognosie oder Anosognosie für eine Hemiplegie.

Sir Henry Head beschrieb bereits 1911 mit dem Begriff „body schema“ eine innere, unbewusst und passiv aktualisierte Repräsentation der Haltung und räumlichen Ausdehnung des Körpers, durch die sensible Signale von der Körperoberfläche mit propriozeptiven Informationen der Gelenke integriert werden. Unter dieser Hypothese wurden dem Körperschema z.B. die Fähigkeiten zugeschrieben, einen Löffel benutzen zu können ohne dabei auf den Teller zu blicken, einzuschätzen, ob ein bestimmter Gegenstand in Reichweite ist oder ob eine Dame mit ihrem Federhut unter einer Tür hindurchpasst. Nach der Vorstellung von Head wird jeder Gegenstand, der an der bewussten Bewegung unseres Körpers teilnimmt, zu einem Teil dieses Schemas (Head und Holmes 1911).

Die Vielfalt der in der Literatur anzutreffenden Be- und Umschreibungen für das „Körper selbstgefühl“ verdeutlicht, wie schwer es ist, diesen Teil unserer Wahrnehmung zu begreifen und zu fassen. Es wird in diesem Kontext nach wie vor vom Körperschema, body scheme (Haggard und Wolpert 2005), vom Körperbild, body image (Armel und Ramachandran 2003), Körperbewusstsein, corporeal self-awareness, körperlichem Selbst, bodily self, Körperrepräsentation, body representation (Haggard et al., 2003) und vom Körper selbstgefühl, body ownership (Ehrsson et al., 2004; Botvinick 2004) gesprochen.

In einem Review von Haggard und Wolpert (2005) über Störungen des Körperschemas werden die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse über das Körperschema wie folgt zusammengefasst:

Das Körperschema ist räumlich kodiert und integriert taktile Informationen von der Körperoberfläche mit propriozeptiven Informationen über die Lage der Extremitäten im Raum (Head und Holmes 1911).

Es kann taktile Reize von der Körperoberfläche als aus dem externen Raum kommend identifizieren. Verschiedene Körperteile werden im Gehirn durch eigene neuronale Module vertreten, deren Netzwerk wiederum alle Körperhaltungen repräsentiert.

Während einer Bewegung wird der Status des Körperschemas automatisch aktualisiert. Weiterhin kann sich das Körperschema an veränderte Körperdimensionen anpassen und neue Objekte, wie z.B. Werkzeuge, in die Körperrepräsentation aufnehmen.

Es arbeitet supramodal, also mit verschiedenen Formen sensorischer Information, ist in sich kohärent und löst damit intersensorische Diskrepanzen selbständig auf.

Es ist interpersonal, also in der Lage, sowohl den eigenen, als auch den Körper anderer zu repräsentieren (Übersicht bei Haggard und Wolpert 2005).

Konsens herrscht darüber, dass das Körper selbstgefühl durch ein Zusammenwirken verschiedener Wahrnehmungsarten zustande kommt, nämlich vor allen Dingen durch das Sehen, die taktile Information und die Propriozeption. Einige Autoren zählen auch noch den Gleichgewichtssinn, kinästhetische Informationen über die Gelenksstellung (Maravita et al., 2003), das Erkennen eigener Bewegungen (Bos und Jeannerod 2002) und das Hören (Ramachandran 1998) hinzu.

Die multisensorische Entstehung des Körper selbstgefühles konnte durch zahlreiche Untersuchungen in der Elektrophysiologie, Psychologie und Neuropsychologie belegt werden (Maravita et al., 2003; Botvinick und Cohen 1998; Critchley 1979, Lackner 1988).

Noch ist wenig darüber bekannt, wo und wie im Gehirn die verschiedenen sensorischen Informationen zu einem Körper selbstgefühl zusammengefügt werden.

Als erste Station der Integration visueller und propriozeptiver Informationen zur Kontrolle der Extremitätenposition wurde in einer Einzelneuronenstudie mit Affen die parietale Area 5 beschrieben (Graziano et al., 2000).

Eine häufig gestellte Frage ist, welche der drei für die Entstehung des Körper selbstgefühls hauptverantwortlichen Modalitäten optische, taktile und propriozeptive Wahr-

nehmung bei sich widersprechenden Informationen ausschlaggebend für die resultierende Wahrnehmung ist.

Viele experimentelle Studien gehen von einer Dominanz der visuellen Information aus (Harris 1965; Botvinick und Cohen 1998; Farné et al., 2000). So wird z.B. bei optischer Verzerrung der gesehenen Extremitätenposition die Propriozeption rekali­briert, um die Inkongruenz zur visuellen Information aufzulösen: Wir fühlen unsere Hände dort, wo wir sie sehen (Harris 1965).

Andernorts wird die Rolle aktiver Bewegungen des Körperteils betont, welche dann zur einfacheren Erkennung und vollständigen Selbstwahrnehmung führen (Bos und Jeannerod 2002; Tsakiris et al., 2006).

Andererseits kommt der taktilen Wahrnehmung insofern eine besondere Rolle in der Körperrepräsentation zu, als sie über die Haut die Grenze zwischen Körper und Umgebung definiert. Diesbezüglich wird z.B. vermutet, dass höhere kortikale Regionen die taktilen Wahrnehmung modulieren, wodurch das Gehirn ein Körpergefühl eher aktiv konstruiert, als es lediglich aus der Peripherie von den einzelnen Sinnesorganen und -rezeptoren zu empfangen (Haggard et al., 2003).

Ein ähnliches Verständnis vom Körperbild wird vertreten, wenn das Körperbild als ein transitorisches internes Konstrukt beschrieben wird, welches sehr leicht und tief greifend auf dem Boden von Stimuluskontingenzen und vom Gehirn erstellten statistischen Korrelationen modifiziert werden kann (Armel und Ramachandran 2003).

Insgesamt verdeutlichen die hier dargestellten Ansichten und Erkenntnisse zum Körper­selbstgefühl, dass nach wie vor viele grundsätzliche Fragen unzureichend beantwortet sind und es noch große Wissenslücken gibt, die es wegen der klinischen Relevanz von Störungen des Körper­selbst­ge­fühles wert sind, weiter aufgefüllt zu werden.

1.2 Störungen des Körper­selbst­ge­fühles

Es gibt eine Reihe von Störungen des Körper­selbst­ge­fühles, die bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, vor allen Dingen nach einer ischämischen oder traumatischen Hirnschädigung auftreten können. Die klinische Präsentation und die vermuteten zugrunde liegenden neurologischen Mechanismen werden im Folgenden kurz vorgestellt.

1.2.1 Asomatognosie

Ein von Asomatognosie betroffener Mensch ist nicht in der Lage, einen oder mehrere seiner Körperteile als zu sich gehörig zu erkennen (Loring 1999). Er hat das Gefühl, dass Teile seines Körpers fehlen oder aus dem Körperbewusstsein verschwunden sind (Critchley 1953) und empfindet eine ganze Körperhälfte oder nur einen Teil davon als sonderbar, verformt oder auch als vollständig entfremdet.

Bisher wurden vor allem Läsionen im rechten posterioren parietalen Kortex für Asomatognosie verantwortlich gemacht (Critchley 1953; Feinberg et al., 2000; Paysant et al., 2004). In einem Fallbericht führten allerdings Läsionen im prämotorischen- und motorischen Kortex zu einer linksseitigen Asomatognosie (Arzy et al., 2006).

In früheren elektrophysiologischen Untersuchungen (Graziano 1999) und funktionellen MRT-Studien (Ehrsson et al., 2004), in denen lokal begrenzte zerebrale Stoffwechselfvorgänge sichtbar gemacht werden, konnte eine Beteiligung sowohl des posterior parietalen als auch des prämotorischen Kortex bei der Kodierung von Körperteilen gefunden werden. Deshalb wird geschlossen, dass beide Regionen an der Entstehung einer Asomatognosie beteiligt sind, indem im prämotorischen Kortex visuelle und somatosensorische Informationen auf bimodale Zellen konvergieren (Arzy et al., 2006).

In einer Studie, in der nach Anosognosie (siehe 1.2.2) und Asomatognosie während Barbituratinaktivierung einer Hemisphäre gesucht wurde, konnte gezeigt werden, dass beide Phänomene bei der Inaktivierung der nicht sprachdominanten Hemisphäre auftraten. Beide Erlebnisse wurden von den meisten Patienten gleichzeitig empfunden, allerdings waren sie auch unabhängig und klar voneinander abgrenzbar nachzuweisen. Diese Abgrenzbarkeit legt nahe, dass verschiedene neuronale Schaltkreise an der Entstehung dieser Phänomene beteiligt sind (Meador et al., 2000). Es wird vermutet, dass es bei Asomatognosie wegen eines intermodalen Widerspruchs zwischen den verschiedenen sensorischen Informationen zu einem Überwiegen der taktilen und propriozeptiven Informationen gegenüber den visuellen kommt und dadurch ein gestörtes Körperbild entsteht (Paysant et al., 2004).

1.2.2 Neglect, Anosognosie, Extinktion und Alien-limb-Phänomen

Neglect ist die Bezeichnung für eine halbseitige Vernachlässigung des eigenen Körpers oder der Umgebung bezüglich einer oder mehrerer Sinnesqualitäten (Pschyrembel

2002). Es gibt einen sensomotorischen, visuellen, akustischen, räumlichen, sogar einen olfaktorischen Neglect.

Beim räumlichen Neglect schenken die Patienten dem Raum kontralateral zur Hirnläsion keine Beachtung und reagieren nicht auf Stimuli oder Personen auf dieser Seite, ohne dass hierfür Lähmungen, Hör-, Gefühls- oder Gesichtsfeldstörungen eine hinreichende Erklärung bieten können. Man geht davon aus, dass die zugrunde liegende Funktionsstörung in der rechten Hemisphäre angesiedelt ist (Mesulam 1999).

Als ursächlich für den Neglect werden Störungen der Aufmerksamkeit, Störungen der mentalen Repräsentation des Raumes und des eigenen Körpers sowie die Störung neuronaler Raumkoordinatensysteme diskutiert (Karnath und Thier 2005).

Der Begriff Anosognosie wurde 1914 von Babinski geprägt, um das fehlende Bewusstsein für oder das Nichterkennen einer Hemiplegie zu beschreiben. Heute wird er allgemeiner gefasst, nämlich zur Beschreibung der Unfähigkeit, eine eigene Erkrankung bzw. Funktionsausfälle zu erkennen (Pschyrembel 2002).

Patienten mit Anosognosie für eine Hemiplegie sind überzeugt von der normalen Funktion des plegischen Körperteils, auch wenn sie ihn nach Aufforderung nicht bewegen können (Karnath et al., 2005). Ungefähr 10 bis 18% der Patienten, die nach einem Schlaganfall eine Hemiplegie erlitten, weisen eine Anosognosie für ihre Symptomatik auf (Baier und Karnath 2005). Etliche Studien fanden ein gehäuftes Auftreten einer Anosognosie bei rechts- im Vergleich zu linkshemisphärischen sowohl kortikalen als auch subkortikalen Läsionen. Man fand heraus, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von Anosognosie am höchsten ist, wenn die Läsion parietale und frontale Strukturen kombiniert betrifft. Dies wird auf einen kortiko-subkortikalen Schaltkreis, der das Bewusstsein für Bewegungen gewährleistet, zurückgeführt (Übersicht bei Pia et al., 2004). Die Hypothese, dass Anosognosie ein rein psychologisch motivierter Verdrängungsprozess sei, kann weder die assoziierte hemisphärische Asymmetrie, noch die Tatsache erklären, dass Patienten bei bestehender Anosognosie für eine Hemiplegie einen ebenso beeinträchtigenden anderen Funktionsausfall, z.B. eine Aphasie, durchaus wahrnehmen. Auch die Annahmen, dass fehlerhafte sensorische Rückmeldungen vom betroffenen Körperteil, ein räumlicher Neglect oder eine Asomatognosie alleinige Ursache für eine

Anosognosie sind, können das Phänomen nur bei einem Teil der Patienten erklären (Übersicht in Heilman et al., 1998).

Im Rahmen der so genannten Vorwärtstheorie der Anosognosie wird angenommen, dass das Empfinden einer Hemiplegie davon abhängig ist, dass der Patient eine Bewegung intendiert, diese erwartet und dann das Ausbleiben der Bewegung bewusst wahrnimmt. Diesem Modell zufolge wird eine Hemiplegie also durch die Diskrepanz zwischen der Erwartung und der Wahrnehmung einer Bewegung empfunden. Wenn ein Patient allerdings gar nicht erst eine motorische Aktivierung beabsichtigt, kann eine ausbleibende Bewegung nicht detektiert werden, es ergibt sich keine Diskrepanz zwischen der Erwartung und der Wahrnehmung, es besteht eine Anosognosie (Heilman et al., 1998).

In einer MRT-Läsionsstudie wurde der posteriore Teil der rechtsseitigen Insel als wichtige anatomische Struktur im Zusammenhang mit Anosognosie für Hemiplegie ausgemacht (Karnath et al., 2005).

Die Extinktion ist ein klinisches Zeichen, bei dem der betroffene Patient zwar in der Lage ist, einen einzelnen Stimulus an der ipsi- oder kontraläsionalen Körperseite zu bemerken, jedoch einen Stimulus an der erkrankten kontraläsionalen Körperseite nicht mehr wahrnimmt, sobald gleichzeitig ein konkurrierender Stimulus an der ipsiläsionalen Seite geboten wird (Farné et al., 2000). Die Stimuli können visueller, sensibler, akustischer oder olfaktorischer Natur sein. Eine anerkannte Interpretation sieht die Extinktion als ein Resultat aus unausgewogenem Wettbewerb simultaner Stimuli um Zugang in begrenzte Aufmerksamkeitskapazitäten (Ward et al., 1994).

Das Alien-limb-Phänomen ist ein relativ seltenes, dafür umso bizarreres Symptom, das nach Schlaganfall, Callosotomie, bei Kortikobasaler Degeneration und im Rahmen einer Epilepsie auftreten kann. Hierbei wird die ungewollte, autonome Aktivität der betroffenen Extremität als von einer externen Kraft kontrolliert wahrgenommen. Häufig beziehen sich die Patienten in der dritten Person auf diese Extremität, zeigen Erstaunen und Frustration über deren Eigenleben. Teilweise kann die Autonomie z.B. einer Hand so weit gehen, dass sie nach Objekten greift und diese nicht mehr loslässt oder gar den Patienten schlägt und verletzt (Biran und Chatterjee 2004).

1.3 Illusionen und das Phantomphänomen

Eine Illusion findet statt, wenn etwas anders wahrgenommen wird, als es ist. Kennzeichnend für die Illusion ist, dass sie sich, auch wenn sie als solche erkannt wird, nicht beheben lässt (Pechtl 1999).

Für optische Illusionen gibt es unzählige Beispiele: aus der Kunst mit Leonardo da Vincis berühmter Mona Lisa, die den Betrachter, während er an ihr vorbei schreitet, nicht aus den Augen lässt. Geometrische Illusionen, bei denen gerade Linien krumm verzogen erscheinen (siehe Abbildung 1), räumliche Illusionen, die auch heute noch von Bühnenbildnern oder Architekten angewandt werden, um den Eindruck räumlicher Tiefe zu erzeugen. Das tägliche Handwerk von Zauberkünstlern besteht in der Erzeugung optischer Illusionen, Bauchredner wären arbeitslos, würden die Zuschauer nicht auf ihre optisch- akustischen Tricks hereinfliegen.

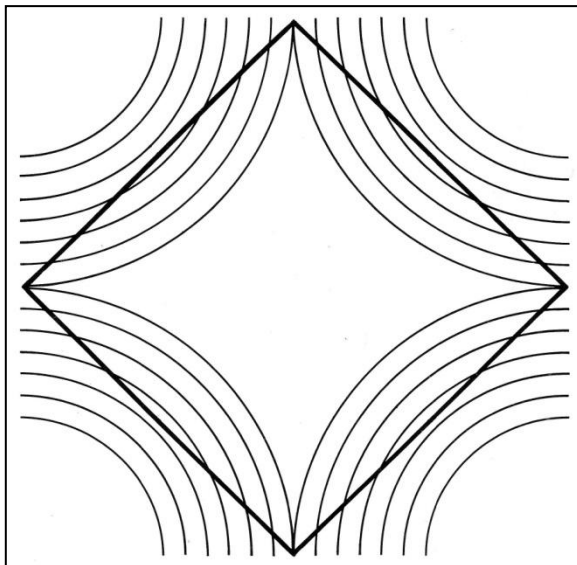


Abb. 1: Beispiel für eine geometrische Illusion
(aus: Schober und Rentschler, 1972, Seite 33)

Letztlich beruht ein nicht unwesentlicher Teil der optischen Wahrnehmung unserer Umwelt auf „Spekulationen“ des Gehirns. Ein Beispiel hierfür ist die Kompensation des blinden Flecks in der Retina, dessen Informationslücke bei monokularem Sehen durch „Vermutungen“ und Wahrscheinlichkeitsannahmen vom Gehirn mit dem am meisten plausibel erscheinenden Inhalt ausgefüllt wird. So können z.B. bei monokularem Sehen durch den blinden Fleck kleine Gegenstände im Raum „verschwinden“, da das Gehirn diese blinde Stelle fälschlicherweise durch die den Gegenstand umgebende homogene Oberfläche ersetzt.

Diese und ähnliche Beobachtungen illustrieren, dass unser Gehirn zwar primär Informationen aus der Umwelt aufnimmt, dass es aber darüber hinaus Eindrücke selbst „produziert“. Ramachandran behauptet sogar, dass das persönliche Erleben in seiner Vielfalt weitgehend eine Illusion sei – in Wirklichkeit „sehen“ wir relativ wenig und verlassen uns oftmals auf „Annahmen“ unseres Denkkorgans (Ramachandran und Rogers-Ramachandran 2006).

Illusionen können auch andere Sinne als das Sehen betreffen, z.B. den Geschmacks-, Geruchs- oder Berührungssinn. So wurde gezeigt, dass bei partieller Schädigung der Geschmacksrezeptoren der Zunge trotzdem ein illusionärer Geschmack durch taktile Stimulation provoziert werden kann (Todrank und Bartoshuk 1991). Der Zusammenhang zwischen Farbwahrnehmung und Bestimmung von Gerüchen wurde in einem Experiment mit Weintestern offensichtlich, die einen rot gefärbten Weißwein einhellig als Rotwein identifizierten und bei ihrem Urteil offensichtlich die olfaktorische zugunsten der visuellen Information vernachlässigten (Morrot 2001). Bei künstlich erzeugten Vibrationen an den Sehnen des Bizeps- oder Trizepsmuskels und gleichzeitigem Halten des Zeigefingers der gleichen Seite entsteht die Illusion, dass der Finger schrumpfe oder sich verlängere (de Vignemont et al., 2005).

Die Welt ist voller Illusionen - sie faszinieren uns, sie decken die Grenzen und die Fehlbarkeit unserer Sinnesorgane auf und sie bieten der Wissenschaft die Chance, mit ihrer Hilfe mehr über die Verarbeitungsmechanismen des Gehirnes zu erfahren.

Im Gegensatz zum Thema der absichtlich induzierten Illusionen gibt es eine Form der illusionären Wahrnehmung, die keineswegs angenehm ist, sondern vielmehr Krankheitswert für die betroffenen Menschen besitzt.

Von Illusionen abgrenzbar sind Phantomphänomene, bei denen ein Perzept ohne ein Basissubstrat entsteht, dessen Verfremdung die Grundlage der Illusion darstellt. Beim Phantomphänomen erleben Patienten, denen eine Extremität amputiert wurde, diese trotzdem als noch vorhanden (Ramachandran und Hirstein 1998). Der betroffene Körperteil wird häufig als verkürzt, verformt oder in einer verzerrten, schmerzhaften Position liegend empfunden.

Man geht davon aus, dass das Phantomphänomen primär zentralen Ursprungs ist. Eine Theorie für die Entstehung von Phantomempfindungen ist, dass die kortikale Region,

die früher die Informationen vom amputierten Körperteil erhielt, weiterhin aktiv ist und dass das Gehirn diese Aktivität als immer noch vom verlorenen Körperteil kommend interpretiert (Ramachandran et al., 1992; Berlucchi und Aglioti 1997).

1.4 Die Geschichte der Puppenhandillusion

Beim Versuch mit der Puppenhandillusion (PHI) entsteht bei dem Probanden innerhalb kurzer Zeit der Eindruck, eine vor ihm liegende Puppenhand sei die eigene, sie gehöre zu ihm.

Diese Illusion entsteht, wenn die eigene, in einem Kasten liegende und für den Probanden verdeckte Hand und eine für den Probanden sichtbare, direkt über der eigenen Hand platzierte, in gleicher Haltung gelagerte, lebensgroße Puppenhand zeit- und ortssynchron an den Fingern mit Pinseln berührt und bestrichen werden.

Dieser Versuchsaufbau wurde 1998 von Botvinick und Cohen vorgestellt und angewandt, um Erkenntnisse über die Basis der körperlichen Selbstidentifikation zu gewinnen.

Aus ihren Ergebnissen schlossen Botvinick und Cohen, dass die Illusionsentstehung auf einer Verzerrung der Propriozeption zugunsten des visuellen Eindruckes basiert und dass im Falle einer Inkongruenz zwischen den beiden Wahrnehmungsmodalitäten eine Selbstattribution durch intermodale Anpassung zustande kommt (Botvinick und Cohen 1998).

Die Puppenhandillusion wurde seither in vielen verschiedenen Varianten für die Erforschung des Körperselbstgefühles herangezogen, einige Ergebnisse sollen im Folgenden vorgestellt werden.

Bei der Illusionsentstehung kommt der Position der Puppenhand eine entscheidende Rolle zu. Nur wenn die Puppenhand in glaubhafter, realistischer Ausrichtung zum eigenen Körper positioniert wird, wenn also der Lagesinn nicht vollkommen dem Gesehenen widerspricht, lässt sich eine Illusion verlässlich erzeugen (Graziano 1999; Pavani et al., 2000; Farné et al., 2000).

Im Puppenhandversuch mit einem an einer Hypästhesie der Hände leidenden Patienten konnte ein simultan mit dem taktilen Reiz gegebener visueller Stimulus in der Nähe der geschädigten Hand die eingeschränkte taktile Wahrnehmung dramatisch verbessern. Dieser Effekt entstand am ausgeprägtesten dann, wenn sowohl die visuelle als auch die

taktile Stimulation als von der eigenen Hand kommend empfunden wurde- also im Moment der bestehenden Puppenhandillusion. Es wird geschlussfolgert, dass die taktile Wahrnehmung durch höhergradige visuelle Informationen moduliert wird (Rorden et al., 1999).

In einer Einzelneuronenstudie fand man Zellen im prämotorischen Kortex von Affen, die sowohl auf die gefühlte Armposition bei verdecktem Arm als auch auf die gesehene Position einer Puppenhand mit erhöhter Entladungsrate reagieren. Hieraus wurde geschlossen, dass die Armposition im prämotorischen Kortex durch die Konvergenz von visuellen und propriozeptiven Informationen auf dasselbe Neuron repräsentiert wird (Graziano 1999).

In einer daran anschließenden Veröffentlichung wurde postuliert, dass bei der Positionskodierung eines gesehenen echten oder künstlichen Armes die erste Integrationsstation der visuellen und somatosensorischen Informationen eine bimodale Neuronengruppe in der parietalen Area 5 des Affenhirns sei (Graziano et al., 2000).

Versuche mit an taktiler Extinktion leidenden Patienten zeigten, dass intersensorische Integration auch im Raum um eine Puppenhand herum auftreten kann. So kam es bei synchroner visueller Stimulation einer ipsiläsionalen Puppenhand und taktile Stimulation der kontraläsionalen, verdeckten eigenen Hand zu einer ausgeprägten kreuzmodalen Extinktion, wie im gleichen Versuch mit ipsiläsional eigener Hand auch. Aus diesen Ergebnissen wird geschlossen, dass das visuelle und taktile integrierende System die räumliche Position der Hand vor allem durch visuelle Informationen festlegt und die Propriozeption bei Inkongruenz dominiert wird. Erst wenn die visuelle und propriozeptive Wahrnehmung der Handposition extrem diskrepante Informationen liefert, wird die Rolle der Propriozeption aufgewertet. Dann wird der Integrationsprozess verhindert und es tritt keine kreuzmodale Extinktion mehr auf (Farné et al., 2000).

Die Illusion ist wenig empfindlich für visuelle Diskrepanzen zwischen der eigenen Hand und dem als Puppenhand präsentierten Objekt. So erlebten Probanden sogar eine Illusion, wenn statt einer realistischen Puppenhand der blanke Tisch, ein Schuh oder aber eine unnatürlich weit entfernt liegende Puppenhand bepinselt wurden (Ramachandran und Hirstein 1998).

Um zu quantifizieren, inwieweit diese Gegenstände tatsächlich in das Körperbild einbezogen wurden und die Probanden nicht nur metaphorisch von „wie wenn es die eigene

Hand wäre“ sprachen, wurde die Hautleitfähigkeit als physiologisches Maß für psychologische und autonome Erregung gemessen. Es wurde der Probandenfinger lediglich leicht angehoben, der Puppenhandfinger jedoch in eine schmerzhaft anmutende Position gebracht. Man fand hierbei eine signifikant erhöhte Hautleitfähigkeit, was darauf hinweist, dass die Puppenhand in das eigene Körperbild aufgenommen wurde.

Im Gegensatz zum relativ geringen Präzisionsanspruch des visuellen Systems haben die Synchronizität von gespürter und gesehener Berührung sowie die Kongruenz von gesehener Struktur der Pinselborste und empfundener Berührung einen erheblichen Einfluss auf die Lebhaftigkeit der Illusion. Außerdem berichteten Probanden, dass die Illusion umso intensiver erlebt wurde, je unvorhersehbarer und zufälliger die synchronen Berührungen auftraten (Armel und Ramachandran 2003).

Anders als Botvinick und Cohen vermuten Armel und Ramachandran, dass der Illusion das Prinzip der so genannten Bayesschen Logik unterliege. Das heißt, dass das Gehirn, sobald zwei Wahrnehmungen verschiedener sensorischer Modalitäten zeitlich zusammentreffen, aus statistischen Erwägungen schließt, dass dies kein Zufall sein kann. So werden intersensorische Korrelationen hergestellt und ggf. widersprüchliche Wahrnehmungen in Einklang gebracht. Auf diese Weise kann das Körperbild durch Korrelationen verschiedener sensorischer Informationen aus der Umwelt erheblich beeinflusst und verändert werden. Armel und Ramachandran betonen insbesondere die Bedeutung der synchronen Pinselstimulation, während Botvinick und Cohen die Dominanz des Sehens über die Propriozeption hervorheben (Armel und Ramachandran 2003, Botvinick und Cohen 1998).

Als Ausgangspunkt für eine Fragestellung der vorliegenden Arbeit nahmen wir die Ergebnisse der fMRT-Studie von Ehrsson et al., 2004. In dieser wurde an gesunden Probanden gezeigt, dass die Illusion mit Aktivität in bilateral prämotorischen, kontralateral parietalen und zerebellaren Regionen einhergeht und vor allem Aktivität im prämotorischen Kortex das Zugehörigkeitsgefühl zur Puppenhand widerspiegelt. Die Aktivität im prämotorischen Kortex korrelierte mit der von den Probanden angegebenen Illusionsintensität.

Als Grundlage der Puppenhandillusion werden hier drei Mechanismen angeführt:

- multisensorische Integration in parietoerebellären Regionen,
- Rekalibrierung propriozeptiver Repräsentationen der oberen Extremität in einem Greifnetzwerk (reaching circuit) und
- Selbstattribution im prämotorischen Kortex (Ehrsson et al., 2004).

In einer anschließenden fMRT-Studie wurde eine modifizierte PHI-Version angewandt, bei der die Probanden bei geschlossenen Augen mit dem Zeigefinger der linken Hand eine Puppenhand berührten, während die eigene rechte Hand synchron dazu berührt wurde. Auch hier stellte sich binnen kurzer Zeit die Puppenhandillusion ein. Durch diese rein somatische Illusion wurde der Einfluss des Sehens auf die Illusion ausgeschlossen und nachgewiesen, dass eine lineare Beziehung zwischen der Aktivität im ventralen prämotorischen Kortex und der Illusionsintensität besteht (Ehrsson et al., 2005).

Inzwischen wurde eine Studie veröffentlicht, in der untersucht wurde, ob die Puppenhandillusion im Sinne einer Ganzkörperillusion generalisierbar ist. Durch Manipulation der optischen Perspektive in Kombination mit korrelierenden multisensorischen Informationen war es möglich, die Illusion zu induzieren, dass ein künstlicher oder der Körper einer anderen Person der eigene sei. Als Voraussetzung für das Bestehen eines den gesamten Körper umfassenden "sense of ownership" werden das Übereinstimmen von multisensorischen und motorischen Signalen sowie die Perspektive aus der ersten Person heraus genannt (Petkova und Ehrsson 2008).

1.5 Läsionsstudien in den Neurowissenschaften

Paul Broca war es 1861, der als erster zur Lokalisation einer Hirnfunktion den neurologischen Ausfall eines Patienten mit der Lokalisation von dessen Hirnläsion in Bezug stellte (Broca 1861). Mit diesem Ansatz begründete Broca die bis heute angewandte Technik der Läsionsstudie, die das Verständnis der Hirnfunktionen bedeutend voran gebracht hat.

Jedoch ist die Forschung nicht bei der von Broca angewandten pathologisch-anatomischen Läsionsstudie stehen geblieben. Diese birgt nämlich den erheblichen Nachteil, dass der Patient erst verstorben sein muss, bevor das Gehirn untersucht werden kann. Am lebenden Patienten erfolgten zunächst Untersuchungen an z. B. Split-Brain- oder Traumapatienten.

Heutzutage ist man in der Lage, den Ort einer ischämischen Läsion nach Schlaganfall durch eine MRT-Untersuchung am lebenden Patienten sehr exakt und schnell festzustellen. Durch die fehlende Invasivität der Untersuchung, die gute Verfügbarkeit und hohe Qualität der MRT-Daten bietet sich hiermit eine exzellente, moderne Version der Läsionsstudie.

MRT-Läsionsstudien haben Stärken und Schwächen – diese müssen gegeneinander abgewogen und bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Im Folgenden sind einige zu bedenkende Aspekte aufgeführt.

Läsionsstudien setzen die Annahme der Modularität voraus, das heißt die Vorstellung, dass bestimmte kognitive Funktionen in spezifischen Hirnregionen lokalisiert sind und demnach ein bestimmter neurologischer Funktionsausfall auf die Schädigung des dazugehörigen Hirnareals zurückgeführt werden kann.

Dieser Theorie steht die Hypothese entgegen, dass viele Hirnfunktionen möglicherweise durch das Zusammenwirken verschiedener Teile des Gehirnes generiert werden (Farah 1994). So könnte unter der Voraussetzung einer redundanten Organisation des Gehirns eine Funktion auch nach Schädigung einer prinzipiell beteiligten Hirnregion aufrechterhalten werden (Rorden und Karnath 2004). Einen ähnlichen Effekt hätte die kompensatorische Neuroplastizität, also die Annahme, dass Hirnregionen nach Schädigung eines benachbart oder entfernt liegenden Areals den Funktionsverlust kompensatorisch ersetzen können (Raineteau und Schwab 2001).

Zu bedenken ist bei Läsionsstudien auch, dass die Gewebeschädigung nicht auf die Grenzen der imaginären Funktionsmodule begrenzt bleibt, sondern diese überschreiten oder aber nur einen Teil des Moduls zerstören kann, wodurch einerseits vielfältige Funktionen beeinträchtigt sein können oder aber bei sehr kleinen Läsionen gar kein Funktionsverlust offensichtlich wird. Dieses Problem ergibt sich dadurch, dass das Ausmaß der Gewebeschädigung vornehmlich durch die anatomisch vorgegebenen Durchblutungsverhältnisse bestimmt wird (Rorden und Karnath 2004).

Läsionsstudien tragen nicht zur Aufklärung von zeitlichen Abläufen bei. Um zu verstehen, wie verschiedene Teile des gesunden Gehirns miteinander interagieren, ist es von großem Interesse, den zeitlichen Verlauf der Informationsprozessierung und die Abfolge der einzelnen Verarbeitungsstationen zu verstehen. Dies kann eine Läsionsstudie

nicht leisten, da die untersuchten Läsionen nicht temporärer sondern irreversibler Natur sind (Rorden und Karnath 2004).

MRT-Bilder zeigen einerseits nicht das gesamte Ausmaß der akut funktionseingeschränkten Hirnregionen, weil die Funktionalität von nicht strukturell geschädigten Hirnregionen durch Fernwirkungen (Diaschisis) ebenfalls beeinträchtigt sein kann. Wie oben erwähnt tragen auch neuronale Plastizität und Reorganisationsvorgänge zu einem Ausgleich der von der strukturellen Schädigung betroffenen Hirnfunktion bei. Diesem Problem kann man durch die Auswertung von diffusions- und T2- gewichteten Bildern begegnen. Im Vergleich zu konventionellen Strukturaufnahmen mit Hilfe der Computertomographie zeigen sich durch Schlaganfall geschädigten Hirnareale schon in der Subakut- und Akutphase (Bendzus 2006). Auch das Ausmaß der Läsion und die endgültige Infarktgröße lassen sich genauer voraussagen (Schaefer et al., 2002).

Ein großer Vorteil von Läsionsstudien im Vergleich zu fMRT-Studien ist die Tatsache, dass mit Läsionsstudien verlässliche Aussagen darüber getroffen werden können, welche Regionen für eine kognitive Funktion absolut notwendig sind, wohingegen mit fMRT-Studien lediglich gezeigt werden kann, dass eine Region an einer Funktion beteiligt ist. Ob die Art der Beteiligung direkt und notwendig, oder indirekt und lediglich assoziiert ist, lässt sich mit der fMRT nicht entscheiden. (Rorden und Karnath 2004).

Läsionsstudien unterliegen dem Einfluss unterschiedlicher Vulnerabilität verschiedener Hirnregionen. Das bedeutet, dass es Hirnregionen gibt, die häufiger als andere bei einem Schlaganfall betroffen sind, beruhend vor allen Dingen auf der unterschiedlichen Qualität der Blutversorgung (Caviness et al., 2002). Diese Tatsache erschwert die Analyse von Additionsbildern, da nicht differenziert werden kann, ob der Schwerpunkt einer Läsionshäufung einem funktionell relevanten Areal entspricht oder lediglich eine Region mit erhöhter Anfälligkeit für eine ischämische Schädigung repräsentiert.

Aus diesem Grund ist ein entscheidender Faktor für die Stärkung der Aussagekraft einer Läsionsstudie die Einführung einer Kontrollgruppe mit Patienten, die die gesuchte kognitive Einschränkung nicht zeigen, hinsichtlich anderer Variablen wie z.B. Alter, neuropsychologischen Symptomen oder Gesichtsfeldausfällen aber der Patientengruppe entsprechen. Im Vergleich dieser beiden Gruppen sollten Hirnregionen, die gefäßbedingt besonders vulnerabel sind, in etwa gleich häufig geschädigt sein, während Areale,

die für eine untersuchte kognitive Leistung eine Rolle spielen, in der Patientengruppe häufiger infarziert sein müssten.

Dieser Vergleich zweier Patientenkollektive kann durch eine Subtraktionsanalyse vorgenommen werden, in der die MRT-Additionsbilder der Experimentalgruppe mit einem bestimmten Funktionsausfall als positive Werte mit den MRT-Additionsbildern der Kontrollgruppe als negative Werte kontrastiert werden. Das resultierende Subtraktionsbild hebt dann spezifisch diejenigen Regionen hervor, deren Schädigung mit einem spezifischen Funktionsverlust korreliert (Karnath et al., 2002; Rorden und Karnath 2004). Abbildung 2 veranschaulicht die Relevanz der Einbeziehung einer Kontrollgruppe in Läsionsstudien.

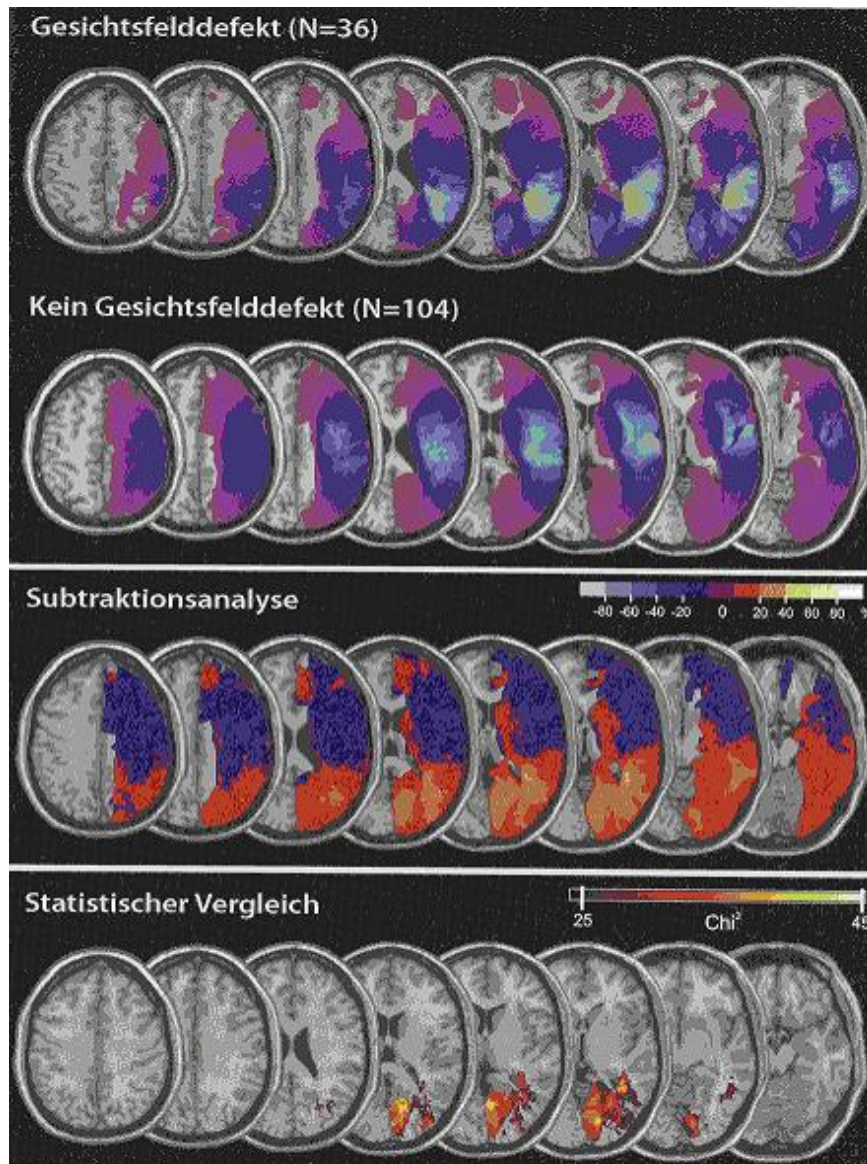


Abb. 2: Darstellung der Relevanz der Verwendung einer Kontrollgruppe in Läsionsstudien z.B. zur korrekten Lokalisation des primär visuellen Kortex. a Zeigt den Vergleich des Überlagerungsbildes einer Patientengruppe mit Hemianopsie (n= 36) mit dem Überlagerungsbild einer Kontrollgruppe von Patienten, die ebenfalls eine Hirnschädigung, aber keine Hemianopsie erlitten haben (n= 104). Das Farbspektrum der Läsionsüberlappung repräsentiert für jedes Voxel die Anzahl der Patienten, die in diesem Voxel eine Hirnschädigung aufweisen (violett, n= 1; rot, n= Maximum). b Vergleich der beiden Patientengruppen durch Subtraktionsanalyse. Die Häufigkeit (in %) der überlappenden Läsionen sind in dem Subtraktionsbild farbkodiert dargestellt. Das Farbspektrum der Überlappung repräsentiert für jedes Voxel die Häufigkeit der Läsion dieses Voxels in der einen Gruppe nach Subtraktion der Häufigkeit in der anderen Gruppe in Farbstufen zu jeweils 20%. Die Subtraktionsanalyse zeigt, dass beim Auftreten einer Hemianopsie typischerweise der okzipitale Kortex und die subkortikal gelegene afferente Projektionsbahn zum visuellen Kortex, die Radiatio optica geschädigt ist. (aus: Kamath und Thier 2005, S. 17)

Zusammenfassend betrachtet stellt die Läsionsstudie eine weiterhin wichtige Methode in den Neurowissenschaften dar, die durch Fortschritte in der MRT-Bildgebung wie der T2- und diffusionsgewichteten Gradientenschichtung, durch moderne statistische Analysemethoden und vor allen Dingen durch die Einbeziehung einer Kontrollgruppe in die Datenanalyse eine gute Aussagekraft erzielt. Läsionsstudien können wertvolle Zusatzinformationen zu anderen modernen Bildgebungsverfahren wie fMRT und PET beitragen und stellen deshalb eine sinnvolle komplementäre Untersuchungsmethode dar (Rorden und Karnath 2004).

1.6 Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM)

VLSM ist eine statistische Methode, bei der die Beziehung zwischen einem Gewebeschaden und einem Verhalten auf Voxel Ebene untersucht wird. Da die Untersuchungseinheit einzelne Voxel sind, gewährleistet VLSM eine sehr hohe räumliche Präzision. Bei VLSM werden die Patienten für jedes einzelne Voxel in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig davon, ob bei ihnen in diesem Voxel eine Läsion besteht oder nicht. Anschließend wird ein T-Test für jedes einzelne Voxel berechnet, indem die Verhaltensscores dieser beiden Gruppen miteinander verglichen werden.

Ein Vorteil von VLSM ist die Unabhängigkeit von Grenzwerten in der Verhaltensbeurteilung und dass keine Bindung an spezielle regions of interest (ROIs) besteht. Dadurch wird es möglich, neue Regionen auf ihre Rolle in für eine Verhaltensweise relevanten Netzwerken zu überprüfen (Bates et al., 2003).

1.7 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Das der TMS zugrunde liegende Prinzip ist es, mit einer an den Schädel des Probanden gehaltenen Spule ein starkes Magnetfeld zu erzeugen und dadurch die Exzitabilität kortikaler Neuronenverbände zu beeinflussen. Mit TMS kann sowohl eine Inhibition als auch eine Erregung von Nervenzellen erreicht werden. Bei Stimulation über dem motorischen Kortex kann z.B. als motorische Antwort die Bewegung eines bestimmten Muskels induziert werden. Als therapeutische Maßnahme wird TMS zurzeit für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen, Epilepsie, zentralem Schmerz und chronischem Tinnitus erforscht.

TMS wird in den kognitiven Neurowissenschaften eingesetzt, um bei gesunden Probanden vorübergehend kortikale Hirnregionen gezielt und selektiv zu stören. Die TMS wird also als reversible Läsionstechnik eingesetzt. Die induzierte Läsion und die in der Folge beobachteten kognitiven Veränderungen lassen Rückschlüsse auf die Funktion und Aufgabe der gestörten Region zu (Karnath und Thier 2005), wobei TMS normalerweise nur leichte Verhaltensänderungen erzeugt (Rorden und Karnath 2004).

1.8 Ziel der Arbeit

Grundlegende Idee dieser Arbeit ist es, die Beteiligung verschiedener Hirnregionen an der Entstehung des Körper selbstgefühles mithilfe der Puppenhandillusion im Rahmen einer MRT-Läsionsstudie mit Schlaganfallpatienten zu untersuchen.

Dies stellt einen neuen, komplementären Ansatz zu den bisher veröffentlichten Untersuchungen zur Funktion des Körper selbstgefühles dar und soll einen Beitrag zum Verständnis dieses komplexen und für jeden Menschen elementaren Vorganges leisten.

Folgende Fragen sollen im Rahmen der Arbeit beantwortet werden:

Gibt es in einer Gruppe gesunder Probanden signifikante Prävalenzunterschiede der PHI in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder Händigkeit der Probanden?

Welche Hirnregionen sind für die Entstehung der PHI von essentieller Bedeutung, so dass ihre Schädigung zu einem kontraläsionalen oder gar beidseitigen „Illusionsverlust“ führt?

Lassen sich die von Ehrsson et al. 2004 beschriebenen Regionen, insbesondere der prämotorische Kortex, als hinsichtlich der PHI relevante Areale verifizieren?

Gibt es eine Korrelation zwischen einer Illusionsstörung und einer Asomatognosie bei Schlaganfallpatienten?

Welche Hirnregionen sind gehäuft geschädigt, wenn einerseits das subjektive Körper selbstgefühl beeinträchtigt und wenn andererseits die PHI gestört ist? Gibt es eine Läsionsüberschneidung zwischen diesen beiden Gruppen?

Kann mithilfe von Thetaburststimulation über dem prämotorischen Kortex eine vorübergehende Reduktion der PHI- Intensität erreicht werden und dadurch auf eine führende Rolle des prämotorischen Kortex' in der Entstehung des Körper selbstgefühles geschlossen werden?

2. Probanden, Patienten, Material und Methoden

2.1 Probanden

Der Puppenhandversuch wurde zunächst in einer Kontrollgruppe mit 120 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 84 Jahren durchgeführt (Durchschnittsalter $35,6 \pm 19,1$ (SD) Jahre). 90 Teilnehmer, die jünger als 50 Jahre alt waren, wurden in eine Gruppe mit dem Namen „jüngere Probanden“ zusammengefasst. Die übrigen 30 Teilnehmer bildeten eine Gruppe namens „ältere Probanden“.

In der Gruppe der jüngeren Probanden betrug der Altersmittelwert $25,3 \pm 5,3$ Jahre, der Median 23 Jahre. Bei den älteren Probanden ergab sich ein Altersmittelwert von $66,7 \pm 9,1$ Jahren und ein Median von 64,5 Jahren.

Von den 120 untersuchten Probanden waren 99 (82,5%) Rechtshänder, 18 (15%) Intermediärhänder und 3 (2,5%) Linkshänder.

Diese und weitere demographische Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Anzahl (w/m)	Alter in Jahren Mittelwert (SD)	Geschlecht weiblich	Händigkeit RH/ IM/ LH (in %)
Probanden	120 (64/ 56)	35,6 (19,1)	53,3%	99/ 18/ 3 (82,5/ 15 / 2,5)
jüngere Probanden	90 (47/ 43)	25,3 (5,3)	52,2%	73/ 14/ 3 (81,1/ 15,5/ 2,5)
ältere Probanden	30 (17/ 13)	66,7 (9,1)	56,7%	26/ 4/ 0 (86,7/ 13,3/ 0)

Tabelle 1: Demographische Daten der Kontrollgruppe

Das Vorliegen neurologischer Erkrankungen, eine Beeinträchtigung des Visus, der Oberflächensensibilität oder der Körperwahrnehmung führten zum Ausschluss aus der Studie. Die Probanden mussten kooperativ und kognitiv in der Lage sein, die Aufgabenstellung zu befolgen und die Fragen zu beantworten.

In einer Untergruppe von 8 Probanden (4 weiblich, 4 männlich, Durchschnittsalter $22,9 \pm 16,3$ (SD) Jahre), die in der Erstuntersuchung das Auftreten der Illusion an beiden Händen klar bejaht hatten, wurde der Versuch zusätzlich vor bzw. nach einer Intervention mit repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS) durchgeführt. Die Probanden gaben vor Beginn der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis.

2.2 Patienten

Untersucht wurden 112 Patienten, die in der Zeit von März 2005 bis März 2007 mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall in der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg behandelt wurden. Es wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 42 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, 70 Patienten wurden in die Studie aufgenommen.

Folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden zugrunde gelegt:

Einschlusskriterien: Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten einen akut aufgetretenen, einseitig lokalisierten ischämischen Hirninfarkt ohne Blutung erlitten haben. In der diffusionsgewichteten kraniellen MR-Bildgebung musste eine frische Ischämie in allen drei Gradientenschaltungen nachweisbar sein. Die Patienten mussten kooperativ und kognitiv fähig sein, der Untersuchung aufmerksam zu folgen, den Versuch zu sehen und die Fragebögen zu beantworten.

Ausschlusskriterien: Bei den Patienten durften keine alten Infarkte, keine beidseitig lokalisierten Infarkte sowie keine anderen ZNS-Schädigungen vorliegen. Dies wurde anamnestisch, klinisch-neurologisch sowie anhand des neuroradiologischen MRT-Befundes verifiziert. Die Patienten durften keine höhergradigen Sensibilitätsausfälle der Finger haben, welche die Wahrnehmung der Pinselstriche beeinträchtigen. Auch ein ärztlich dokumentierter bzw. sich im Rahmen der Untersuchung ergebender Verdacht auf eine Demenz oder ein unzureichendes Verständnis der Fragestellung führten zum Ausschluss.

Es wurden 70 Patienten im Alter von 21 bis 86 Jahren in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug $59,5 \pm 13,4$ (SD) Jahre, der Median 62 Jahre. Es wurden 23 (32,8%) weibliche und 47 (67,1%) männliche Patienten untersucht. 66 Patienten waren nach den Oldfield- Kriterien Rechtshänder (94,3%), 4 (5,7%) Patienten waren Intermediärhänder, es gab keine Linkshänder. Im Mittel wurden die Patienten $4,5 \pm 2,8$ (SD) Tage nach initialer Schlaganfallsymptomatik untersucht. 37 der Patienten hatten unilateral links, 33 Patienten hatten unilateral rechts einen Schlaganfall erlitten.

Alle Patienten gaben vor Beginn der Untersuchung nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für die Durchführung des Versuches sowie für die Analyse der MRT-Bilder.

2.3 Materialien

2.3.1 Puppenhandversuch

Für den Puppenhandversuch wurde ein stabiler Kasten mit zwei großen Öffnungen an den kurzen Seiten, zwei mit einer Plastikschiene fixierte, parallel zueinander stehende Borstenpinsel, je ein Paar männliche und weibliche Schaufensterpuppenhände in für Menschen realistischer Größe, Form und Farbe und ein Tuch verwendet.

2.3.2 Fragebögen

Alle Fragebögen sind dieser Arbeit in der jeweils verwendeten Form angefügt (s. Anhang).

Puppenhandillusion-Fragebogen

Probanden und Patienten beschrieben im Anschluss an den Versuch ihre Gefühle und Empfindungen während des Versuches mit eigenen Worten. Darauf folgte ein Fragebogen mit neun vorgegebenen Wahrnehmungsbeschreibungen. Drei dieser Wahrnehmungen beschreiben Empfindungen während der Puppenhandillusion, nämlich Frage Nr. 1: „es schien so, als ob ich die Berührung des Pinsels *dort* spüren würde, wo er sichtbar die Puppenhand berührte“, Frage Nr. 2: „es schien so, als ob die Berührung, die ich fühlte, durch *den* Pinsel hervorgerufen wurde, der die Puppenhand berührte“ und Frage Nr. 3: „es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand die eigene wäre“. Die übrigen 6 Fragen dienten als Kontrollfragen.

Die Fragen waren in randomisierter Reihenfolge angeordnet, die Antworten zu den einzelnen Wahrnehmungen wurden jeweils auf einer siebenstufigen visuell- analogen Skala, die von „+++“ für „ich stimme sehr deutlich zu“ bis „---“ für „ich verneine sehr klar“ reichte, eingezeichnet.

Auswertung des Puppenhandillusion-Fragebogens

Die Antworten auf den Skalen wurden so gewertet, dass „---“ einem, „--“ zwei, „-“ drei, „0“ vier, „+“ fünf, „++“ sechs und „+++“ sieben Punkten entsprachen (siehe Abb. 3).

Während des Versuchs bemerkte ich zeitweise:							
Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.	---	--	-	0	+	++	+++
Punktewerte:	1	2	3	4	5	6	7

Abbildung 3: Beispiel für eine Frage des PHI- Fragebogens mit visueller Analogskala

Ab einem Zahlenwert von 5 und größer wurde die Frage als positiv, bei einer 3 und kleiner als negativ beantwortet gewertet. Eine 4 wurde als Unentschlossenheit und somit als unentschiedene Antwort gewertet. In der Kontrollgruppe wurde für diese Antwortmöglichkeit eine Sondergruppe der „Unentschlossenen“ gebildet.

Die über das Vorhandensein einer PHI entscheidende Frage ist die Frage Nr. 3: „Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.“

Der PHI-Fragebogen stellt eine deutsche Übersetzung des Fragebogens dar, der in der Publikation von Botvinick und Cohen 1998 verwendet wurde.

Oldfield Händigkeitfragebogen

Im Anschluss an den PHI- Versuch wurde von Probanden und Patienten der Edinburgh- Handedness- Inventory (EHI) von Oldfield (1971) in deutscher Übersetzung zur Bestimmung der Händigkeit beantwortet.

In diesem Fragebogen waren 10 Tätigkeiten (z.B. schreiben, werfen, Zähne putzen, einen Löffel halten etc.) vorgegeben, denen anhand einer visuellen Analogskala jeweils eine „2“, „1“, „0“, „-1“ oder „-2“ je nach bevorzugter Hand zugeordnet wurde. Maximal konnten so 20 oder -20 Punkte erreicht werden, was absolute Rechts- bzw. Linkshändigkeit bedeutet. Werte größer/ gleich 12 oder kleiner/ gleich -12 wurden als Rechts- oder Linkshanddominanz gewertet, Ergebnisse zwischen 12 und -12 Punkten zeigen eine Intermediärhändigkeit an.

Fragebogen für Thetaburstprobanden

Der Fragebogen für die Thetaburstuntersuchung enthielt eine Auswahl von fünf Fragen des oben beschriebenen PHI-Fragebogens (s. Anhang). Zusätzlich wurden je eine Frage nach der Intensität und nach der Dauer der Illusion während des Versuches gestellt, welche jeweils prozentual auf einer visuell-analogen Skala zu beantworten waren.

Fragebogen zum Körper selbstgefühl:

Mit diesem Fragebogen wurden verschiedene Aspekte des Körper selbstgefühles in Schlaganfallpatienten untersucht und objektiviert.

Es wurde mit den Fragen 1- 6 nach einer Anosognosie für motorische oder visuelle Einschränkungen gesucht. In den Fragen 7 bis 9 wurde nach dem Körper selbstgefühl des Patienten im Verlauf der akuten Erkrankung und mit den Fragen 10 und 11 nach dem Körper selbstgefühl zum Augenblick der Untersuchung gefragt.

Abschließend wurden die Patienten gebeten, in einem aufgemalten Kreis die 12 Ziffern einer Uhr einzuzichnen und die Mitte eines 20cm langen Striches zu markieren. Diese beiden Aufgaben dienten als Screeningtests für einen extrapersonellen Neglect (Azouvi 2002).

Da der Fragebogen erst im Verlauf der Studie in seiner endgültigen Form angewendet wurde, konnten nur 64 der insgesamt 70 eingeschlossenen Patienten bei der Analyse des Körper selbstgefühles berücksichtigt werden.

Auswertung Fragebogen zum Körper selbstgefühl

Die Fragen 1-6 wurden mittels einer Vierstufenskala ausgewertet. „0“ für: perfekte Wahrnehmung des Defizits bis „3“ für: der Patient gab niemals eine objektiv vorhandene Beeinträchtigung an, es sei denn, der Untersucher demonstrierte sie (Bisiach et al., 1986).

Die Beantwortung der Fragen 7- 9 erfolgte ebenfalls mit einer Stufenskala von „0“ für niemals bis „2“ für oft. Entscheidend für die Beurteilung der Funktionalität des KSGs waren die Fragen 10 und 11, bei denen die Patienten auf Prozentskalen ihr aktuelles Zugehörigkeitsgefühl beider Hände angaben. Hier wurde jede Abweichung von 100% auf der erkrankten Körperseite als eine Störung des KSGs im Augenblick der Untersuchung gewertet.

Der Strichtest wurde als pathologisch beurteilt, wenn der Patient die Mitte $>6,5$ mm abweichend von der tatsächlichen Mitte markiert hatte (Azouvi 2002).

Der Uhrentest wurde als pathologisch gewertet, wenn ein Teil oder alle einseitigen Ziffern der Uhr ausgelassen oder in der jeweils anderen Kreishälfte eingezeichnet wurden (Azouvi 2002).

2.4 Geräte und Programme

2.4.1 Magnetresonanztomographie

Die kraniellen MRT-Aufnahmen der Patienten und der Thetaburstprobanden sowie die diffusionsgewichteten Daten der Schlaganfallpatienten wurden mit einem 1,5-T-Scanner (Siemens Vision Symphony) erstellt. Der Scanner war mit einer Standard-Kopfspule ausgerüstet, es erfolgte eine IR-Scansequenz (TR 1500ms, TE 3.93ms, flip Winkel 15°) in einer 256x256-Matrix. Die MRT-Daten wurden im Analyzerformat zur weiteren Bearbeitung auf einen Laborcomputer überspielt.

2.4.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wurde mit einer achtförmigen magnetischen Spule durchgeführt (C-B60 Medtronic, Durchmesser je Flügel 85mm). Die Spule war an einen aMagPro-X100-Stimulator (Medtronic A/S 2740 Skovlunde, Dänemark) angeschlossen.

Die elektromyographische Aktivität (EMG) wurde mit einer Ag-AgCl-Oberflächenelektrode (Fischer Medizintechnik, Nürnberg, Deutschland) abgeleitet. Die EMG-Signale wurden mit einem 1902-Verstärker (Cambridge Electronics Design, Cambridge, Großbritannien) verstärkt und mit einem Bandpassfilter (1 Hz bis 2 kHz) gefiltert, mit einer Frequenz von 5 kHz durch einen A/D-Konvertierer (Modell 1401 plus, Cambridge Electronics Design, Cambridge, UK) digitalisiert und auf einem Laborcomputer dargestellt.

Zur Positionierung der Spule am Kopf der Probanden wurde ein MR-basiertes Navigationsystem (Brainsight, Rogue Research, Montreal, Canada) verwendet.

2.4.3 Software

Bei dem „FMRIB Software Library“ (FSL) und MRIcro handelt es sich um frei im Internet erhältliche Software, mit der MRT-, fMRT- und PET-Bilder bearbeitet und statistisch analysiert werden können.

In FSL sind hierfür zahlreiche Prozeduren implementiert und als „Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain’s Software Library“ zusammengefasst (Smith et al., 2004; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Im Einzelnen wurden für die Analyse der MRT-Bilder folgende Programme verwendet: „BET“ zur Entfernung von außerhalb des Gehirns liegenden Gewebes, „ECC“ zur Korrektur von Bildartefakten, „FSL View“ zur Maskenerstellung und „FLIRT“ zur Koregistrierung und Transformation in den Standardraum des MNI152-Gehirns.

In MRIcro wurden Anwendungen genutzt, um ROIs zu markieren und um ROIs verschiedener Individuen in Form von Additions- und Subtraktionsanalysen gruppiert auszuwerten (Rorden und Brett, 2000; <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>).

Die Gruppenläsionsanalyse erfolgte mittels *voxel-based lesion symptom mapping* (VLSM). VLSM arbeitet auf der Basis von Matlab (Mathworks, 2002) und ist frei erhältlich unter <http://crl.ucsd.edu/vlsm> (Bates et. al., 2003).

2.4.4 Excel und Angaben zur Statistik

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel in tabellarischer Form gespeichert und statistisch ausgewertet. Vergleiche zwischen zwei Gruppen bezüglich eines untersuchten Merkmals erfolgten mittels zweiseitigen t-Tests.

2.5 Methoden

2.5.1 Versuchsbeschreibung Puppenhandversuch (PHI)

Proband und Untersucher saßen sich an einem kleinen Tisch in einem ruhigen Raum gegenüber. Der Versuch wurde randomisiert erst mit der rechten oder mit der linken Hand durchgeführt.

Der Proband wurde aufgefordert, seine Hand so, wie er die oben auf dem Kasten liegende Puppenhand sah, in den Kasten hineinzulegen. Der Proband konnte den Kasten so positionieren, dass er bequem sitzen, den Ellenbogen auf der Tischplatte ablegen und

die Puppenhand und deren Finger gut sehen konnte, seine eigene Hand im Kasten jedoch nicht. Ein Tuch wurde über den Stumpf der Puppenhand, den Arm und die Schulter des Probanden gelegt, so dass der Übergang von der Puppenhand zum Arm des Probanden ohne Knick und Unterbrechung verlief.

Dann wurde der Proband aufgefordert, die eigene Hand entspannt liegen zu lassen, sie nicht mehr zu bewegen und sich für die gesamte Zeit des Versuches auf die Puppenhand zu konzentrieren. Er sollte die Puppenhand ohne Unterbrechung anschauen, beobachten, was der Untersucher macht und sich merken, wie und was er während des Versuches erlebte und spürte.

Der Untersucher berührte nun mit den beiden Pinseln für 3 Minuten die Zeige-, Mittel- und Ringfinger sowohl der Puppen- als auch der Probandenhand möglichst exakt zeit- und ortssynchron. Dieses Bepinseln geschah in einer Frequenz von ca. 1/s, variierte in der Strichrichtung, der Druckintensität, Strecke und dem Ort an den 3 Fingern und hatte manchmal streichenden, tupfenden, drückenden oder kratzenden Charakter. Nach Ablauf der Versuchszeit nahm der Proband seine Hand aus dem Kasten heraus und beantwortete den PHI-Fragebogen. Anschließend wurde der Versuch an der anderen Hand durchgeführt und hierfür erneut ein PHI-Fragebogen ausgefüllt (Abbildung 4).



Abbildung 4: Aufbau des PHI-Versuches

2.5.2 Versuchsablauf des rTMS-Versuches

Die TBS wurde an der linken Hemisphäre der Probanden durchgeführt. In randomisierter Reihenfolge wurde an einem der beiden Versuchstage am ventralen prämotorischen Kortex (PMv) und am anderen Versuchstag an einem anatomisch definierten occipitalen Kontrollort stimuliert.

Unmittelbar vor der Thetaburststimulation (TBS) wurde mit dem Probanden der PHI-Versuch durchgeführt, um einen Ausgangswert für die Illusionsempfindung zu erhalten. Der den PHI-Versuch durchführende Untersucher wurde nicht über den stimulierten Ort aufgeklärt, dadurch war die Testung der PHI verblindet.

Für die Stimulation saß der Proband entspannt in einem Sessel. Die Spule wurde tangential zum Schädel, mit dem Griff nach hintenweisend und seitwärts in einem 45°-Winkel zur Sagittalebene gehalten.

Die Handregion im primär motorischen Kortex war in axialer und sagittaler Ebene entsprechend den von Yousry et al. beschriebenen Orientierungspunkten in jedem individuellen MRT identifiziert und markiert worden (Yousry et al., 1997). Die Spule wurde mit Hilfe des MR-basierten Neuronavigationssystem „Brainsight“ am Kopf des Probanden über der betreffenden Kortexoberfläche positioniert. Der optimale Stimulationsort über der Handregion des primär motorischen Kortex' wurde anschließend funktionell durch motorisch-evozierte Potentiale (MEP) verifiziert.

Die optimale Position der Spule zur Auslösung von MEPs über dem primär motorischen Kortex wurde mittels einer moderat überschwelligen Stimulationsintensität (normalerweise ca. 50% der maximalen Stimulatorleistung) ermittelt und mithilfe der „Brainsight“-Software auf dem individuellen MRT des Probanden markiert. An diesem so genannten „hot spot“ wurde die resting motor threshold (RMT) bestimmt. Diese wurde als das Minimum an Stimulationsintensität definiert, die benötigt wurde um eine Reaktion von mindestens 50 μ V im entspannten Musculus abductor pollicis brevis der rechten Hand in mindestens 5 von 10 aufeinander folgenden Versuchen auszulösen (Rossini et al. 1994). Die funktionelle und anatomische Lokalisation der Handregion im primär motorischen Kortex korrespondierte bei allen Probanden sehr gut. Der nachfol-

gend stimulierte prämotorische Kortex wurde anatomisch als der kaudale Abschnitt der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior definiert (Binkofski et al. 1999; Buccino et al., 2001).

Die TBS bestand aus 3 TMS Pulsen mit 50Hz im Intervall von 200ms für eine Dauer von 20s. Die Stimulusintensität betrug 70% der RMT. Aus Sicherheitsgründen wurde während der TBS kontinuierlich ein EMG vom Musculus biceps brachii abgeleitet, um eine Erregungsausbreitung auf proximale Muskeln zu entdecken.

2, 7, 17, 27 und 37 Minuten nach Ende der Stimulation wurde der PHI-Versuch an der rechten Hand des Probanden durchgeführt und der oben beschriebene Fragebogen beantwortet.

2.5.3 Auswertung der MR-Daten und Läsionsanalysen mit FSL und MRIcro

Mithilfe der Anwendungen von FSL wurden die diffusionsgewichteten MR-Sequenzen jedes einzelnen Patienten bearbeitet und für die spätere Gruppenläsionsanalyse vorbereitet. Hierfür wurden in der Patientengruppe mit rechtshirnigen Infarkten zunächst die rechtshemisphärischen Läsionen über die Mittellinie gespiegelt. Daraufhin wurde das außerhalb des Gehirns gelegene Gewebe (Kopfweichteile, Kalotte, etc.) mittels des „Brain Extraction Tool“ (BET) aus der Bildserie entfernt. Mögliche Artefakte, die durch Wirbelströme bei der Bildaquisition entstehen können, wurden mittels der sog. „Eddy Current Correction“ korrigiert. Anschließend wurden die in allen drei Gradientenschaltungen der Diffusionswichtung sichtbaren frischen ischämischen Läsionen identifiziert, manuell markiert und in jeder Schicht als Region of interest (ROI) gespeichert. Die individuelle 3D-Läsionsmaske wurde dann mithilfe von „FLIRT“ mit dem korrespondierenden strukturellen kraniellen MRT des Patienten koregistriert und in den Standardraum des MNI152-Gehirns transformiert (Jenkinson und Smith, 2001). Auf diese Weise wurde eine dreidimensionale, räumlich standardisierte Läsionsmaske für jeden Patienten erstellt.

Mit MRIcro wurden die Läsionsmasken zu Additionsbildern vereinigt, in denen durch Farbskalierung die Menge der an jeder Bildposition übereinander gelegten Masken dargestellt werden. Es wurden Additionsbilder erstellt für die Gruppen von Patienten, die beidseits, die nur ipsiläsional, oder die gar keine Puppenhandillusion erlebten und für die Patientengruppen, die ein intaktes und die ein gestörtes Körper selbstgefühl angaben.

Eine Subtraktionsmaske entsteht dadurch, dass die Additionsmaske einer Patienten- oder Experimentalgruppe, die ein gesuchtes Verhalten gezeigt hat als positive Werte mit der Additionsmaske einer Kontrollgruppe, die dieses Verhalten nicht zeigte als negative Werte, verrechnet wird. Das resultierende Subtraktionsbild hebt dann sowohl die Hirnregionen hervor, die bevorzugt in der Experimentalgruppe geschädigt, als auch die Regionen, die speziell in der Kontrollgruppe funktionsfähig sind.

2.5.4 VLSM

Für die VLSM-Analyse wurden die MRT-Bilder und –Masken der Patienten für jedes einzelne Voxel in zwei Gruppen danach eingeteilt, ob in diesem Voxel eine Läsion vorlag oder nicht. Die verschiedenen Verhaltensscores wurden zwischen den beiden Gruppen mit einem einseitigen t-Test analysiert wodurch sich ein p-Wert für jedes einzelne Voxel ergab. Es entstanden farbkodierte VLSM-Abbildungen, in denen die Voxel, in denen Patienten mit Läsion einen signifikant anderen Verhaltensscore hatten als die Patienten, die in diesem Voxel keine Läsion hatten, dargestellt sind. Nach Korrektur für multiple Vergleiche mithilfe der so genannten „false discovery rate“ (Benjamini und Hochberg, 1995) wurden auf Voxel Ebene die verschiedenen Versuchs- und Fragebogenergebnisse miteinander verglichen, z.B. das Ergebnis der kontra- und ipsiläsionalen Puppenhandillusion und der kontraläsionalen Somatognosie und es entstanden entsprechende Wahrscheinlichkeitsbilder.

3. Ergebnisse

3.1 Kontrollgruppe

Durch die zufällige Untersuchungsreihenfolge der Hände wurden 67 (55,8%) Probanden zuerst an der rechten und 53 (44,2%) Probanden zu Beginn an der linken Hand auf das Vorhandensein der PHI getestet. Die Daten zur Prävalenz der PHI in den untersuchten gesunden Probanden sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Neun Probanden (7,5%) konnten keine sichere Angabe zum Vorliegen der PHI an einer Hand machen (Frage Nr. 3 mit Antwortwert „4“). Acht von ihnen bejahten für die andere Hand die Frage nach der PHI, während ein Proband das Auftreten einer Illusion an der anderen Hand verneinte (Tabelle 2).

	PHI beidseits induzierbar	PHI nur einseitig	keine PHI induzierbar	"4" bei Frage Nr. 3
Probanden	103 (85,8%)	6 (5%)	2 (1,7%)	9 (7,5%)
Jüngere Probanden	77 (85,5%)	5 (5,5%)	1 (1,1%)	7 (7,7%)
Ältere Probanden	26 (86,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)

Tabelle 2: Ergebnisse der PHI-Untersuchung in den Probandengruppen

Bei der Auswertung des PHI-Fragebogens ergaben sich für die Fragen Nr. 1, 2 und 3 Antwortmittelwerte von 6,0 bis 6,5 (Abbildungen 5 und 6) für beide Hände. Diese Werte entsprechen auf der visuell-analogen Antwortskala einer deutlichen Zustimmung („++“ bis „+++“).

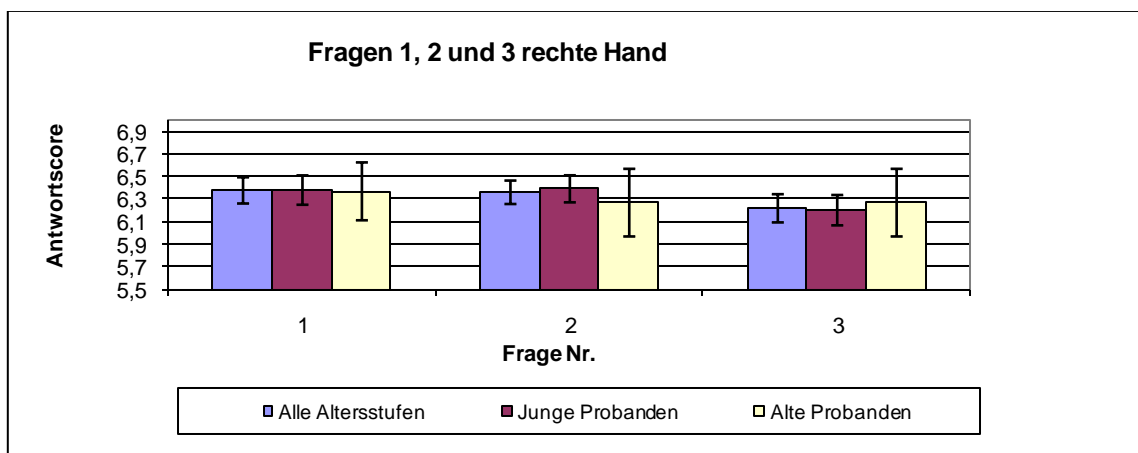


Abbildung 5: PHI-Ergebnisse der Fragen 1- 3 für die rechte Hand nach Altersgruppen

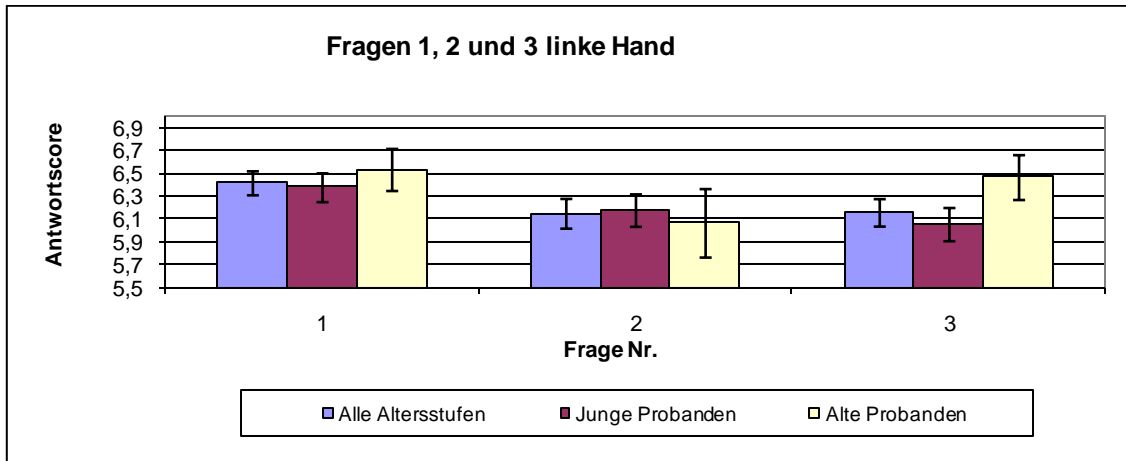


Abbildung 6: PHI-Ergebnisse der Fragen 1- 3 für die linke Hand nach Altersgruppen

Die Ergebnisse des PHI-Fragebogens sind in Abb. 7 für alle Probanden, in Abb. 8 und 9 aufgeschlüsselt nach Altersgruppen dargestellt.

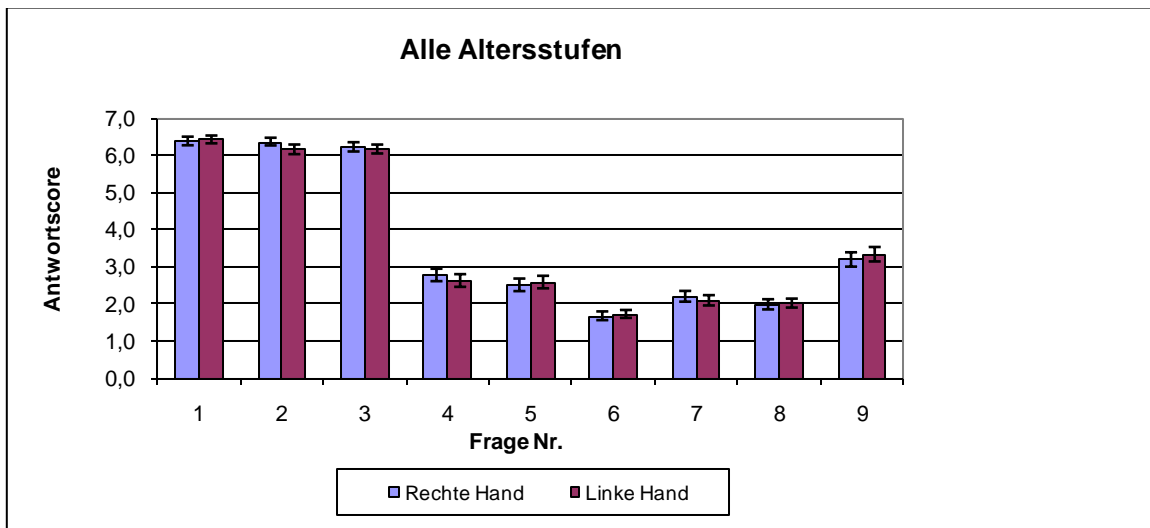


Abbildung 7: PHI-Ergebnisse für die gesamte Kontrollgruppe

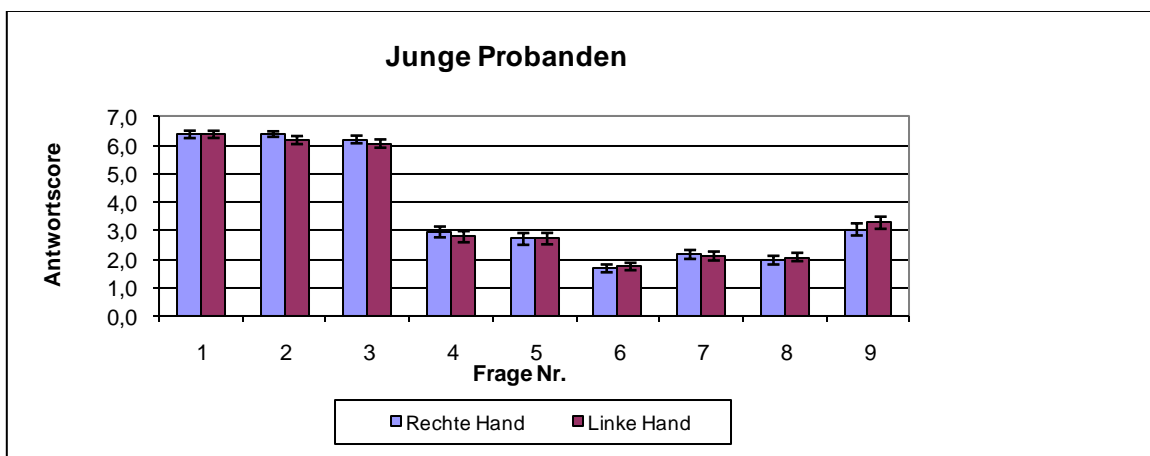


Abbildung 8: PHI-Ergebnisse in der Untergruppe „junge Probanden“

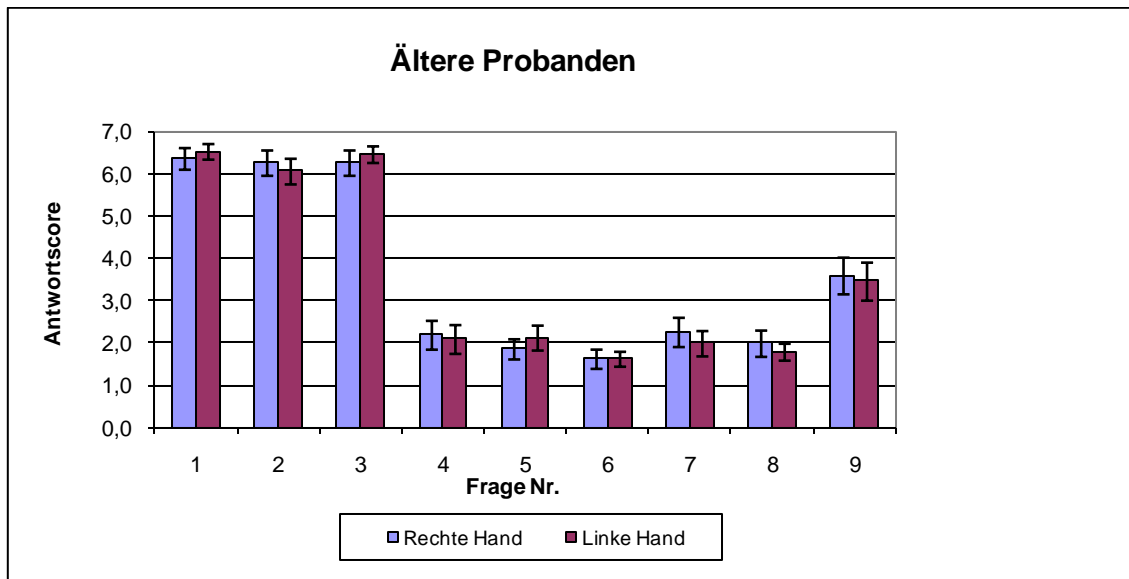


Abbildung 9: PHI-Ergebnisse in der Untergruppe „ältere Probanden“

Der statistische Vergleich der Antwortscores der Fragen Nr. 1, 2 und 3 mittels t-Test ergab bis auf eine unten erläuterte Ausnahme keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines Einflusses von Alter, Geschlecht, Händigkeit und Untersuchungsreihenfolge der Hände auf das Ergebnis des PHI-Versuches.

Es wurden im Einzelnen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Beantwortung der Fragen für die rechte und die linke Hand im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen jüngere und ältere Probanden gefunden.

In den Fragen Nr. 1, 2 und 3 ergaben sich im t-Test keine altersabhängig veränderten Antwortmuster.

Es fand sich ein signifikantes Ergebnis ($p=0,028$; t-Test) für die linke Hand Frage Nr. 2, im Vergleich, wenn der Versuch an der linken oder an der rechten Hand begonnen wurde.

3.2 Ergebnisse der rTMS-Untersuchung

Bei der Auswertung des rTMS-Versuches mit 8 Probanden wurden keine signifikanten Veränderungen des Illusionserlebnisses nach Thetaburststimulation (TBS) des prämotorischen Kortex gefunden.

Auch der Vergleich der Illusionsentwicklung nach TBS über dem prämotorischen Kortex mit dem Verlauf nach TBS über dem okzipitalen Kontrollort ergab keine signifikanten Befunde.

Es wurden im Einzelnen Veränderungen in der Beantwortung der Fragen 1 bis 3 im zeitlichen Abstand von 2, 7, 17, 27 und 37 Minuten nach Stimulationsende untersucht. Hier zeigte sich, dass die illusionsanzeigenden Aussagen mit durchgehend hohen Antwortwerten und die Kontrollfragen mit ausschließlich niedrigen Antwortwerten beantwortet wurden. Keine der in Abbildung 10 dargestellten Änderungen der Antwortmittelwerte im Zeitverlauf erreichte ein signifikantes Niveau.

Außerdem wurden die Probanden zur Lebhaftigkeit und Dauer der Illusion während der Untersuchungen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Stimulation befragt. Weder wiesen hier die Antworten eines einzelnen Probanden noch die Antwortmittelwerte aller Probanden signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf auf.

Es wurde ein Vergleich der Ergebnisse nach Stimulation des prämotorischen Kortex und des okzipitalen gelegenen Kontrollortes angestellt. Auch hier fanden sich keine statistisch signifikant veränderten Antwortmuster zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Stimulation (Abbildung 10).

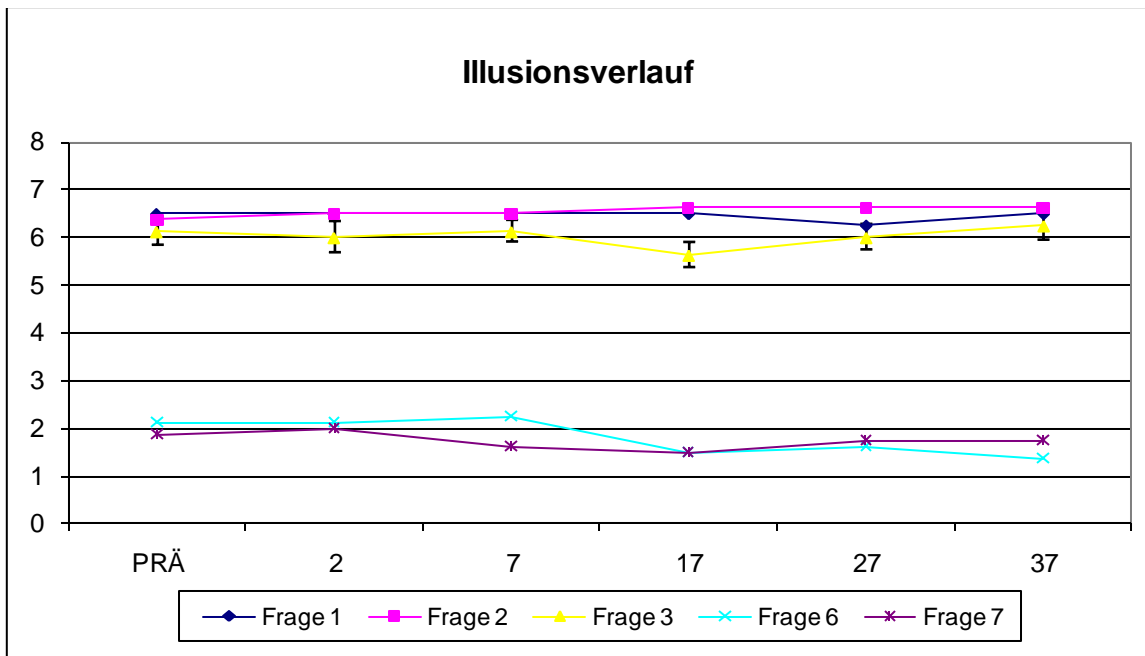


Abbildung 10: Illusionsverlauf vor und nach rTMS-Intervention

3.3 Patienten

3.3.1 Beobachtungen bei der Durchführung des Puppenhandversuches

Die Durchführung des Puppenhandversuches ist sowohl für den Probanden oder Patienten als auch für den Untersucher eine spannende Angelegenheit. Sehr häufig wurde als erste Aussage nach dem Versuch der Satz „Die Puppenhand war (wie) meine eigene!“ geäußert (siehe auch Botvinick und Cohen 1998; Armel und Ramachandran 2003).

Nach der Versuchsdurchführung passierte es manchmal, dass Probanden oder Patienten sich nicht in der Lage fühlten, das Erlebte bzw. die Illusion in eigene Worte zu fassen, oder sie machten widersprüchliche Aussagen. Gelegentlich gab es Verständnisprobleme beim PHI-Fragebogen, weil die Sätze zu verschachtelt und kompliziert formuliert waren. In diesem Fall war es oft hilfreich, auf die Puppenhand zu zeigen und die Frage anders zu formulieren.

Vor allem ältere Probanden und Patienten hatten Verständnisschwierigkeiten mit den visuell-analogen Antwortskalen, welche dann wiederholt erklärt wurden.

Bei der Durchführung des Versuches ergab sich manchmal das Problem, dass die Größe der Probandenhand stark von der Größe der Puppenhand abwich und dadurch die exakte Lagerung und nachfolgend die synchrone Bepinselung erschwert wurde. Auch die abweichende Hautfarbe oder nicht vorhandene Behaarung der Puppenhand gaben einige Probanden als irritierend, wenn auch nicht die Illusion verhindernd an.

Das beeindruckendste Beispiel für die geringen visuellen Ansprüche an die Puppenhand (siehe auch Armel und Ramachandran 2003) lieferte ein schwarz-afrikanischer Proband mit dunkelbrauner Hautfarbe, der an beiden Händen eine Illusion erlebte, obwohl die Farbe der Puppenhand nicht annähernd der seiner eigenen Hand entsprach.

Vorwiegend bei den Schlaganfallpatienten gab es das Problem, dass die Patienten trotz genauer Anweisung und wiederholter Aufforderung während des Versuches unaufmerksam wurden, nicht mehr auf die Puppenhand blickten oder die eigene Hand bewegten.

Die aufgeführten Probleme wurden versucht zu minimieren, indem im Einzelfall die oben erwähnten Hilfestellungen gegeben wurden, die Skalen wiederholt erklärt wurden, die Lagerung verbessert oder der Patient während des Versuches wiederholt um Konzentration gebeten wurde.

3.3.2 Klinische Daten und Ergebnisse des PHI-Versuches

Es wurden 112 Patienten mit akuten Schlaganfallverdächtigen Symptomen untersucht. Das Puppenhandexperiment wurde bei mehreren Patienten noch vor der Durchführung einer kernspintomographischen Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse von 42 Patienten wurden nicht berücksichtigt, da sie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Bei 14 dieser Patienten wurden in den MRT-Bildern ein alter Infarkt oder beidseitige Ischämien nachgewiesen. Bei 11 Patienten konnte kein Infarkt im MRT nachgewiesen werden, bei weiteren 11 Patienten wurde kein diffusionsgewichtetes MRT angefertigt. Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, da im Rahmen des Klinikaufenthaltes eine Demenz diagnostiziert wurde oder aber das Verständnis der Aufgabenstellung unzureichend war.

Ergebnisse der verbleibenden 70 Patienten (23 Frauen, mittleres Alter 59,5 Jahre, SD 13,4 Jahre) werden im Folgenden detailliert dargestellt.

52 Patienten erlebten an beiden Händen eine Illusion, 7 Patienten erlebten an beiden Händen keine Illusion und 11 Patienten erlebten kontraläsional keine Illusion. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenstellung der erhobenen Daten über Altersstruktur, Händigkeit und Dauer bis zur Untersuchung nach Symptombeginn.

	Anzahl	Alter in Jahren Mittelwert (SD/ Median)	Rechtshänder	Linkshänder	Intermediärhänder	Tage bis zur Untersuchung (SD)
Patienten	70	59,5 (13,4/ 62)	94,3%	0%	5,7%	4,5 (2,8)
Patienten mit PHI beidseits	52 (74,3%)	59,7 (13,3/ 62)	94,2%	0%	5,8%	4,2 (2,2)
Patienten ohne PHI beidseits	7 (10%)	65 (12,5/ 66)	100%	0%	0%	7,1 (3,5)
Patienten mit kontraläsional keiner PHI	11 (15,7%)	54,8 (13,6/ 59)	90,9%	0%	9,1%	5 (4,2)

Tabelle 3: Demographische Daten und Zeit zwischen Akutsymptomatik und Untersuchung bei den Schlaganfallpatienten, gruppiert nach Auftreten der PHI.

Tabelle 4 im Anhang gibt einen Überblick über die wichtigsten in der Anamnese und neurologischen Untersuchung während des Klinikaufenthaltes erhobenen klinischen Parameter der Schlaganfallpatienten.

In Tabelle 5 ist die Häufigkeit der klinischen Befunde in den nach Auftreten der PHI gruppierten Untergruppen der Patienten dargestellt.

	n	Rechte Seite betroffen (%)	Linke Seite betroffen (%)	HP (%)	HH (%)	Faziale Parese (%)	Dysarthrie (%)	Aphasie (%)	HA (%)
Alle Patienten	70	26 (37,1)	25 (35,7)	41 (58,6)	17 (24,3)	17 (24,3)	22 (31,4)	10 (14,3)	8 (11,4)
Patienten mit PHI beidseits	52	21 (40,4)	16 (30,8)	29 (55,8)	11 (21,1)	14 (26,9)	15 (28,8)	7 (13,5)	7 (13,5)
Patienten mit kontraläsional keiner PHI	11	3 (27,3)	6 (54,5)	7 (63,6)	5 (45,4)	3 (27,3)	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)
Patienten ohne PHI	7	2 (28,6)	3 (42,8)	5 (71,4)	1 (14,3)	0	4 (57,1)	1 (14,3)	0

Tabelle 5: Häufigkeit klinischer Befunde in den Patientenuntergruppen

3.3.3 Ergebnisse des Fragebogens zum Körper selbstgefühl (KSG)

Der vollständige Fragebogen zum Körper selbstgefühl wurde von 64 Patienten beantwortet.

Es gaben 18 (28%) Patienten ein gestörtes KSG zum Zeitpunkt der Untersuchung („zu wie viel Prozent gehört Ihre Hand im Moment zu Ihnen?“) an (Abbildung 11). 12 der Patienten mit Asomatognosie hatten einen rechtshemisphärischen, 6 einen linkshemisphärischen Schlaganfall.

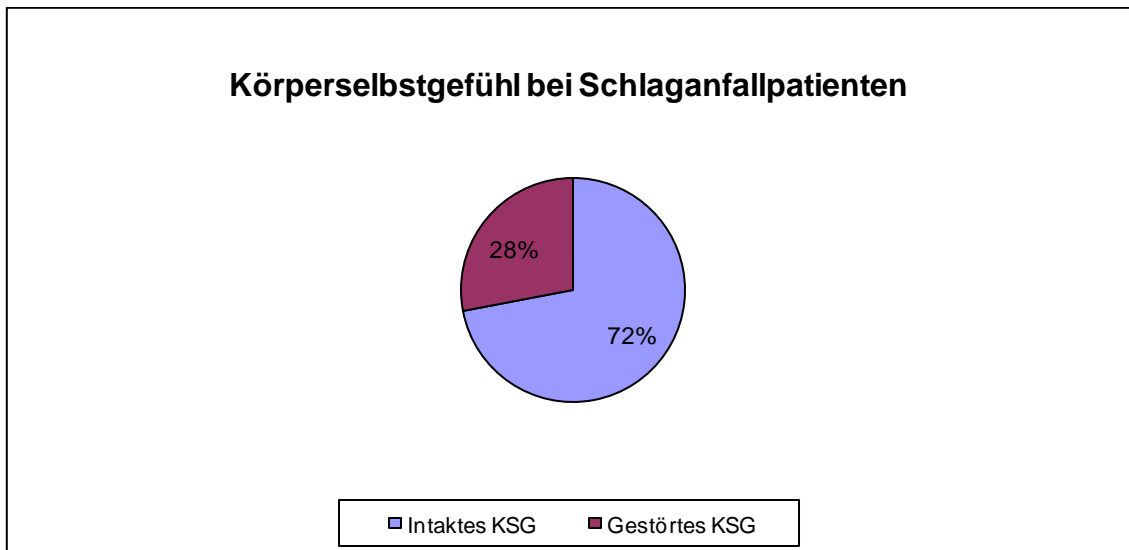


Abbildung 11: Prävalenz eines intakten bzw. gestörten Körperselbstgefühls in den untersuchten Schlaganfallpatienten (n= 64)

14 Patienten, die ihr Körperselbstgefühl als gestört empfanden, erlebten trotzdem an beiden Händen eine Illusion, lediglich 2 Patienten erlebten kontraläsional keine Illusion, nur 2 Patienten gaben gar keine Illusion an (Abbildung 12).

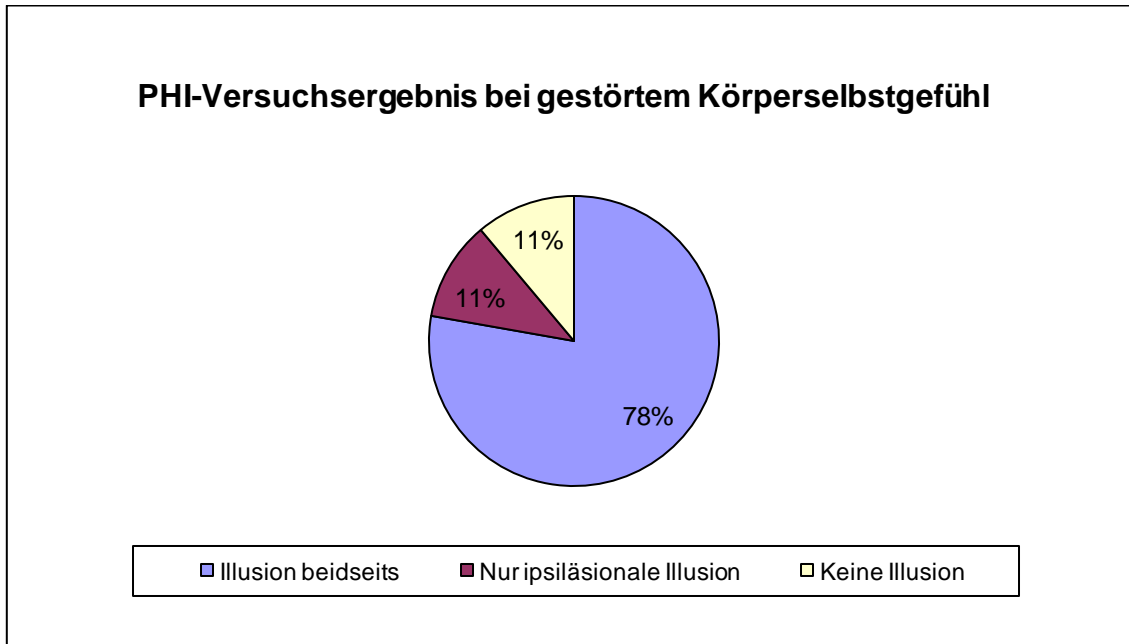


Abbildung 12: PHI-Ergebnis bei gestörtem Körperselbstgefühl (n= 18)

Umgekehrt empfanden 5 (71,4%) von insgesamt 7 Patienten, die nur einseitig eine Illusion erlebten, ein intaktes KSG.

81,8% der Patienten, die an beiden Händen keine Illusion erlebten, gaben ein intaktes Körper selbstgefühl an.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der angegebenen Illusionsintensität zwischen Patienten mit und ohne gestörtem KSG, weder an der kontraläsionalen ($p=0,708$), noch an der ipsiläsionalen ($p=0,723$) Hand. Außerdem fand sich keine signifikante Korrelation zwischen den KSG-Scores- und den Scores bei Illusionsstörung. Zusammenfassend zeigte sich kein klinischer Zusammenhang zwischen einem gestörten KSG und einer Störung der Puppenhandillusion.

Bei dem Strichtest zur Suche nach einem extrapersonellen Neglect verfehlten 23 (36,5%) Patienten die Mitte des Striches um mehr als 6,5mm. 17 dieser Patienten erlebten beidseits eine PHI, 4 hatten kontraläsional und 2 hatten an beiden Händen keine Illusion erlebt.

Im Uhrentest zeigten lediglich 2 Patienten das neglecttypische Einzeichnen der Ziffern nur auf der rechten Seite des Ziffernblattes - jedoch hatte nur einer dieser beiden Patienten auch den Strichtest durch Markierung bei 15mm von der Mitte neglecttypisch bearbeitet.

Keiner der 64 Patienten litt zum Zeitpunkt der Befragung an einer Anosognosie.

3.3.4 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Patientengruppe

Vergleichsdaten bezüglich Alter und Händigkeit in der Kontrollgruppe sowie in der Gruppe der Schlaganfallpatienten sind in Tabelle 6 dargestellt.

	Anzahl (weiblich in %)	Alter in Jahren (MW \pm SD)	Händigkeit (RH / IH / LH)
Kontrollgruppe	120 (53,3)	35.6 \pm 19.1	99 / 18 / 3
Jüngere (<50 y)	90 (52,2)	25.3 \pm 5.3	73 / 14 / 3
Ältere (\geq 50 y)	30 (56,7)	66.7 \pm 9.1	26 / 4 / 0
Schlaganfallpatienten	70 (32,8)	59.5 \pm 13.4	66 / 4 / 0

Tabelle 6: Vergleich demographischer Daten zwischen Kontroll- und Patientengruppe

Beim Ergebnisvergleich des PHI-Versuches zeigt sich, dass in der Kontrollgruppe die Illusion häufiger beidseits erlebt wurde (85,8%) als in der Patientengruppe (74,3%)

(Tabelle 7 und Abbildung 13). Dieser Unterschied wird noch deutlicher beim Vergleich mit dem Ergebnis der älteren Kontrollgruppe (86,6%). Das Auftreten der Illusion nur auf einer Seite kam in der Kontrollgruppe in lediglich 5% der Fälle (3,3% in der älteren Gruppe), in der Patientengruppe aber in 15,7% der Fälle vor. Das Gleiche gilt für die Gruppe derer, die gar keine Illusion erlebten - es waren 1,7% der Probanden (ältere Gruppe 3,3%), bei den Patienten jedoch 10% (Tabelle 7 und Abbildung 13).

	Beidseits RHI induzierbar	Einseitig keine Illusion	Keine RHI induzierbar	Normale Somatognosie	Kontraläsionale Asomatognosie
Kontrollgruppe	103 (85,8%)	6 (5%)	2 (1,7%)	./.	./.
Jüngere <50 y	77 (85,5%)	5 (5,5%)	1 (1,1%)	./.	./.
Ältere ≥50 y	26 (86,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	./.	./.
Schlaganfallpatienten	52 (74,3%)	11 (15,7%)	7 (10,0%)	46 (71,9%)	18 (28,1%)

Tabelle 7: Vergleich der PHI-Ergebnisse zwischen Kontroll- und Patientengruppe

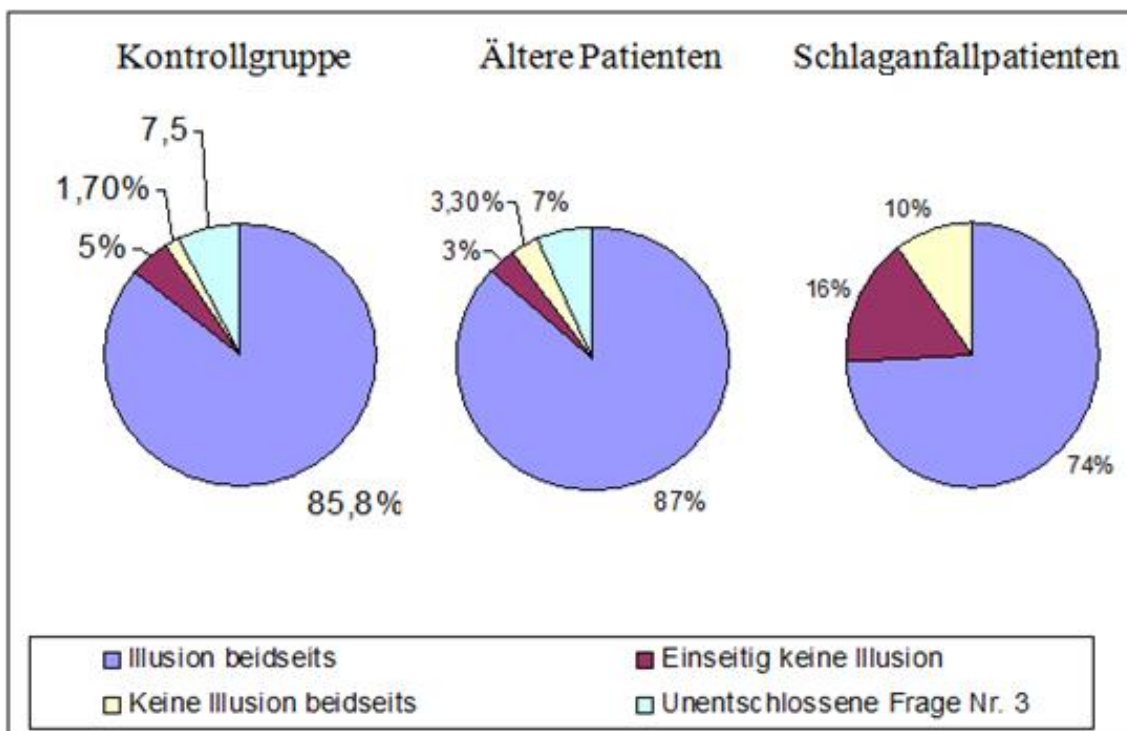


Abbildung 13: Vergleich der PHI-Ergebnisse zwischen Kontrollgruppe und Schlaganfallpatienten

3.3.5 Ergebnisse der Additionsmaske und Subtraktionsanalysen

Additionsmaske:

Die durch Übereinanderlagerung aller Ischämieareale entstandene Additionsmaske zeigt Abbildung 14. Ein Maximum an überlappenden Läsionen fand sich in den Basalganglien und in der periventrikulären weißen Substanz, Ausdruck für Ischämien im Versorgungsbereich der A. cerebri media. Hinsichtlich anatomisch definierter Regionen zeigten sich hauptsächlich Läsionen im Inselkortex, Putamen, post- und präzentralen Kortex und im Thalamus.

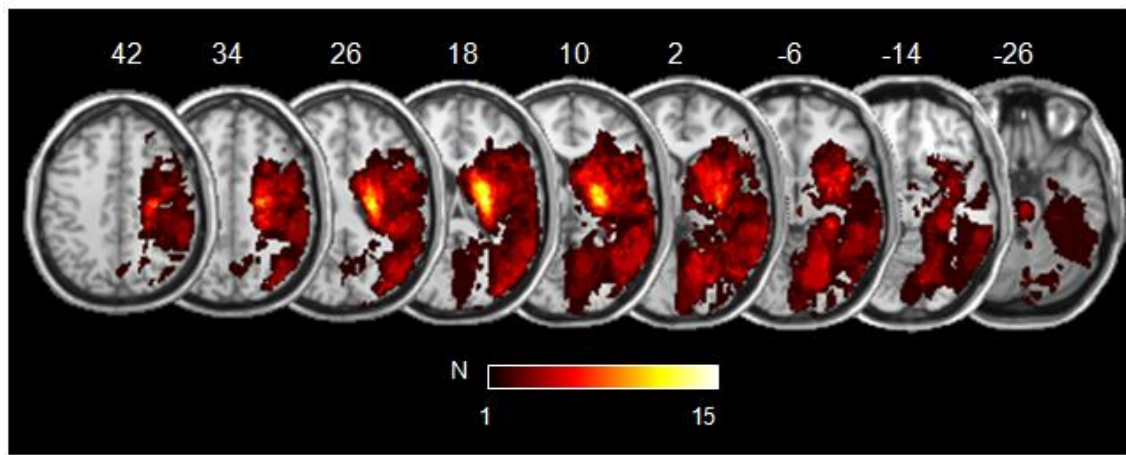


Abbildung 14: Additionsmaske aller Läsionen der 70 Schlaganfallpatienten. Hierbei repräsentiert die Farbe eines Voxels die Anzahl der Patienten, die in diesem Voxel eine ischämische Schädigung aufweisen (dunkelrot $n=1$; weiß=15). Die stereotaktischen z-Koordinaten der Transversalschnitte sind angegeben (MNI152).

Subtraktionsanalysen:

Im Folgenden sind die Ergebnisse verschiedener Subtraktionsanalysen dargestellt.

Ein beidseitiger Illusionsverlust führte zu den in Abbildung 15 dargestellten. Eine relative Läsionshäufung von $>20\%$ bis 60% (hellrot und gelb) stellt sich im Thalamus und im Bereich der Basalganglien dar (Abbildung 15).

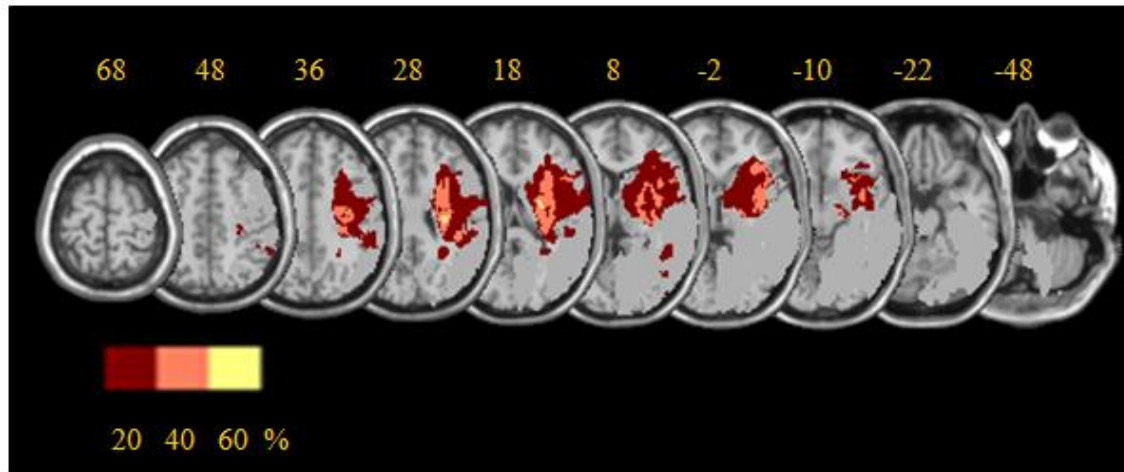


Abbildung 15: Subtraktionsanalyse der Patientengruppen „Illusionsstörung beidseits“ (n = 7) minus „intakte PHI“ (n = 52). Die Farbcodierung zeigt für jedes Voxel die Häufigkeit der Läsion dieses Voxels in der einen Gruppe nach Subtraktion der Häufigkeit in der anderen Gruppe in Farbstufen zu jeweils 20% an.

Eine nur kontraläsionale PHI-Störung war mit Läsionen in fronto-parietalen Bereichen, im Thalamus, den Basalganglien und der Inselrinde assoziiert (Abbildung 16).

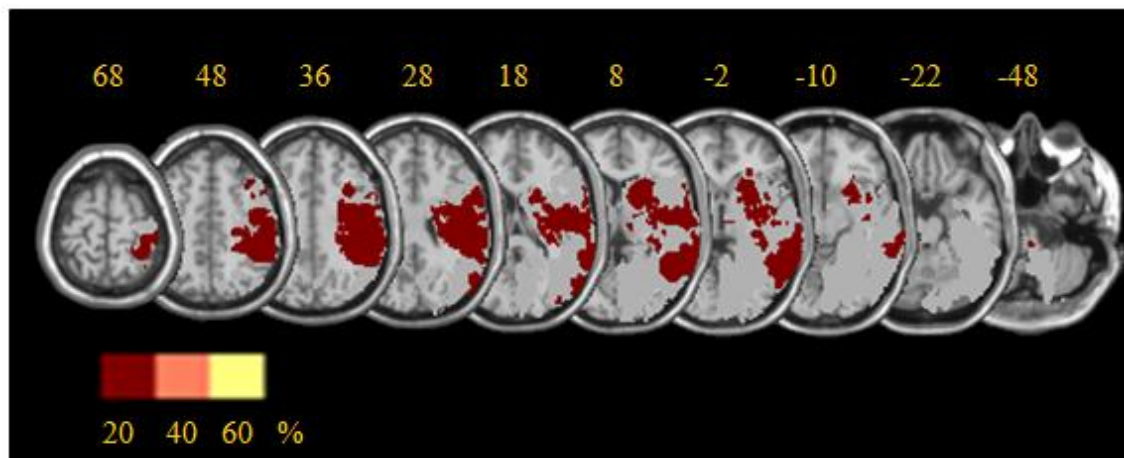


Abbildung 16: Subtraktionsanalyse der Patientengruppe „kontraläsionale PHI-Störung“ (n= 11) und „intakte PHI“ (n= 52).

Bei Zusammenfassung aller Patienten mit ein- oder beidseitiger Illusionsstörung imponierte eine relative Läsionshäufung in wiederum frontoparietalen Bereichen, sowohl kortikal als auch der subkortikalen Faserverbindungen, außerdem im Thalamus, den Basalganglien und der Inselrinde (Abbildung 17).

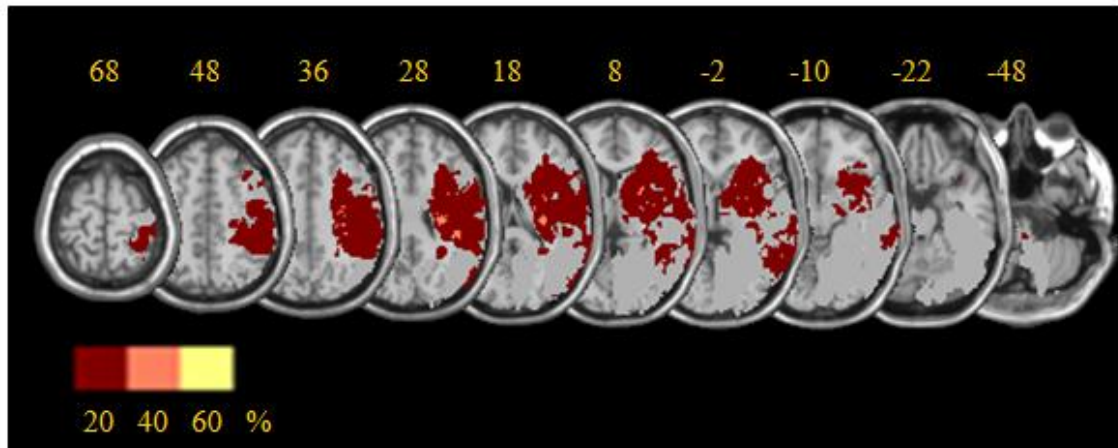


Abbildung 17: Subtraktionsanalyse der Patientengruppen „ein- und beidseitige PHI-Störung“ (n= 18) und „intakte PHI“ (n= 52).

Ein gestörtes Körper selbstgefühl war vornehmlich mit Läsionen in den Basalganglien und im Thalamus assoziiert (Abbildung 18).

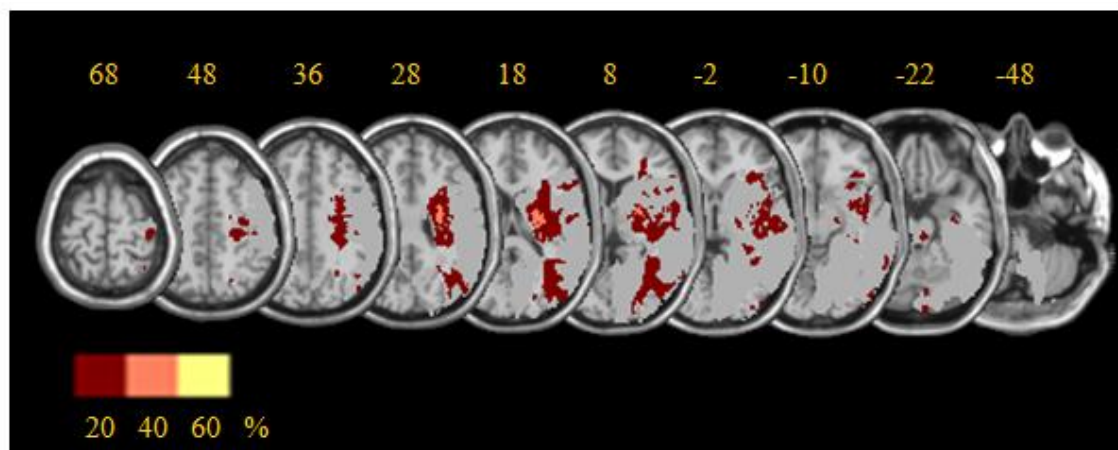


Abbildung 18: Subtraktionsanalyse zum Körper selbstgefühl mit den Patientengruppen „gestörtes KSG“ (n= 18) und „intaktes KSG“ (n= 45).

3.3.6 Ergebnisse der VLSM-Analyse

In der VLSM-Analyse der Daten bei kontraläsionaler PHI-Störung fanden sich einige Voxelgruppen in der weißen Substanz, deren Läsion einen signifikanten Einfluss auf das untersuchte Verhalten haben. Die betreffenden Voxel liegen in der subkortikalen weißen Substanz, entlang der Seitenventrikel und im Bereich der Stammganglien (Abbildung 19 A). Bei der VLSM-Analyse der Daten bei ipsilateraler PHI-Störung fand

sich eine ähnliche Verteilung der Läsionen wie bei kontraläsionaler PHI-Störung, jedoch etwas weiter ausgebreitet als oben beschrieben (Abbildung 19 B).

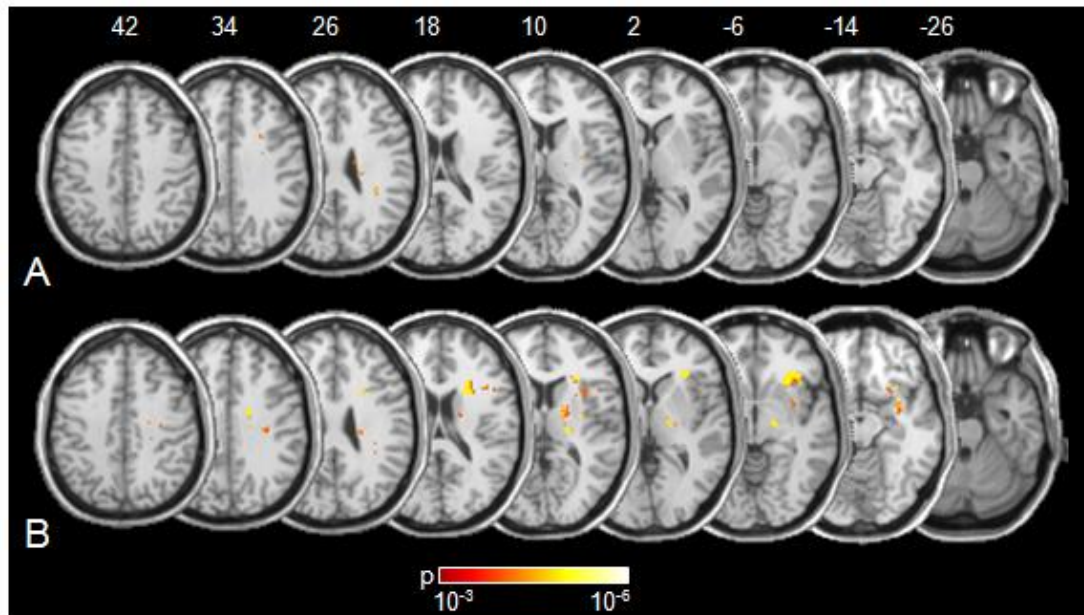


Abbildung 19: Repräsentative Schichten der VLSM-Analyse bei (A) kontraläsionaler und (B) ipsiläsionaler PHI-Störung. Zur Darstellung kommen die Signifikanzniveaus, die sich aus t-Tests auf voxel-by-voxel Basis ergeben. Patienten mit einer Läsion in einem bestimmten Voxel wurden hinsichtlich des PHI-Ergebnisses mit Patienten verglichen, die in diesem Voxel keine Läsion hatten. Die Signifikanzniveaus sind zwischen 10^{-3} und 10^{-6} dargestellt, wobei niedrige p-Werte hell und hohe p-Werte dunkel wiedergegeben sind. Die stereotaktischen z-Koordinaten der Transversalschnitte sind angegeben (MNI152).

Die VLSM-Analyse hinsichtlich einer kontraläsionalen Asomatognosie erbrachte Voxel im Bereich des Thalamus, der Basalganglien und im Hirnstamm (Abbildung 20).

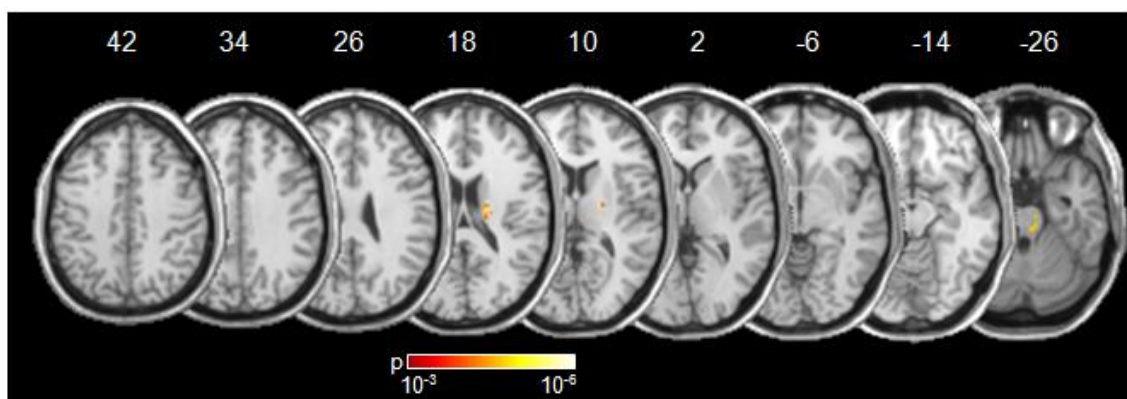


Abbildung 20: VLSM-Analyse bei Angabe einer kontraläsionalen Asomatognosie. Die Signifikanzniveaus sind zwischen 10^{-3} und 10^{-6} angegeben und farblich kodiert. Die stereotaktischen z-Koordinaten der Transversalschnitte sind angegeben (MNI152).

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die funktionelle Beteiligung verschiedener Hirnregionen an einer Illusion des Körper selbstgefühls im Rahmen einer MRT-Läsionsstudie zu beleuchten. Außerdem sollte untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen einer Illusionsstörung und einer Asomatognosie nach Schlaganfall gibt.

Das Körper selbstgefühl ist ein integraler Bestandteil der menschlichen Wahrnehmung, dessen Störung z.B. nach einem Schlaganfall eine gravierende Behinderung für den Betroffenen bedeutet. Die Grundlagen der Entstehung dieses Gefühls sind allerdings bisher nur teilweise bekannt.

4.1 Die Kontrollgruppe

Bisher gibt es keine wissenschaftliche Veröffentlichung, in der eine große Gruppe gesunder Probanden mit der PHI untersucht wurde. Diese Lücke wurde im Rahmen unserer Studie geschlossen. Erstmals wurden PHI-Normalwerte erhoben, die sich auch für die Beurteilung der PHI-Ergebnisse einer Patientengruppe eignen.

4.1.1 Vergleichbarkeit von Daten der Kontrollgruppe mit Daten der Patientengruppe

Für die Interpretation der PHI-Ergebnisse der Patientengruppe ist von großer Wichtigkeit, dass bei der Datenanalyse der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der PHI in Bezug auf Alter, Geschlecht, Körperseite und Händigkeit gefunden wurden.

Durch statistische Analyse der Kontrollgruppendaten haben wir festgestellt, dass keiner dieser Parameter, insbesondere ein Alters- und ein Unterschied in der Geschlechtsverteilung, einen signifikanten Einfluss auf das PHI-Ergebnis haben. Dadurch ist den vorhandenen demographischen Unterschieden zwischen unserer Kontroll- und Patientengruppe ausreichend Rechnung getragen, die PHI-Ergebnisse der Kontrollgruppe können als PHI-Normalwerte verwendet werden.

4.1.2 Über die Induzierbarkeit der Puppenhandillusion bei gesunden Menschen

Es zeigte sich, dass bei einem sehr großen Teil gesunder Menschen die Illusion an beiden Händen auslösbar ist (85,8%), die Illusion jedoch auch von 5% der Probanden nur einseitig und von 1,7 % gar nicht erlebt wurde.

Die von uns gefundene hohe PHI-Prävalenz stimmt mit den Erkenntnissen einer Untersuchung überein, in der eine PHI-Prävalenz von 90% in einer kleinen Stichprobe von 10 gesunden Probanden gefunden wurde (Araújo und Brasil-Neto 2003). Bei Voruntersuchungen für die fMRT-Studie von Ehrsson et al. wurde die PHI von 72% der getesteten Probanden empfunden, bei einer Stichprobengröße von 25 Personen (Ehrsson et al., 2004, supplementary online material).

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fanden Botvinick und Cohen Antwortwerte von 6,0 bis 7,0 für die PHI anzeigenden Fragen 1, 2 und 3 und fehlende Zustimmung anzeigende Antwortwerte für die Fragen 4 bis 9 (Botvinick und Cohen 1998). Eine Analyse der PHI-Prävalenz in verschiedenen Altersgruppen und die Abhängigkeit der Illusion von Händigkeit, Geschlecht und Körperseite gibt es in der Literatur bisher nicht.

Die Gründe, weshalb einige Probanden bei intaktem Körper selbstgefühl keine Illusion angaben, können nur gemutmaßt werden:

Ein bei einigen Probanden besonders stark ausgeprägter, „unbeirrbarer“ Lagesinn, der die Inkongruenz zwischen der Position der Puppen- und der eigenen Hand zu groß werden ließ.

Zu dieser These passt die Vorstellung, dass die Selbstattribution der Puppenhand durch eine Verzerrung der Propriozeption zugunsten des visuellen Eindruckes im Rahmen einer intermodalen Anpassung zustande kommt (Botvinick und Cohen 1998). Diese Angleichung auf Kosten der Propriozeption wurde bei einigen Probanden möglicherweise durch den zu dominanten Lagesinn nicht zugelassen.

Die Ergebnisse verschiedener Studien belegen, dass die Position der Puppenhand eine wichtige Rolle bei der Illusionsentstehung spielt und der Lagesinn ab einer bestimmten, möglicherweise individuell unterschiedlich hohen, Schwelle eine Illusion verhindert (Graziano 1999; Pavani et al., 2000; Farné et al., 2000).

Auch eine nicht immer ganz exakte Berührung der Puppen- und Probandenhand zum gleichen Zeitpunkt an gleichem Ort mag bei einigen Probanden die Illusionsentstehung verhindert haben. Der hohe Anspruch an die Synchronizität von gespürter und gesehener Pinselberührung für die Illusionsentstehung wurde bereits belegt (Armel und Ramachandran 2003).

Die innerliche Verweigerung, eine solche Täuschung zuzulassen oder zuzugeben, getreu dem Motto „was nicht sein kann, darf auch nicht sein“ mag bei einigen Probanden die Illusionsangabe verhindert haben.

Zusammenfassend ist die Puppenhandillusion bei einem sehr großen Teil gesunder Menschen an beiden Händen schnell und überzeugend induzierbar. Die große Kontrollgruppe macht es möglich, unsere Daten als PHI-Normalwerte anzuwenden.

4.2 Die rTMS-Untersuchung

Bei der rTMS-Untersuchung mit 8 Probanden konnte nach Stimulation des prämotorischen Kortex keine signifikante Änderung des Illusionserlebnisses beobachtet werden. Gründe für das Ausbleiben eines Effektes der rTMS auf die Illusion könnten folgende Umstände sein:

Es ist möglich, dass trotz der eingesetzten Neuronavigation eine nicht hinreichend präzise Auswahl des Stimulationsortes stattgefunden hat und dadurch der ventrale prämotorische Kortex verfehlt wurde. Aber auch wenn das makroskopische Ziel präzise erreicht worden ist, muss die Möglichkeit bedacht werden, dass die zytoarchitektonisch definierte Region, die allein für den Verhaltenserfolg ausschlaggebend ist, verfehlt worden sein könnte. Im Vergleich von anhand funktioneller Bildgebung festgelegten und histologisch definierten Kortexregionen zeigte sich nämlich, dass die durch Sulci und Gyri vorgegebenen anatomischen Regionen extrem variabel sind und diese fast nie mit den zytoarchitektonisch definierten Regionen übereinstimmen (Amunts et al., 2007).

Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die durch rTMS bewirkten, sehr kleinen Effekte nur in einer großen Probandengruppe nachweisbar wären und die Stichprobengröße somit zu klein gewesen sein könnte. Allerdings konnten mit dem von uns angewandten rTMS-Protokoll im Rahmen anderer Studien bereits sowohl motorische als auch nicht-

motorische Verhaltensänderungen in ähnlich dimensionierten Stichproben bewirkt werden. Unter anderem wurde eine Verminderung von MEP-Amplituden um bis zu 50% von der Ausgangsamplitude nach rTMS über dem primär motorischen Kortex für die Dauer von ca. 20 Minuten gezeigt (Huang et al., 2005), in einer anderen Studie währte die Verringerung der MEP-Amplituden bis zu 8 Minuten nach Stimulationsende (Di Lazzaro et al., 2002). Zudem wiesen Huang et al. unter rTMS eine Verlängerung der Reaktionszeit bei Probanden nach, die als Reaktion auf einen Reiz an der kontralateral zum stimulierten Kortex gelegenen Hand eine Taste drücken sollten, bzw. eine verkürzte Reaktionszeit an der ipsilateralen Hand (Huang et al., 2005).

In unserer Probandengruppe wurde der ventrale prämotorische Kortex durch rTMS stimuliert. Es ist denkbar, dass der PMv weniger responsiv auf eine rTMS Intervention ist als andere kortikale Strukturen. Generell ist allerdings bereits eine Rezeptivität des prämotorischen Kortex u.a. durch Nachweis von Exzitabilitätsminderungen von in M1 stimulierten MEPs, jedoch auch durch Verhaltensmessungen gezeigt worden (Terao et al., 2007). In diesen Studien wurde vornehmlich der dorsale prämotorische, nicht jedoch der ventrale prämotorische Kortex stimuliert. Neurophysiologische Gründe für eine gegenüber dem dorsalen prämotorischen Kortex verminderte Responsivität des ventral prämotorischen Kortex lassen sich nicht ersehen.

Eine nicht essentielle Rolle des prämotorischen Cortex' für die Illusionsentstehung wäre natürlich ein weiterer Erklärungsansatz für den ausbleibenden Effekt der rTMS (Rorden und Karnath 2004), steht aber im Gegensatz zu den weiter unten diskutierten eigenen Ergebnissen der Läsionsbetrachtungen und der funktionellen Aktivierungstudien von Ehrsson et al.. Möglicher Weise ist neben den oben aufgeführten Vermutungen für das Nichtauftreten von Veränderungen der Puppenhandillusion nach rTMS auch eine bilaterale Störung des prämotorischen Kortex' notwendig, um einen nachweisbaren Einfluss auf die Puppenhandillusion zu bewirken.

4.3 Die Patientengruppe

4.3.1 Datenerhebung und Nebenbefunde

Ein Anspruch dieser Arbeit war es, die Patienten möglichst früh nach Symptombeginn zu untersuchen, um dem Einsetzen von kompensatorischer Neuroplastizität und anderer

Reorganisationsvorgänge zuvorkommen (Rorden und Karnath 2004; Raineteau und Schwab 2001).

Bei einer durchschnittlichen Dauer von $4,5 \pm 2,8$ (SD) Tagen vom Beginn der Symptomatik bis zur Untersuchung ist dies wahrscheinlich zufrieden stellend gelungen.

4.3.2 Über die Ergebnisse des Puppenhandversuches bei Schlaganfallpatienten

Wir fanden eine kontraläsional fehlende PHI bei 11 (16%) unserer Patienten. Eine beidseits gestörte PHI zeigte sich bei 7 (10%) weiteren Patienten. Jeweils 50% der Patienten hatten einen rechts- bzw. links-hemisphärischen Schlaganfall erlitten.

Beim Vergleich der PHI-Ergebnisse der Patienten- mit der Kontrollgruppe wird deutlich, dass die Illusion in der Patientengruppe seltener beidseits auftrat (74,3% vs. 85,8%), sehr viel häufiger gar keine Illusion entstand (10% vs. 1,7%) und auch häufiger nur einseitig eine Illusion ausgelöst werden konnte (15,7% vs. 5%). Auch beim Vergleich der älteren Probanden mit der Patientengruppe bleibt ein deutlicher Unterschied bei der PHI-Prävalenz bestehen (86,6% vs. 74,3%).

Aus diesen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass das Ereignis eines Schlaganfalles offensichtlich in manchen Fällen die Fähigkeit herabsetzt, die Puppenhandillusion zu erleben bzw. sie anzugeben. Gründe hierfür mögen folgende sein:

- Unspezifische Effekte durch die Tatsache, dass die Patienten während des Versuches nicht in der Lage waren, sich voll auf das Erlebnis und die Illusionsentstehung zu konzentrieren.
- Spezifische Effekte durch Fernwirkung der läsierten Region.
- Als wichtigste und bedeutendste Ursache für die erheblichen PHI-Ergebnisunterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten ist die Schädigung bzw. Zerstörung der Hirnregionen, die notwendig für die Illusionsentstehung und -vermittlung, bzw. am Verarbeitungsprozess der Illusionsempfindung beteiligt sind, zu nennen.

4.3.3 Ergebnisse der MRT- und VLSM-Analysen

Die Additionsmaske aller markierten Ischämien zeigt, dass ein beträchtlicher Teil der Hirnsubstanz durch die Läsionen unserer Patientengruppe erfasst wird. Ein Großteil der markierten Läsionen befindet sich supratentoriell im Versorgungsgebiet der A. cerebri

media, mit einer maximalen Anzahl an überlappenden Läsionen in den Basalganglien und der periventrikulären weißen Substanz. Hinsichtlich anatomisch definierter Regionen zeigten sich Ischämien vor allem im Inselkortex, Putamen, post- und präzentralen Kortex sowie im Thalamus.

Weniger Ischämien finden sich im Versorgungsbereich der A. cerebri posterior, der geringste Anteil betraf das Gebiet der A. cerebri anterior, was im Wesentlichen der üblichen Häufigkeitsverteilung ischämischer Ereignisse im ZNS entspricht (Hamann et al., 2002). Bei einigen Patienten waren auch infratentoriell gelegene Regionen von einer Ischämie betroffen.

Die Läsionswahrscheinlichkeit im ZNS ist nicht gleichmäßig über das gesamte Hirnvolumen verteilt sondern abhängig von der Gefäßarchitektur und durch die unterschiedliche Vulnerabilität von Hirnarealen bedingt (Rorden und Karnath, 2004).

Aus der einfachen Additionsmaske aller Läsionen ergeben sich Hinweise auf eine unterschiedliche Vulnerabilität verschiedener Gebiete innerhalb des Versorgungsbereiches der A. cerebri media, die sich unter anderem durch das unterschiedlich große Perfusionsvolumen der einzelnen Gefäße ergibt. So waren in unserer Studie die Basalganglien besonders häufig durch eine Ischämie betroffen, ein Gebiet, das durch die Aa. lenticulae striatae des M1-Abschnittes der A. cerebri media versorgt wird (Caviness et al., 2002).

Durch die Subtraktionsanalyse zeigt sich bei beidseitigem Illusionsverlust eine relative Läsionshäufung in den Basalganglien und im fronto- parietalen Bereich, wohingegen die Temporal- und Occipitallappen nicht betroffen waren. In den Basalganglien und im Thalamus zeigt die Subtraktionsanalyse sogar eine relative Läsionshäufung von >20% bis 60%.

In der VLSM-Analyse bei PHI-Störung zeigten sich signifikante Läsionsvoxel in der subkortikalen weißen Substanz in direkter struktureller Nähe zum prämotorischen (PMv), dorsal präfrontalen und parietalen Kortex, zum Thalamus und im Bereich der Stammganglien.

Unsere Ergebnisse passen insofern zu den Resultaten der fMRT-Studie von Ehrsson et al., die das Auftreten der PHI mit Aktivität in bilateral prämotorischen, kontralateral parietalen und zerebellären Regionen assoziiert sahen (Ehrsson et al., 2004).

In einer PET-Studie wurde Aktivität im kontralateralen parietalen Kortex, insbesondere im somatosensorischen Kortex mit der Berührung der Probandenhand bei nicht bestehender PHI assoziiert. Während der PHI wurde Aktivität in der rechten posterioren Insula und im frontalen Operculum beobachtet. Die Autoren schlagen diese Strukturen als ein Netzwerk vor, welches eine fundamentale Rolle in der Zuschreibung sensorischer Stimuli zum eigenen Körper spielt (Tsakiris et al., 2007). Diese Meinung passt zu unseren Ergebnissen, da sich die mit einer gestörten PHI einhergehenden signifikanten Läsionen in struktureller Nähe zum prämotorischen, parietalen und dorsal präfrontalen Kortex befinden.

Makin et al. gehen ebenfalls von einer Beteiligung des prämotorischen und parietalen Kortex bei der PHI-Entstehung aus. Der parietale Kortex löse den Konflikt zwischen visueller und taktiler Information durch eine Rekalibrierung der eingehenden somatischen Informationen. Im prämotorischen Kortex hingegen wird die Berührungswahrnehmung vermittelt indem die visuellen und taktilen Ereignisse in handzentrierte Koordinaten eingebunden werden, wodurch der Proband dann den Eindruck hat, die Puppehand fühle sich wie die eigene an (Makin et al., 2008). Den Hinweis auf eine Beteiligung des prämotorischen Kortex sowie der parietalen Area 5 bei der Integration visueller und propriozeptiver Informationen zur Repräsentation der Extremitätenposition hatten Graziano et al. bereits in zwei Einzelneuronenstudien bei Affen gefunden (Graziano et al., 1999; Graziano et al., 2000).

Im Falle einer kontraläsionalen Asomatognosie zeigten sich in unserer Studie signifikante Voxel im Bereich des Thalamus, der Basalganglien und des Hirnstammes sowie subkortikal in struktureller Nähe zum präfrontalen- und parietalen Kortex.

Die Beteiligung verschiedener kortikaler und subkortikaler Regionen in der funktionellen Anatomie der Asomatognosie wurde in der Literatur bereits wiederholt diskutiert: In einer Studie mit 16 Patienten mit rechtshemisphärischen Ischämien werden der supramarginale Gyrus und dessen subkortikale Verbindungen innerhalb der posterioren Corona radiata am häufigsten mit einer Asomatognosie in Verbindung gebracht (Feinberg et al., 1990). Auch der rechte posteriore parietale Kortex war wiederholt für das Auftreten einer Asomatognosie verantwortlich gemacht worden (Feinberg et al., 2000; Paysant et al., 2004). In einem Fallbericht führten lediglich sehr kleine und lokalisierte Läsionen im prämotorischen und motorischen Kortex zu einer Asomatognosie (Arzy et al., 2006).

Laut weiterer Läsionsstudien in Schlaganfallpatienten und einer PET-Studie mit gesunden Probanden spielt die rechte posteriore Inselregion eine zentrale Rolle für die Selbstwahrnehmung und für die Wahrnehmung der Funktionstüchtigkeit der eigenen Körperteile (Farrer et al., 2003; Karnath et al., 2005). In einer Fallstudie wird sogar von einer iktal bedingten Asomatognosie berichtet, wobei die epileptische Aktivität in der rechts posterior parietalen Region begann. Durch elektrische Stimulation dieser Region konnte ein plötzlich auftretendes Verfremdungsgefühl der linken unteren Extremität induziert werden (So et al., 2004).

Wir fanden bei 18 von 64 Schlaganfällen eine Asomatognosie der kontraläsionalen Hand. Von diesen 18 Patienten hatten 12 eine rechts- und 6 eine linkshemisphärische Ischämie.

Die Assoziation einer Asomatognosie mit der nicht-sprachdominanten Hemisphäre wurde in einer Studie nachgewiesen, in der neuropsychologische Symptome während der Injektion eines Barbiturates in eine A. carotis untersucht wurden. Hier waren eine Anosognosie für die resultierende Hemiplegie und eine Asomatognosie eindeutig voneinander abgrenzbar (Meador et al., 2000). Diesen Befund können wir im Rahmen unserer Untersuchung bestätigen, da keiner unserer Patienten mit Asomatognosie Zeichen einer zusätzlichen Anosognosie aufwies.

Bemerkenswert bei den in unserer Studie erhobenen Daten ist, dass sich keine wesentlichen signifikanten Voxelüberschneidungen zwischen der Gruppe mit gestörter PHI und der Asomatognosiegruppe fanden. Dies widerspricht der Annahme, dass am Auftreten beider Phänomene die gleichen Hirnregionen oder neuronalen Netzwerke beteiligt sind, wie man es anhand der Literatur hätte vermuten können.

4.3.4 Die PHI und Somatognosie- zwei voneinander unabhängige Phänomene?

Auf den ersten Blick betrachtet nimmt man an, dass ein Patient, der nicht in der Lage ist, seine eigene Hand als zu sich gehörig wahrzunehmen, dies auch nicht für eine Puppenhand aus Plastik wäre.

Überraschenderweise stellte sich diese Annahme im Rahmen unserer Untersuchungen jedoch als falsch heraus.

Ungefähr derselbe Prozentsatz an Patienten mit und ohne Asomatognosie (22 vs. 24%) zeigte eine PHI-Störung, die Scores hinsichtlich einer Asomatognosie bzw. PHI-

Störung korrelierten nicht miteinander. Zudem gab es nahezu keine Läsionsüberschneidung signifikanter Voxel zwischen diesen beiden Gruppen in den Läsionsanalysen.

Diese Ergebnisse sind insofern erstaunlich, als der Puppenhandversuch in der Literatur als wissenschaftliche Methode beschrieben wird, mit dem die Basis der körperlichen Selbstidentifikation untersucht werden kann (Botvinick und Cohen 1998; Ehrsson et al., 2004).

Das Argument, die PHI sei ein rein künstlich erzeugtes Phänomen, welches keinen Bezug zum Körper selbstgefühl hat, wurde im Rahmen verschiedener Studien widerlegt. Es wurde z.B. eine erhöhte Hautleitfähigkeit bei Bedrohung der Puppenhand während bestehender PHI als Zeichen einer vegetativen Schreckreaktion nachgewiesen (Armel und Ramachandran, 2003), auch fand man erhöhte Aktivitätsniveaus in Hirnregionen, die mit Angstgefühlen assoziiert sind, wenn die Puppenhand bedroht wird (Ehrsson et al., 2007). Die Integration der Puppenhand in das eigene Körperbild wurde mehrfach gezeigt (Farné et al., 2000; Pavani et al., 2000; Armel und Ramachandran, 2003).

Generell gibt es zwei grundsätzliche Unterschiede zwischen der „illusionären“ PHI und der „spontanen“ Somatognosie: (i) Für die Entstehung der Illusion ist eine Rekalibrierung der somatischen Informationen zur Überwindung der zu Beginn bestehenden Widersprüche zwischen den visuellen und propriozeptiven Informationen ausschlaggebend, während es bei der Somatognosie überhaupt keine Diskrepanzen solcher Art gibt. (ii) Während der Illusionsentstehung darf die Hand nicht bewegt werden, wodurch ein Informationstyp, das „Gefühl des Ausführens“ (sense of agency), welches bei der Somatognosie immer vorhanden ist, fehlt.

In einer Studie von Tsakiris et al. beobachteten Probanden ein Bild ihrer eigenen Hand unter 3 verschiedenen Konditionen: aktive Fingerbewegung, passive Fingerbewegung und taktile Stimulation (Tsakiris et al., 2006). Eine auf den stimulierten Finger begrenzte Verschiebung der gefühlten Fingerposition als Hinweis auf eine veränderte Körperwahrnehmung wurde für die taktile und die passive Stimulation gefunden. Während aktiver Bewegung eines einzelnen Fingers jedoch waren diese propriozeptiven Verschiebungen nicht nur auf den Finger lokalisiert, sondern bezogen sich auf die gesamte Hand. Die Autoren argumentieren, dass eine rein propriozeptive Wahrnehmung des Körper selbstgefühles nur lokal und fragmentiert sei, während das Gefühl des Ausfüh-

rens verschiedene Körperteile in ein kohärentes, vereinigt und gesamtheitliches Körper selbstgefühl integriert (Tsakiris et al., 2006).

Aufgrund der oben beschriebenen Versuchsergebnisse von Tsakiris et al. und der Tatsache, dass die PHI verschwindet, sobald der Proband einen Finger der untersuchten Hand bewegt, scheint es also noch eine zusätzliche, entscheidende Modalität zur Entstehung der Selbstattribution zu geben, das Gefühl des Ausführens. War man bisher von einer alleinigen Dominanz der visuellen über die propriozeptiven Informationen ausgegangen (Botvinick und Cohen 1998), muss diese Hierarchie möglicher Weise um die Wahrnehmung der selbst kontrollierten und intendierten Bewegung erweitert werden, und die Reihenfolge nun „Ausführen über Vision über Propriozeption“ lauten.

Unter dieser Annahme prüft die klassische PHI nicht alle Aspekte, die ein gesamtheitliches Körper selbstgefühl bei normaler Somatognosie entstehen lässt, sondern lediglich einen lokal begrenzten und fragmentierten Teil desselben.

4.3.5 Über die Rolle der Inselrinde bei Entstehung und Störungen des Körper selbstgefühles

Die Insel wird durch den Sulcus centralis insulae in einen anterioren und posterioren Abschnitt geteilt. Die wichtigsten Verbindungen der posterioren Insel bestehen zum somatosensorischen Kortex (SI, SII), dem superioren und inferioren Parietallappen, zum orbitofrontalen, präfrontalen und prämotorischen Kortex, zum auditorischen Kortex (AI, AII), zum superioren und inferioren temporalen Kortex sowie zu den Basalganglien und zum Thalamus (Augustine 1996).

Eine Beteiligung der Inselrinde bei der Konstitution des „Selbst“ wird in verschiedenen Studien vermutet.

In einer Läsionsstudie mit 27 Schlaganfallpatienten war die rechts-posteriore Insel regelhaft bei einer Anosognosie für Hemiplegie beschädigt (Karnath et al., 2005). Aktivität in der rechten posterioren Inselrinde wurde z.B. im Rahmen einer PET-Studie bei der Selbstattribution nachgewiesen, wenn gesunde Probanden eine beobachtete Bewegung sich selbst zuschreiben (Farrer et al., 2003). Aktivität in der Insel korrelierte hier mit dem Grad der Übereinstimmung zwischen der gesehenen und der intendierten Bewegung. Je größer die Korrelation der eingehenden Informationen war, desto größer das

das Zusammenspiel bzw. durch die unterbrochene Interaktion verschiedener Hirnregionen, insbesondere frontaler und parietaler Kortexregionen, der rechten posterioren Insel und der Stammganglien zustande kommen.

4.3.6 Die Puppenhandillusionstörung- ein Diskonnektionssyndrom?

In unserer MRT-Läsionsanalyse zur PHI wurde keine kortikale Region als implizit ursächlich oder notwendig für die Entstehung bzw. das Ausbleiben der PHI nachgewiesen, die mit einer PHI-Störung einhergehenden geschädigten Hirnregionen befinden sich ausnahmslos subkortikal.

Es fanden sich jedoch Läsionshäufungen in struktureller Nähe zum ventralen prämotorischen Kortex, weshalb wir die Originalhypothese unserer Studie nicht widerlegt sehen.

Jedoch lassen unsere Ergebnisse auch an eine alternative Hypothese denken, nämlich dass die Störung der PHI durch eine primäre Beteiligung und Beeinträchtigung subkortikaler Faserverbindungen und damit durch ein ischämisch bedingtes Diskonnektionssyndrom zu erklären ist.

In Fortführung der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen wurde eine Traktographieanalyse durch Prof. H. Johansen-Berg, Oxford, vorgenommen. Mit dieser Technik können anhand diffusionsgewichteter MRT-Bilder und deren statistischer Auswertung anatomische Vernetzungen verschiedener Hirnregionen dargestellt werden. In der aktuellen Diskonnektionstheorie wird für die Generierung einer Funktion von einem Netzwerk spezialisierter kortikaler Regionen ausgegangen, die untereinander durch parallele, bidirektionale Bahnen verbunden sind. Beim Diskonnektionssyndrom entsteht aus einer kombinierten Störung sowohl kortikaler Areale als auch subkortikaler Faserverbindungen eine ausgedehnte kortikale Dysfunktion (Catani und ffytche 2005).

In unserer Traktographieuntersuchung bei gestörter PHI zeigten sich starke Verbindungen zum ventralen prämotorischen Cortex (PMv) sowie zum präfrontalen und parietalen Cortex, zum Thalamus, den Basalganglien und in das Kleinhirn. Diese als für die PHI funktionell relevant erscheinenden Hirnregionen untermauern die bereits in den Subtraktions- und VLSM-Analysen erhaltenen Erkenntnisse und stehen im Einklang mit Aussagen anderer Autoren. Insbesondere stehen die oben genannten Ergebnisse im Einklang mit der Hypothese, dass der prämotorische Cortex eine Schlüsselrolle in der PHI-

Entstehung spielt und eine Läsion des prämotorischen Kortex oder dessen Verbindungen zu einer PHI-Störung führt. In der fMRT-Studie von Ehrsson et al. war eine bilaterale Aktivierung des prämotorischen Cortex bei bestehender PHI dokumentiert worden (Ehrsson et al., 2004). Die Abwesenheit von transkallosalen Projektionen zum homologen PMv von den mit einer PHI-Störung assoziierten Läsionsvoxeln in unserer Studie legt jedoch die Vermutung nahe, dass die Unterbrechung lediglich eines PMv genügt, um eine PHI-Störung hervorzurufen. Dieser Schluss ist relevant für die Interpretation der rTMS-Studie, deren fehlende Interferenz somit nicht wahrscheinlich mit der Notwendigkeit einer Deaktivierung beider homologer PMv erklärt werden kann.

Im Gegensatz zur PHI-Traktographie ließen sich in der Traktographieanalyse bei Asomatognosie keine Verbindungen zum prämotorischen Cortex darstellen. Dieses Ergebnis ist unter der Annahme einer zentralen Rolle des PMv für die Entstehung der PHI und zweier unterschiedlicher ausschlaggebender neuronaler Mechanismen für PHI und Asomatognosie schlüssig.

4.4 Anmerkungen zur Methodik

4.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patientengruppe- Beeinflussung der Ergebnisse?

Die große Anzahl der noch nach Versuchsdurchführung ausgeschlossenen Patienten (n= 42) ist im Wesentlichen auf MR-tomographisch nachgewiesene, zuvor nicht bekannte ZNS-Verschädigungen sowie auf beidseitige Infarkte zurückzuführen. Bei 11 Patienten wurde aufgrund fehlender ischämischer Läsionen die Diagnose einer transitorischen ischämischen Attacke gestellt. Bei weiteren 11 Patienten wurde wegen Kontraindikationen oder Klaustrophobie kein diffusionsgewichtetes MRT angefertigt.

Hinsichtlich der übrigen Ein- bzw. Ausschlusskriterien ist zu diskutieren, ob insbesondere die beiden im Folgenden aufgeführten Anforderungen die Versuchsergebnisse beeinflusst haben könnten.

Zum einen betrifft dies die Bedingung, dass die Patienten in der Lage sein mussten, leichte Pinselberührungen an der Hand der erkrankten Körperseite zu spüren und zum anderen, dass die Patienten über ausreichende kognitive und sprachliche Fähigkeiten für die Versuchsdurchführung und Fragenbeantwortung verfügen mussten. Anders herum

formuliert wurden Patienten mit ausgeprägter sensorischer Beeinträchtigung der Hände oder einer starken Aphasie aus der Studie ausgeschlossen.

Beide Voraussetzungen waren für das Gelingen des Versuches notwendig und unverzichtbar, jedoch ist nicht auszuschließen, dass für die Wahrnehmung des körperlichen Selbst und für die Verarbeitung sensorischer Informationen bzw. von Sprache eben dieselben Hirnregionen benötigt werden. Das heißt, dass durch die zur Durchführung des Versuches notwendigen Fähigkeiten gerade diejenigen Patienten ausgeschlossen werden mussten, die Ischämien in für unsere Fragestellung essentiellen Regionen erlitten hatten. Konkret sind in diesem Zusammenhang der Occipital- und Temporallappen sowie das Broca- und Wernicke-Areal und der primär- somatosensorische Kortex als unterrepräsentierte Hirnregionen zu benennen.

Um die Tatsache richtig zu interpretieren, dass in unserer Läsionsanalyse die oben genannten Hirnregionen generell unterrepräsentiert sind und der prämotorische Kortex nicht als signifikant betroffene Hirnregion bei PHI-Störung auftritt, bedarf es der folgenden Überlegungen: die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient die aus einer zerebralen Ischämie resultierenden Defizite bemerkt, ist am größten, wenn es zu motorischen, somatosensorischen oder visuellen Ausfällen kommt. Dies wiederum führt zu einer Selektion von Patienten, die Ischämien in sensomotorischen Hirnregionen erlitten haben und bewirkt eine weniger hohe Detektionsrate von Schlaganfällen in den sekundären kortikalen Arealen.

Zusammengenommen zeigen die oben aufgeführten Überlegungen, dass die in dieser Studie angewandte Läsionsmethode möglicherweise eine geringe oder gar fehlende Sensitivität für bestimmte Hirnregionen aufweist. Auf der anderen Seite ist die Läsionsmethode ausgesprochen spezifisch, da sie die Assoziation zwischen einer Kontinuitätsunterbrechung bestimmter Hirnregionen und einer bestimmten Verhaltensweise eindeutig nachweist (Rorden und Karnath 2004).

Eine weitere Einschränkung dieser Studie resultiert aus dem verwandten MRT-Protokoll. Es wurden diffusionsgewichtete Bilder (DWI) zur Visualisierung ischämischer Läsionen in einem möglichst frühen Stadium ausgewertet. Obwohl DWI außerordentlich sensitiv für die Detektion von hyperakuten Infarkten ist (Schaefer et al., 2002), zeigt diese Methode nicht sicher die volle funktionelle Ausdehnung der Läsion. Regionen, die intakt erscheinen, funktionieren durch eine abnormale Perfusion oder

Deafferentierung und Diaschisis nicht wie in intaktem Zustand. Dies mag zu einer Unterschätzung der funktionellen Größe der ischämischen Läsionen geführt haben.

4.4.2 Über die Vorteile eines multimodalen Untersuchungsansatzes

Jede Untersuchungsmethode in den Neurowissenschaften, sei es fMRT, MRT, VLSM oder TMS, hat technikspezifische Vor- und Nachteile und bietet allein stehend nur eine begrenzte Aussagekraft. Da die Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken häufig komplementär zueinander sind, kann durch die Kombination mehrerer Ansätze eine größere Erkenntnisbasis geschaffen werden.

Einige Limitationen einer MRT-Läsionsstudie können z.B. mithilfe funktioneller Bildgebungstechniken überwunden werden. Gleichzeitig muss jedoch als Ausdruck der Komplementarität der verschiedenen Herangehensweisen bedacht werden, dass die Rückschlüsse, die aus Aktivierungsstudien gezogen werden können, gänzlich andere sind als die Erkenntnisse, die eine Läsionstechnik liefern kann (Rorden und Karnath 2004).

VLSM verwendet die gleichen Voxel-basierten Daten, wie sie zur Analyse von funktioneller Bildgebung verwendet werden. Hierdurch können einige Probleme der traditionellen Läsionsanalyse umgangen und eine Brücke zwischen der klassischen Läsionstechnik und der funktionellen Bildgebung geschlagen werden (Bates et al., 2003).

Die Stärkung der Aussagekraft von Einzelergebnissen besteht in der Nutzung konvergierender Werkzeuge für die gleiche Fragestellung (Rorden und Karnath 2004).

Auf die Erforschung einer durch ein degeneratives neuronales System repräsentierten kognitiven Funktion bezogen bedeutet dies, dass die Daten von neurophysiologischen und bildgebenden Studien kombiniert werden müssen (Price und Friston 2002).

4.5 Fazit und Ausblick

Es wurde eine große Gruppe gesunder Probanden mit der PHI untersucht und erstmalig PHI-Normalwerte erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der PHI in Bezug auf Alter, Geschlecht, Körperseite und Händigkeit.

Die PHI kann bei einem Großteil gesunder Menschen an beiden Händen induziert werden, wohingegen 26% der untersuchten Schlaganfallpatienten kontraläsional oder beidseits keine PHI erlebten. Dies ist primär auf eine Schädigung der an der PHI-Entstehung und –Wahrnehmung beteiligten Hirnregionen zurückzuführen.

Bei der rTMS-Untersuchung mit 8 Probanden konnte nach Stimulation des prämotorischen Cortex' keine signifikante Änderung des Illusionserlebnisses beobachtet werden.

Obwohl in unserer MRT-Läsionsanalyse zur PHI keine kortikale Region als implizit ursächlich oder notwendig für die Entstehung bzw. das Ausbleiben der PHI nachgewiesen wurde, kann eine Beteiligung des prämotorischen sowie des parietalen Cortex an der Entstehung der PHI, wie in vorhergehenden Studien postuliert, auf der Basis traktographischer Analysen unterstützt werden.

Ein klinischer Zusammenhang bzw. Läsionsüberschneidungen zwischen einer gestörten PHI und einer Asomatognosie stellten sich nicht dar, wir gehen von zwei unabhängig voneinander bestehenden Mechanismen aus, denen verschiedene neuronale Netzwerke zugrunde liegen.

Die Beteiligung der Inselregion an der Entstehung des Körper selbstgefühles, wie sie in anderen Studien postuliert wird, kann unter der Annahme der Diskonnektionstheorie auch anhand unserer Daten vermutet werden.

Um die neuronale Basis der PHI, des Körper selbstgefühles und seiner Störungen in Zukunft weiter zu ergründen, ist die Anwendung und Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden wie z.B. fMRT, VLSM, PET, TMS und andere Läsionstechniken sinnvoll. So können die Vorteile gewinnbringend genutzt und mögliche Schwächen der einzelnen Methoden ausgeglichen werden.

5. Zusammenfassung

Das Körper selbstgefühl stellt einen elementaren, jedoch selten beachteten Bestandteil unserer Wahrnehmung dar, ohne dass wir den Alltag nicht bewältigen könnten. Umso gravierender ist es, wenn dieses Selbstverständnis für den eigenen Körper oder für einen Körperteil durch z.B. einen Schlaganfall verloren geht. Die Grundlagen der Entstehung und der Störung des Körper selbstgefühles sind bisher nur teilweise bekannt.

Diese Studie hat zwei Aspekte des Körper selbstgefühles bei Schlaganfallpatienten untersucht: die Störung der Puppenhandillusion als eine Unfähigkeit, eine Illusion der Zugehörigkeit einer Puppenhand zum eigenen Körper zu empfinden und Asomatognosie als eine spontane Störung des Zugehörigkeitsgefühles zur eigenen Hand.

Mit der so genannten Puppenhandillusion (PHI) kann auf einfache Weise die Basis der Selbstidentifikation untersucht werden. Innerhalb kurzer Zeit entsteht bei dem Probanden der Eindruck, eine vor ihm liegende Puppenhand gehöre zu ihm. Die PHI entsteht, wenn die eigene, für den Probanden verdeckte Hand und eine für den Probanden sichtbare, direkt über der eigenen Hand platzierte, lebensgroße Puppenhand zeit- und orts-synchron an den Fingern mit Pinseln berührt und bestrichen werden.

Es wurden 120 gesunde Probanden und 70 Schlaganfallpatienten an beiden Händen mit der PHI untersucht und das Vorhandensein der PHI durch einen anschließend beantworteten Fragebogen festgestellt. Zusätzlich wurden 64 Schlaganfallpatienten auf das Vorhandensein einer Asomatognosie hin untersucht.

Eine Analyse der ischämischen Läsionen der Schlaganfallpatienten wurde mit den diffusionsgewichteten MRT-Bildern und frei im Internet erhältlicher Software durchgeführt. Die Ischämien wurden manuell als regions of interest (ROI) markiert und in den Standardraum des MNI152-Gehirns transformiert. Rechtshemisphärische Läsionen wurden über die Mittellinie gespiegelt. Es wurden Subtraktionsanalysen und ein voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) zur Feststellung der für die PHI und eine normale Somatognosie essentiellen Hirnregionen angewandt.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) als reversible Läsionstechnik wurde über dem ventralen prämotorischen Kortex bei 8 Probanden durchgeführt.

Erstmals wurde eine große Gruppe gesunder Probanden mit der PHI untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der PHI in Bezug auf Alter, Geschlecht, Körperseite und Händigkeit. Die PHI konnte bei 86% der Probanden an beiden Händen induziert werden.

Bei der rTMS-Untersuchung konnte nach Stimulation des prämotorischen Kortex keine signifikante Änderung des Illusionserlebnisses beobachtet werden.

Eine kontraläsional gestörte PHI fand sich bei 11 (16%), eine bilateral gestörte PHI bei zusätzlich 7 (10%) der 70 Schlaganfallpatienten.

Wir fanden Läsionsvoxel innerhalb der subkortikalen weißen Substanz in direkter struktureller Nähe zum prämotorischen, präfrontalen und parietalen Kortex sowie zur Inselregion, welche eine signifikante Assoziation mit kontraläsionaler bzw. beidseitiger PHI-Störung aufweisen.

Eine kontraläsionale Asomatognosie wurde bei 18 (28%) von 64 Schlaganfallpatienten gefunden. Asomatognosie korrelierte nicht mit einer gestörten PHI- weder in der klinischen Untersuchung noch hinsichtlich der Läsionslokalisation.

Unsere Resultate sind vereinbar mit einer Rolle des prämotorischen Kortex und dessen subkortikalen Verbindungen, sowie parietaler Hirnregionen und der Inselregion bei der Entstehung der PHI.

Bei Schlaganfallpatienten korrelierte eine Störung der PHI und eine Asomatognosie nicht miteinander, folglich gehen wir von zwei unabhängig voneinander bestehenden Mechanismen aus, denen verschiedene neuronale Netzwerke zugrunde liegen.

6. Literaturverzeichnis

- Amunts, K., Schleicher, A., Zilles, K.** (2007) Cytoarchitecture of the cerebral cortex- More than localization. *NeuroImage* 37, 1061-1065.
- Armel, K., Ramachandran, V.** (2003) Projecting sensations to external objects: evidence from skin conductance response. *Proc. R. Soc. Lond. B* 270, 1499- 1506
- Arzy, S., Overney, L. S., Landis, T., Blanke, O.** (2006) Neural mechanisms of embodiment. *Arch Neurol.* 63, 1022- 1025
- Arau'jo de, V.P., Brasil-Neto, J.P.** (2003) Prevalence of positive test of "rubber hand illusion" in normal subjects. *Clinical Neurophysiology* 114, 154- 165
- Augustine, J. R.** (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 22, 229- 244.
- Azouvi, P.** (2002) Sensitivity of clinical and behavioural tests of spatial neglect after right hemisphere stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 160- 166
- Baier, B., Karnath, H.O.** (2005) Incidence and diagnosis of anosognosia for hemiparesis revisited. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 358- 361
- Baier, B., Karnath, H.-O.** (2008) Tight link between our sense of limb ownership and self-awareness of actions. *Stroke* 39, 486- 488.
- Bates, E., Wilson, S. M., Saygin, A. P., Dick, F., Sereno, M. I., Knight, R. T., Dronkers, N. F.** (2003) Voxel- based lesion- symptom mapping. *Nature neuroscience* 6 (5), 448- 450
- Bendzus, M., Stoll, G.** (2006) Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 5 364- 372
- Berlucchi, G., Aglioti, S.** (1997) The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci.* 20, 560- 564
- Binkofski F, Buccino G, Posse S, Seitz R, Rizzolatti G, Freund J** (1999) A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur J Neurosci* 11, 3276–86.
- Biran, I., Chatterjee, A.** (2004) Alien hand syndrome. *Arch Neurol.* 61 (2), 292- 294
- Bisiach, E., Vallar, G., Perani, D., Papagno, C., Berti, A.** (1986) Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychology* 24 (4), 471- 482

- Bos, v. d. E., Jeannerod, M.** (2002) Sense of body and sense of action both contribute to self- recognition. *Cognition*, 85, 177- 187
- Botvinick, M.** (2004) Probing the neural basis of body ownership. *Science* 305, 782-783
- Botvinick, M., Cohen, J.** (1998) Rubber hands „feel” touch that eyes see. *Nature* 391, 756
- Broca, P.** (1861) Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d’ une observation d’ aphémie (perte de la parole). *Bull. Soc. Anat.* 6, 330- 357
- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, et al.** (2001) Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13: 400–4
- Caviness, V. S. et al.** (2002) Anatomy of stroke, part I : an MRI- based topographic and volumetric system of analysis. *Stroke* 33, 2549- 2556
- Cereda, C., Ghika, J., Meader, P., Bogousslavsky, J.** (2002) Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology* 59, 1950- 1955.
- Critchley, M.** (1953) Disorders of the body- image In *The parietal lobe*, M. Critchley, ed. (Hafner Press, New York) pp. 225- 255 (in der Teilbib Psychiatrie; Signatur: 315/EP III c 82)
- Critchley, M.** (1979) *The Divine Banquet of the Brain and Other Essays*, Raven Press, pp. 92- 105
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Mazzone, P., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M.** (2002) Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 147, 108- 113.
- Ehrsson, H. H., Spence, C., Passingham, R. E.** (2004) That’s my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 305, 875- 877
- Ehrsson, H.H., Spence, C., Passingham, R.E.** (2004) Neural correlates of rubber hand illusion. *Science* 305, Supplementary Online Material: http://www.neuro.ki.se/ehrsson/pdfs/Ehrsson_science_2004_SOM.pdf
- Ehrsson, H. H., Holmes, N. P., Passingham, R. E.** (2005) Touching a rubber hand: feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *The Journal of Neuroscience* 25, 10564- 10573.

- Ehrsson, H.H., Wiech, K., Weiskopf, N., Dolan, R.J., Passingham, R.E. (2007)** Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (23) 9828-33.
- Farah, M. J. (1994)** Neuropsychological inference with an interactive brain: a critique of the locality assumption. *Behav. Brain Sci.* 17, 43- 61
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C. D., Decety, J., Jeannerod, M. (2003)** Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *NeuroImage* 18, 324- 333.
- Farné, A., Pavani, F., Meneghello, F. und Ladavas, E. (2000)** Left tactile extinction following visual stimulation of a rubber hand. *Brain* 123, 2350- 2360
- Feinberg, T.E., Roane, D.M., Ali J. (2000)** Illusory limb movements in anosognosia for hemiplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 511- 513
- Feinberg, T. E., Haber, L. D., Leeds, N. E. (1990)** Verbal asomatognosia. *Neurology* 40, 1391- 1394
- Gallagher, S. (1995).** Body schema and intentionality. In J. L. Bermudez, A. Marcel & N. Eilan (Eds.), *The body and the self* (pp. 225- 244) Cambridge, MA: MIT Press
- Gallagher, S. (2000)** Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends in Cognitive Science* 4, 14- 21
- Ghacibeh, G.A., Shenker, J.I., Winter, K.H., Triggs, W.J., Heilmann, K.M. (2007)** Dissociation of neglect subtypes with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 69, 1122-1127
- Graziano, M. (1999)** Where is my arm? The relative role of vision and proprioception in the neuronal representation of limb position. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 10418- 10421
- Graziano, M. und Gross, C. (1995)** The representation of extrapersonal space: A possible role for bimodal, visual- tactile neurons. In *The cognitive neurosciences*, M. S. Gazzaniga, ed. (MIT Press, Cambridge, MA), 1021- 1034
- Graziano, M., Gross, C. G. (1998)** Spatial maps for the control of movement. *Current Opinion in Neurobiology* 8, 195- 201
- Graziano, M., Cooke, D., Taylor, C. (2000)** Coding the location of the arm by sight. *Science* 290, 1782- 1786

- Haggard, P., Taylor-Clarke, M., Kennett, S.** (2003) Tactile perception, cortical representation and the bodily self. *Curr Biol.* 13 (5) R. 170- 3.
- Haggard, P., Wolpert, D.** (2005) Disorders of body scheme. Zur Publikation angenommen in: *Higher- Order Motor Disorders*, Ed. Freund, Jeannerod, Hallett & Leiguarda, Oxford University Press.
- Hamann, G. F., Siebler, M., von Scheidt, W.** (2002) Schlaganfall. Klinik, Diagnostik, Therapie, interdisziplinäres Handbuch. Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG, Landsberg/ Lech
- Harris, C. S.** (1965) Perceptual adaptation to inverted, reversed and displaced vision. *Psychological Review* 72, 419- 444
- Head, H. and Holmes, G.** (1911) Sensory disturbances from cerebral lesion. *Brain* 34, 102- 254
- Heilman, K. M., Barrett, A. M., Adair, J. C.** (1998) Possible mechanisms of anosognosia: a defect in self-awareness. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 353, 1903- 1909
- Hillis, A.E., Newhart, M., Heidler, J., Barker, P.B., Herskovits, E.H., Degaonkar, M.** (2005) *J. Neurosci.*, 25, 3161-3167
- Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C.** (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, Vol. 45, 201- 206
- Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. J.** (2006) Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol* 19, 379- 385
- Karnath, H.- O., Baier, B., Nägele, T.** (2005) Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *The Journal of Neuroscience* 25 (31), 7134- 7138
- Karnath, H.- O., Himmelbach, M., Rorden, C.** (2002) The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain* 125, 350- 360
- Karnath, H.O., Thier, P.** (2005) *Neuropsychologie*. Springer Medizin Verlag, 2. Auflage
- Lackner, J. R.** (1988) Some proprioceptive influences on the perceptual representation of body shape and orientation. *Brain* 111, 281- 297
- Le Bihan, D.** (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Rev. Neurosci.* 4, 469- 480

- Lloyd, D.M., Shore, D.I., Spence, C., Calvert, G.A.** (2003) Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nat. Neurosci.* 6 (1) 17-8
- Loring, D. W.** (1999) *INS Dictionary of neuropsychology*. New York, NY: Oxford University Press
- Makin, T.R., Holmes, N.P., Ehrsson, H.H.** (2008) On the other hand: Dummy hands and peripersonal space. *Behavioural Brain Research* 191, 1-10-
- Maravita, A., Spence, C., Driver, J.** (2003) Multisensory Integration and the body schema: close to hand and within reach. *Current Biology* 13, R 531- R539
- Meador, K.J., Loring, D.W., Feinberg, T.E., Lee, G.P., Nichols, M.E.** (2000) Anosognosia and asomatognosia during intracarotid amobarbital inactivation. *Neurology* 55, 816- 820
- Melzack, R.** (1992) Phantom limb pain. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 4, 52- 54
- Mesulam, M. M.** (1999) Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of alien extrapersonal events. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci* 354, 1325- 1346
- Morrot, G., Brochet, F., Dubourdieu, D.** (2001) The color of odors. *Brain and Language* 79, 309- 320
- Orfei, M.D., Robinson, R.G., Prigatano, G.P., Starkstein, S., Rüsçh, N., Bria, P., Caltagirone, C., Spalletta, G.** (2007) Anosognosia for hemiplegia after stroke is a multifaceted phenomenon: a systematic review of the literature. *Brain*, 130, 3075-3090.
- Paulig, M., Weber, M., Garbelotto, S.** (2000) Somatoparaphrenia. A positive variant of anosognosia for hemiplegia. *Nervenarzt* 71 (2) 123-9
- Pavani, F., Spence, C., Driver, J.** (2000) Visual capture of touch: out- of- the- body experiences with rubber gloves. *Psychol Sci* 11, 353- 359
- Paysant, J. M., Beis, L., Le Chapelain, L., André, J. M.** (2004) Mirror asomatognosia in right lesions stroke victims. *Neuropsychologia* 42, 920- 925
- Petkova, V.I., Ehrsson, H.H.** (2008) If I were you: perceptual illusion of body swapping. *PLoS ONE* 3 (12): e3832. doi:10.1371/journal.pone.0003832
- Pia, L., Neppi- Modona, M., Ricci, R., Berti, A.** (2004) The anatomy of anosognosia for hemiplegia: a meta- analysis. *Cortex* 40, 367- 377
- Poeck, K., Hacke, W.,** (2006) *Neurologie*. 12. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg

- Prechtl, P. (1999)** Metzler Philosophie Lexikon. Begriffe und Definitionen. 2. erw. und aktualisierte Auflage, Metzler Verlag, Stuttgart
- Price, C.J., Friston, J. (2002)** Degeneracy and cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences* 6 (10) 416- 421
- Pschyrembel (2002)** Klinisches Wörterbuch. de Gruyter, Berlin, 259. Auflage
- Pschyrembel (2007)** Klinisches Wörterbuch. de Gruyter, Berlin, 261. Auflage
- Raineteau, O., Schwab, M. E. (2001)** Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Rev. Neurosci.* 2, 263- 273
- Ramachandran, V. S. (1993)** Behavioral and mangetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (22), 10413-10420
- Ramachandran, V. S. (1998)** Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Caprgras syndrome and pain asymbolia. *Phil Trans R Soc Lond B* 353, 1851-1859
- Ramachandran, V. S. und Hirstein, W. (1998)** The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain* 121, 1603- 1630
- Ramachandran, V. S. und Rogers- Ramachandran, D. (2006)** Wie das Gehirn die Augen täuscht. *Spiegel online-* 08. Dezember 2006, 18:34h; www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,451666,00.html
- Ramachandran, V. S. und Rogers- Ramachandran, D. (1996)** Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc. R. Soc. Lond. B* 263, 377- 386
- Ramachandran, V. S., Stewart, M., Rogers- Ramachandran, D. C. (1992)** Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *NeuroReport*, 3 (7), 583- 586
- Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M. (1998)** The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephogr Clin Neurophysiol.* 106 (4) 283-96.
- Rochat, P., Striano, T. (2000)** Emergence of selective social referencing in infancy. *Infancy*, 1(2), 253-264.
- Rorden, C., Brett, M. (2000)** Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12, 191-200
- Rorden, C., Heutink, J., Greenfield, E., Robertson, I. H. (1999)** When a rubber hand “feels” what a real hand cannot. *NeuroReport* 10, 135- 138
- Rorden, C., Karnath H.- O. (2004)** Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nature Rev. Neurosci.* 5, 813- 819

- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., et al.** (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 79–92
- Schaefer, P. W. et al.** (2002) Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *Am J. Neuroradiol.* 23, 1785- 1794
- Sherman, R. A., Sherman, C. J., Parker, L.** (1984) Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain* 18 (1), 83- 95
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niaz, R., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., Matthews, P. M.** (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23 (S1), 208-219
- So, N.K., Sperling, M.R.** (2007) Ictal asystole and SUDEP. *Neurology*, 69, 423-424
- Springer, S.P., Deutsch, G.** (1998) *Linkes – rechtes Gehirn*. 4. Auflage, Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag
- Terao, Y., Furubayashi, T., Okabe, S., Mochizuki, H., Arai, N., Kabayashi, S., Ugawa, Y.** (2007) Modifying the cortical processing for motor preparation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Cogn Neurosci*, 19 (9), 1556-73.
- Todrank, J., Bartoshuk, L. M.** (1991) A taste illusion: taste sensation localized by touch. *Physiol. Behav.* 50 (5), 1027-1031
- Tsakiris, M., Prabhu, G., Haggard, P.** (2006) Having a body versus moving your body: How agency structures body- ownership. *Consciousness and Cogn.* 15 (2), 423-432
- Tsakiris, M., Hesse, M. D., Boy, C., Haggard, P., Fink, G. R.** (2007) Neural signatures of body ownership: a sensory network of bodily self-consciousness. *Cerebral Cortex* 17, 2235- 2244.
- De Vignemont, F., Ehrsson, H.H., Haggard, P.** (2005) Body illusions modulate tactile perception. *Current Biology* 15, 1286- 1290
- Ward, R., Goodrich, S., Driver, J.** (1994) Grouping reduces visual extinction: neuropsychological evidence for weight linkage in visual selection. *Vis. Cogn.* 1, 101- 129

Weinstein, E. A., Kahn, R. L. (1955) Denial of illness. Symbolic and physiological aspects. Springfield, IL: Charles C. Thomas

Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., et al. (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120 (Pt 1), 141–157

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

A(a).	Arteria(e)
DWI	diffusion-weighted imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
et al.	et alii
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
KSG	Körper selbstgefühl
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
M1	primär motorische Rinde
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHI	Puppenhandillusion
PMv	ventraler prämotorischer Cortex
RMT	resting motor threshold
ROI	region of interest
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung
TBS	Thetaburststimulation
VLSM	voxel-based lesion symptom mapping
ZNS	zentrales Nervensystem

7.2 Fragebögen

7.2.1 Puppenhandillusionsfragebogen

R	L			
Geprüfte Hand		1. oder 2.		Alter (Jahre)
Name: _____				
Geb.-Datum: _____				
<input type="checkbox"/> Rechtshänder				
<input type="checkbox"/> Linkshänder				
Anmerkungen: _____				

① **Bitte beschreiben Sie kurz, wie Sie das Experiment erlebt haben:**

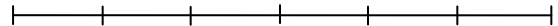
② Bitte markieren Sie jeweils eine Antwort auf die folgenden Fragen:

--- = klare Verneinung bis zu +++ = deutliche Zustimmung.

Während des Experimentes bemerkte ich zeitweise:

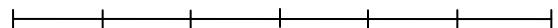
Es schien so, als würde ich die Berührung des Pinsels *dort* fühlen, wo er sichtbar die Puppenhand berührte.

--- -- - 0 + ++ +++



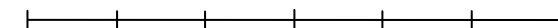
Es schien so, als ob die Berührung, die ich fühlte, durch *den* Pinsel hervorgerufen wurde, der die Puppenhand berührte.

--- -- - 0 + ++ +++



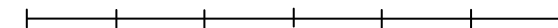
Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.

--- -- - 0 + ++ +++



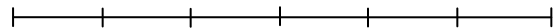
Meine (eigene) Hand fühlte sich zunehmend „künstlich“ an.

--- -- - 0 + ++ +++



Es fühlte sich so an, als würde meine eigene Hand nach oben (zur Puppenhand hin) driften.

--- -- - 0 + ++ +++



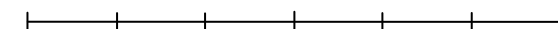
Es schien so, als ob ich auf dieser Seite mehr als *eine* Hand oder als *einen* Arm hätte.

--- -- - 0 + ++ +++



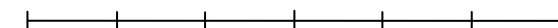
Es fühlte sich so an, als ob ich die Berührung irgendwo zwischen meiner eigenen Hand und der Puppenhand fühlen würde.

--- -- - 0 + ++ +++



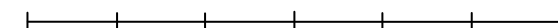
Es sah so aus, als würde die Puppenhand zu meiner eigenen Hand hin driften.

--- -- - 0 + ++ +++



Die Puppenhand begann meiner eigenen Hand immer ähnlicher zu werden, z. B. im Bezug auf Form, Hautfarbe, evtl. Sommersprossen oder andere Eigenschaften.

--- -- - 0 + ++ +++



7.2.2 Händigkeitsfragebogen nach Oldfield

Name: _____

Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971)

- Bitte geben Sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen. Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn es geht absolut nicht anders, kreuzen Sie bitte entsprechend die „-2“ für links oder „2“ für rechts an. Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die „-1“ oder „1“ an. Wenn Sie wirklich beide Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte die „0“.
- Für einige der Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.
- Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie wirklich nur die Fragen aus, bei denen Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Objekt oder der Tätigkeit haben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links			Rechts	
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

7.2.3 Fragen zum Körper selbstgefühl Schlaganfallpatienten

Name: _____ Geb.: _____

Datum: _____

Fragebogen zum Körper selbstgefühl

(vor dem eigentlichen Versuch auszufüllen)

Aus welchem Grund sind Sie hierher ins Krankenhaus gekommen?

Können Sie Ihre beiden Arme und Beine normal bewegen?

Ist einer Ihrer Arme bzw. Beine schwach?

Ist es schwierig für Sie, Berührungen an einem Ihrer Arme oder Beine zu fühlen?

Haben Sie Probleme mit dem Sehen?

Sehen Sie momentan auf beiden Augen etwa gleich gut?

Auf dem beigegefügten Blatt befindet sich eine gerade Linie. Bitte teilen Sie die Linie mit dem Stift in zwei gleich große Hälften!

Bitte kreuzen Sie im Folgenden jeweils eine Antwort an:

Zur Zeit weiß ich manchmal nicht,

wo sich einer meiner Arme befindet.

nie- gelegent-
mals lich oft

Falls ja: rechts links

Eine Körperseite kommt mir momentan irgendwie fremd vor.

nie- gelegent-
mals lich oft

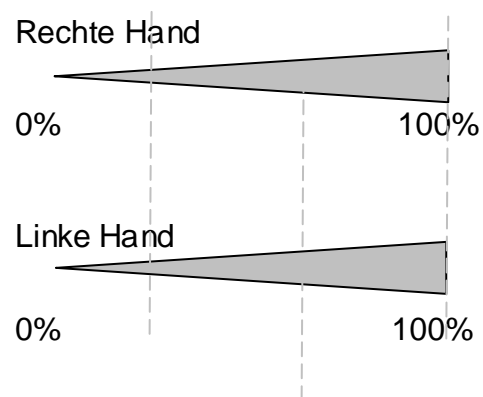
Falls ja: rechts links

Neuerdings fühlt sich einer meiner Arme manchmal fremd an, als ob er nicht zu mir gehören würde.

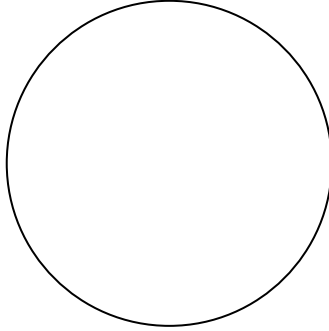
nie- gelegent-
mals lich oft

Falls ja: rechts links

Bitte markieren Sie auf der Skala Ihr momentanes Gefühl, wie sehr Ihre jeweilige Hand zu Ihnen gehört.



Bitte zeichnen Sie in den Kreis die Ziffern einer Uhr ein (von 1 bis 12):



7.2.4 PHI-Fragebogen rTMS-Probanden

Körper selbstgefühl & rTMS

R	L		PMv links	PMv rechts	OCC med.		
Geprüfte Hand			Theta-burst			Datum: _____	Alter (Jahre)
Name: _____						Geb.-	
Datum: _____							
<input type="checkbox"/> Rechtshänder <input type="checkbox"/> Linkshänder <input type="checkbox"/> Intermediär							
Anmerkungen: _____							

P R Ä

Uhrzeit: _____

① **Bitte markieren Sie jeweils eine Antwort auf die folgenden**

Fragen:

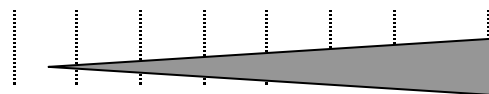
-- = klare Verneinung bis zu +++ = deutliche Zustimmung.

Während des Experimentes bemerkte ich zeitweise:

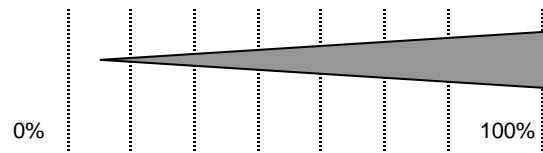
- (5) Es schien so, als würde ich die Berührung des Pinsels *dort* fühlen, wo er sichtbar die Puppenhand berührte.
- Es fühlte sich so an, als würde sich meine eigene Hand nach oben (zur Puppenhand hin) bewegen.
- (2) Es schien so, als ob die Berührung, die ich fühlte, durch *den* Pinsel hervorgerufen wurde, der die Puppenhand berührte.
- Meine (eigene) Hand fühlte sich zunehmend „künstlich“ an.
- (4) Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.
- (3) Es schien so, als ob ich auf dieser Seite mehr als *eine* Hand oder als *einen* Arm hätte.
- (6) Es fühlte sich so an, als ob ich die Berührung irgendwo zwischen meiner eigenen Hand und der Puppenhand fühlen würde.
- (7) Es sah so aus, als würde sich die Puppenhand zu meiner eigenen Hand hin bewegen.
- (8) Die Puppenhand begann meiner eigenen Hand immer ähnlicher zu werden, z. B. im Bezug auf Form, Hautfarbe, evtl. Sommersprossen oder andere Eigenschaften.
- (9)

Falls Sie die Puppenhand als Ihre eigene wahrgenommen haben, bitte auf der Skala markieren:

Wie lebhaft war der Eindruck, dass es sich bei der oberen Hand um Ihre eigene handelt?



Über welchen Zeitanteil der Pinselbestreichung war diese Wahrnehmung etwa vorhanden?

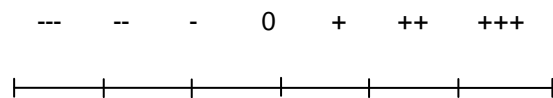
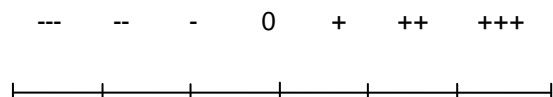
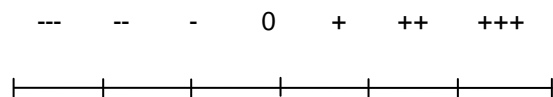
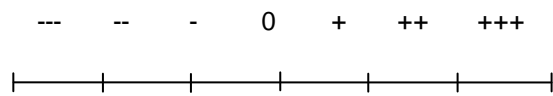
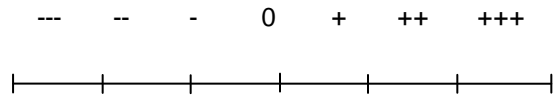


POST

Uhrzeit: _____

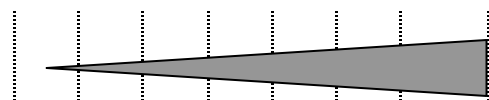
Während des Experimentes bemerkte ich zeitweise:

- (1) Es schien so, als würde ich die Berührung des Pinsels *dort* fühlen, wo er sichtbar die Puppenhand berührte.
- (6) Es schien so, als ob ich auf dieser Seite mehr als *eine* Hand oder als *einen* Arm hätte.
- (2) Es schien so, als ob die Berührung, die ich fühlte, durch *den* Pinsel hervorgerufen wurde, der die Puppenhand berührte.
- (7) Es fühlte sich so an, als ob ich die Berührung irgendwo zwischen meiner eigenen Hand und der Puppenhand fühlen würde.
- (3) Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.

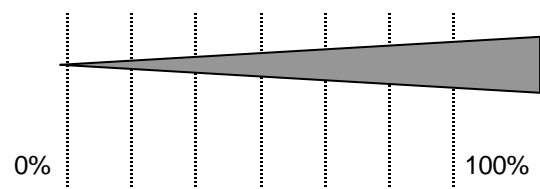


② Falls Sie die letzte Frage bejaht haben (+, ++ oder +++), bitte markieren:

Wie lebhaft war der Eindruck, dass es sich bei der oberen Hand um Ihre eigene handelt?



Über welchen Zeitanteil der Pinselbestreichung war diese Wahrnehmung etwa vorhanden?



7.3 Tabelle 4: Klinische Daten der Schlaganfallpatienten

Patienten mit Illusion beidseits (n= 52)

HP= Hemiparese, HH= Hemihypästhesie, Dysa.= Dysarthrie, HA= Hemianopsie, Aph.= Aphasie											
Patient	Alter	w/m	HP	Fac. P.	HH	Seite	Dysa.	HA	Aph.	Andere Symptome	Abstand in Tagen
BabHil	67	w	√	√		R	√				4
BöEri	75	w	√			R				Ataxie	7
BrenKla	61	m	√		√	L					2
BühWi	86	m	√			R	√				6
CsaPe	35	w							√		2
DinEle	73	w	√			R			√		3
DreHeHe	68	w	√			R		√			7
EisWa	73	m			√	R					6
ErFri	56	m					√				3
FlüLot	67	m					√				8
GehHer	66	m	√			R					1
GütHel	80	w	√			L					5
HarIrm	60	w	√			R		√			1
HoAn	53	w								vertikale Blickparese	2
KauMaSa	30	w								Nystagmus, Drehschwindel	5
KloGre	42	m	√	√		R			√		10
KnoHa	64	m				L				Ataxie	4
KohAr	42	m								Doppelbilder	6
KorPe	54	m	√		√	L					2
KreBea	42	w	√	√			√				2
KucEli	67	w	√	√			√				4
LauMan	65	m				R		√			5
LöwKla	64	m	√						√		7
MaRu	64	m			√	L					4
MetIng	51	w			√	R					5

MeuK a	62	m	√		√	R					2
MicMa r	77	w	√			R					3
MoITh o	45	m	√		√	R			√		7
MülEr	51	m	√	√		R					2
NölRei	54	m	√	√				√		Doppelbilder, Dysphagie	5
OhE	61	w	√		√	L					2
PapPa	38	m	√		√	L					4
PieWo l	54	m						√			4
RaIng	77	w								Sehstörungen	6
ReiPe	44	m	√			R			√		3
SchaK a	66	m	√	√		L	√				4
SchmE ri	74	m				R		√			2
Schmi Li	21	w	√	√		R			√		6
SchöK la	69	m		√		L	√				7
SchöW ol	63	m	√			R					3
SeiHel	72	m						√		Orientierungsstrg.	1
SeilHe l	52	m				L		√			5
SenHa r	55	m						√		Doppelbilder	4
SieSte	48	m			√	L	√				3
SteGeo	74	m						√		Dyslexie	2
StuHu b	67	m	√		√	L	√				1
SumFr i	74	m	√	√		L	√				7
TillWe r	57	m		√		L	√				2
TiMan	65	m		√		L				Schwindel	7
UrbDo	56	w		√		L					2
WaldF ri	61	m	√	√		R					9
WöpL u	62	m	√			R					4

Patienten mit einseitiger Illusion (n=11)

Patient	Alter	w/m	H P	Fac. P.	H H	Seite	Dys a.	H A	Ap h.	Andere Symptome	Abstand in Tagen
FronRe	63	M	√			L			√		2
GröHei	61	M	√			L		√		Feinmotorikstörung	8
MaJoc	53	M					√			Gangataxie	1
MaAnd	42	M	√		√	L					1
MeNi	25	W	√		√	L					14
MitFri	71	M	√		√	R					13
PfaRo	59	W		√	√	L	√				3
RaTho	42	M		√		R				Doppelbilder	3
VaHan	55	M									2
VoLü Kla	66	M	√			L					3
Weifra	66	M	√	√	√	R	√		√		10

Patienten mit beidseits fehlender Illusion (n= 7)

Patient	Alter	w/m	H P	Fac. P.	H H	Seite	Dys a.	H A	Ap h.	Andere Symptome	Abstand in Tagen
GebEli	70	W	√			L					3
GöEr	66	W							√		3
HeiLo	65	M					√				7
LieAn	44	W			√	L	√				11
OtMo	83	W	√			R	√				7
RaFri	72	M	√			R	√				7
SchWür	55	M	√			L				Neglect	12

Tabelle 4: Durch Anamnese und klinische Untersuchung während des stationären Aufenthaltes erhobenen klinische Parameter der Schlaganfallpatienten

8. Danksagung

Vielen Dank an Prof. Dr. J. Claßen für die Vergabe des Promotionsthemas sowie die freundliche, konstruktive und fachlich kompetente Betreuung vom Anfang bis zum Abschluss der Arbeit, ich habe viel gelernt!

Mein von Herzen kommender Dank gilt Dr. D. Zeller für dessen umfassende, geduldige und jederzeit freundliche Betreuung und Zusammenarbeit. Er hat mir in jeder Phase der Arbeit mit seinem Engagement und Wissen weitergeholfen, stand mir immer bei Fragen und Problemen zur Verfügung. Er hat mir über jede Klippe der Computer- und Softwarehilflosigkeit hinweggeholfen, bis hin zur ausführlichen, kritischen und konstruktiven Korrektur der Promotionsschrift.

Ich danke dem Pflegepersonal der Stroke-Unit für die Unterstützung bei der Datenerhebung und Mithilfe bei der Durchführung des Versuches sowie den Ärzten der neurologischen Klinik für die Mitarbeit bei der Patientenrekrutierung.

Danke schön an die zahllosen Patienten, Probanden und Kommilitonen, die durch ihre Teilnahme am Versuch und der nachfolgenden Befragung die Studie erst ermöglicht haben.

Viele Freunde haben an Freud und Leid dieser Arbeit teilgenommen, haben mit Ideen, Ratschlägen, praktischer Hilfe und vor allem ihren offenen Ohren das Vorankommen und den Abschluss dieser Arbeit begleitet- vielen Dank!

Ohne meine Eltern, deren Liebe, Erziehung, Unterstützung und Rat wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen gebührt meine tiefe Dankbarkeit, ihnen ist diese Arbeit gewidmet.