

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Jens Volkmann

und dem Institut für Psychologie  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Tobias Richter

**Untersuchung von Trainingseffekten  
bei der Verwendung einer auditorischen  
P300-basierten EEG Gehirn-Computer Schnittstelle  
mittels fMRI-Analyse**

**Investigation of training effects of a P300-based EEG  
brain-computer interface using fMRI analysis**

Inauguraldissertation

zur Erlangung

der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Teresa Leinfelder**

aus Oberhausen bei Neuburg an der Donau

Würzburg, Mai 2022



**Referent:**

Prof. Dr. Jens Volkmann

**Koreferent/Koreferentin:**

Frau Prof. Dr. Andrea Kübler/ Prof. Dr.  
Philip Tovote

**Dekan:**

Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:**

06.05.2022

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Medizinischer Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Definition Locked-in Syndrom (LIS).....	1
1.1.2 Ursachen.....	2
1.1.2.1 Akute Erkrankungen .....	2
1.1.2.2 Chronische Erkrankungen .....	2
1.1.2.2.1 ALS .....	2
1.1.3 Lokalisation der Läsion.....	3
1.1.4 Differentialdiagnose.....	3
1.1.4.1 Ähnliche Krankheitsbilder .....	3
1.1.4.2 Bedeutung einer frühen Diagnose .....	4
1.1.4.3 Stellenwert Elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren .....	5
1.1.5 Bedeutung von Kommunikation für LIP .....	5
<b>1.2 Kommunikationsmöglichkeiten</b> .....	<b>7</b>
1.2.1 Blinzelcodes .....	7
1.2.2 Technische Hilfen.....	7
<b>1.3 Gehirn-Computer Schnittstellen</b> .....	<b>8</b>
1.3.1 BCI-Kreislauf .....	8
1.3.2 BCI im CLIS .....	10
1.3.3 Vorstellung verschiedener BCI-Systeme.....	11
1.3.3.1 Invasive BCIs.....	11
1.3.3.2 Nichtinvasive BCIs.....	12
1.3.3.2.1 Abhängige und unabhängige BCIs.....	12
1.3.3.2.2 Endogene und exogene BCIs .....	13
<b>1.4 Methoden zur Gehirnsignalakquisition</b> .....	<b>14</b>
1.4.1 fMRI.....	14
1.4.2 EEG.....	15
1.4.2.1 SMR.....	16
1.4.2.2 SCP .....	17
1.4.2.3 EKP .....	18
<b>1.5 P300 EKP</b> .....	<b>19</b>
1.5.1 Amplitude und Latenz.....	20
1.5.2 Anwendung als BCI.....	20
1.5.3 Theorie von P3a und P3b.....	21
1.5.4 Neuronale Ursprünge der P300 Welle.....	22

1.6 Neuronale Plastizität durch Training .....	23
1.7 Zielsetzung und Fragestellung.....	25
<b>Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
2.1 Auswahl der Testpersonen.....	27
2.2 Design .....	27
2.3 Patienteninformation und Einverständniserklärung .....	27
2.4 Ethik- und Tierversuchsvotum.....	28
2.5 Versuchsaufbau .....	28
2.5.1 Allgemeines Versuchsschema .....	28
2.5.2 Versuchsaufbau und technische Daten im EEG .....	30
2.5.2.1 Kalibrierung und Offlineanalyse .....	32
2.5.2.2 Copy Spelling und Onlineanalyse .....	34
2.5.3 Technische Daten und Versuchsaufbau im fMRI .....	35
2.6 Datenanalyse .....	37
2.6.1 Analyse der EEG-Daten.....	37
2.6.2 Einzel- und Gruppenanalyse der fMRI Daten.....	39
2.6.2.1 Einzelanalyse .....	39
2.6.2.1.1 Vorverarbeitung der Daten .....	40
2.6.2.1.2 First-level Analyse.....	46
2.6.2.2 Gruppenanalyse .....	46
2.7 Statistische Auswertung.....	47
<b>Ergebnisse.....</b>	<b>49</b>
3.1 H1: Vorliegen eines Trainingseffektes.....	49
3.2 H2: Variabilität der Leistung im Trainingseffekt.....	51
3.3 H3: Vergleichende Analyse der zerebralen Aktivität als Folge von Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli .....	52
3.4 H4: Veränderung der zerebralen Antwort auf Target-Stimuli infolge von Training.....	55
3.5 H5: Korrelate eines besseren Lerneffektes.....	57
<b>Diskussion.....</b>	<b>58</b>
4.1 Hauptaussage.....	58
4.2 Ergebnisse des auditorischen BCI Trainings .....	58
4.2.1 Vorliegen eines Trainingseffektes .....	58
4.2.2 Elektrophysiologische Korrelate .....	60
4.2.3 Variabilität der Leistung im Trainingseffekt.....	60

<b>4.3 Vergleichende Analyse der zerebralen Aktivität als Folge von Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli .....</b>	<b>62</b>
4.3.1 Gyrus Temporalis superior und Gyrus supramarginalis .....	63
4.3.2 Gyrus frontalis inferior .....	65
4.3.3 Supplementär motorische Rinde und Gyrus präcentralis .....	66
4.3.4 Putamen und mittlerer Gyrus cinguli .....	68
4.3.5 Zusammenfassung.....	68
<b>4.4 Veränderung der zerebralen Antwort auf Target-Stimuli infolge von Training .....</b>	<b>69</b>
4.4.1 Rückblick auf Studien zum Thema auditorisches Training .....	69
4.4.2 Analyse in einem Zeitfenster von 10 – 16 s.....	70
4.4.2.1 Rebound Effekt in Generatorregionen des P300 Potentials .....	71
4.4.2.2 Rebound Effekt im medialen Gyrus cinguli .....	71
4.4.2.3 Deaktivierung in frontalen Arealen.....	71
4.4.2.3.1 Deaktivierung im medialen Gyrus superior.....	72
4.4.2.3.2 Deaktivierung im Gyrus frontalis inferior.....	73
4.4.2.4 Aktivierungsschwerpunkt in der rechten Hemisphäre .....	74
<b>4.5 Korrelate eines besseren Lerneffektes.....</b>	<b>74</b>
4.5.1 Aktivierung im auditorischen Kortex .....	75
4.5.2 Aktivierung im visuellen Kortex .....	75
4.5.3 Postzentrale Areale .....	76
<b>4.6 Anwendbarkeit von BCIs im CLIS.....</b>	<b>77</b>
<b>4.7 Limitationen .....</b>	<b>78</b>
4.7.1 Stichprobengröße.....	78
4.7.2 Dauer des Trainings .....	78
4.7.3 Herabsetzen der Stimulus-Wiederholungen.....	79
4.7.4 Korrelation von EEG/fMRI .....	79
4.7.5 Auswertung von fMRI Daten .....	80
4.7.6 Einfluss psychologischer Faktoren.....	80
<b>4.8 Schlussfolgerung und Ausblick.....</b>	<b>80</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>82</b>
<b>5.1 Deutsche Zusammenfassung.....</b>	<b>82</b>
<b>5.2 Abstract auf Englisch.....</b>	<b>83</b>
<b>5.3 Abstract auf Deutsch .....</b>	<b>83</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>

# Einleitung

## 1.1 Medizinischer Hintergrund

Die vorliegende Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit Kommunikationssystemen für bewegungs- und kommunikationsunfähige Menschen. Zu Beginn möchte ich einen kurzen Überblick über das Krankheitsbild dieser Patientengruppe geben, die von den Erkenntnissen aus der folgenden Studie profitieren.

### 1.1.1 Definition Locked-in Syndrom (LIS)

Der medizinische Hintergrund dieser Studie ist das LIS, eine zwar seltene, jedoch für Betroffene sehr gravierende und in allen Lebensbereichen einschränkende Erkrankung. Die englische Bezeichnung „locked-in“, übersetzt „eingeschlossen“, beschreibt sehr treffend den Zustand der Patienten, die bei vollem Bewusstsein in ihrem bewegungs- und somit kommunikationsunfähigen Körper eingesperrt sind, ohne Möglichkeit aus eigener Kraft Kontakt zur Außenwelt aufzunehmen. Erstmals wurde dem LIS größere Aufmerksamkeit geschenkt, als Posner und Plum im Jahr 1966 den Namen „Locked-in Syndrom“ einführten (Posner & Plum, 2007, p. 7). Sie definierten das Krankheitsbild als vollständige Lähmung der willkürlichen Motorik der betroffenen Person mit Ausnahme von geringfügigen Augenbewegungen, bei gleichzeitig intaktem Bewusstsein.

Die Lähmung der Willkürmotorik kann jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Auf der Grundlage dieser Beobachtung kann das LIS in drei Kategorien eingeteilt werden: Die klassische Form, die durch vollständige Bewegungslosigkeit, ausgenommen vertikaler Blickbewegungen und Blinzeln definiert ist, die inkomplette Form, bei der noch weitere Bewegungsreste wie das Bewegen eines Fingers vorhanden sind und die absolute Form. Letztere zeichnet sich durch eine absolute Immobilität, einschließlich aller Augenbewegungen, aus, wobei gleichzeitig Zeichen eines erhaltenen Bewusstseins zu finden sind (Bauer et al., 1979). Dieser Zustand des absoluten LIS, im englischen „complete LIS“ (CLIS) bildet die eigentliche medizinische Basis für die vorliegende Doktorarbeit.

## 1.1.2 Ursachen

Es gibt verschiedene mögliche Ursachen für ein LIS. Im Folgenden wird eine Einteilung in akute und chronische Ursachen vorgenommen.

### 1.1.2.1 Akute Erkrankungen

Sehr oft wird das LIS durch einen akuten Vorfall hervorgerufen. Dabei ist der häufigste Grund eine vaskuläre Erkrankung (Laureys et al., 2005). Dieser liegt in den meisten Fällen eine Thrombose der Arteria Basilaris oder eine Blutung im Ventralen Pons zugrunde (Bauer et al., 1979; Khanna et al., 2011; Patterson & Grabois, 1986; Richard et al., 1995; Schnakers et al., 2008). Bei einer traumatischen Ursache kann es entweder primär durch Zerstörung von Hirngewebe oder sekundär durch vaskuläre Läsionen oder durch Kompression aufgrund von Herniation zum LIS kommen (Keane, 1986). In selteneren Fällen kann auch eine fortschreitende Nervenschädigung infektiöser Ursache (Medici et al., 2011), ein metabolischer Defekt wie eine Myelinolyse oder ein Tumor ursächlich für das LIS sein (Smith & Delargy, 2005).

### 1.1.2.2 Chronische Erkrankungen

Das LIS kann außerdem als Folge einer chronischen Erkrankung auftreten, typischerweise in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) oder bei chronischem Guillan-Barré Syndrom (Kübler & Birbaumer, 2008).

#### 1.1.2.2.1 ALS

Die ALS ist für uns von besonderem Interesse, da manche Patienten noch viele Jahre mit dieser Krankheit weiterleben können, während sie sich schon in einem Zustand beinahe kompletter körperlicher Bewegungsunfähigkeit befinden. Das Krankheitsbild dieser progressiven Muskelerkrankung ist durch die Degeneration der Motoneurone im zentralen Nervensystem, genauer im primären Motorkortex, im Tractus corticospinalis, im Hirnstamm und im Rückenmark, geprägt (Wijesekera & Leigh, 2009). Klinisch äußert sich die Erkrankung in fortschreitenden Lähmungserscheinungen der willkürlichen Muskulatur bis hin zur kompletten Paralyse, wobei sensorische und kognitive Funktionen nur geringgradig betroffen sind (Wijesekera & Leigh, 2009). In den meisten Fällen ist der Verlauf rasch progredient und führt in 3 - 5 Jahren zum Tod (Oliveira & Pereira, 2009), meist durch respiratorische Insuffizienz. Entscheiden sich die Patienten für eine Behandlung der respiratorischen Symptomatik, können sie bei optimaler Therapie jedoch noch

viele Jahre leben, häufig sogar zehn oder mehr Jahre (Bach, 1993). Je nach Schwere und Dauer der Erkrankung sind in vielen Fällen noch Augen-/ und Lidbewegungen vorhanden. Bei weiterem Krankheitsfortschreiten können jedoch auch diese Bewegungsreste verloren gehen (Hayashi et al., 2016; Kimura et al., 2014; Murguialday et al., 2011), sodass eine vollständige körperlichen Paralyse entsteht.

### 1.1.3 Lokalisation der Läsion

Anatomisch findet sich trotz der Vielzahl an unterschiedlichen auslösenden Krankheitsbildern meist eine Läsion im Bereich des Ventralen Pons im Hirnstamm (Posner & Plum, 2007) proximal der *Formatio reticularis* (Medici et al., 2011). Wenn der Schaden so groß ist, dass er zu einer ausgedehnten beidseitigen Zerstörung von korticobulbären und kortikospinalen Bahnen in den zerebralen Pedunkuli führt, wird die kortikale Kontrolle von Motorfunktionen unterbrochen. Willkürlich ausgelöste Bewegungen können nicht mehr durchgeführt werden, da in diesen Bahnen die Verbindung zwischen motorischen Zentren im Großhirn und den Kernen der Motoneuronen im Rückenmark liegt. Das Bewusstsein ist intakt, da es in übergeordneten Hirnregionen liegt, die nicht von dem Schaden betroffen sind (Khanna et al., 2011). In vielen Fällen werden auch die supranucleären okulären motorischen Bahnen im Tegmentum, das weiter dorsal liegt, nicht geschädigt. Dadurch wird die Tatsache erklärt, dass häufig noch vertikale Augenbewegungen und Lidbewegungen möglich sind (Kaye & Brandstater, 2018; Khanna et al., 2011). Dies ist vor allem bei hämodynamischen Erkrankungen und in deren Folge einer Thrombose der Arteria Basilaris der Fall, da das Tegmentum nicht in deren Versorgungsgebiet, sondern im Versorgungsgebiet der Carotiden liegt (Bauer et al., 1979; Kaye & Brandstater, 2018). Bei Patienten mit ALS hingegen sind im Zuge der Zerstörung des gesamten motorischen Systems in späten Stadien auch diese Bahnen betroffen, sodass es zu einem CLIS kommt.

### 1.1.4 Differentialdiagnose

#### 1.1.4.1 Ähnliche Krankheitsbilder

Aufgrund des medizinischen Fortschrittes steigt die Anzahl der Patienten, die schwere akute Hirnschäden überleben, stark an und mit ihr die Anzahl der Patienten, die sich vorübergehend oder dauerhaft in einem Koma oder komaähnlichen Zustand befinden. Die Spannweite geht vom Koma, bei dem Wachzustand, Bewusstheit und gezielte Bewegungen fehlen, über den Vegetativen Zustand (VS), der durch fehlende

Bewusstheit und gezielte Bewegungen bei Wachheit gekennzeichnet ist, über den Minimalen Bewusstseinszustand, der von Letzterem durch minimale Bewusstheit und das Vorhandensein von Fragmenten einer sinnvollen Interaktion mit der Umwelt unterschieden wird. Im Vergleich dazu sind beim LIS trotz fehlender Willkürmotorik sowohl Wachzustand als auch Bewusstsein intakt (Faymonville et al., 2004; Zeman, 2003). Die Zustände sind häufig nur vorübergehend (Jennett, 2002) und können fließend ineinander übergehen. Die richtige, sofortige Diagnose eines LIS ist daher oft schwierig. Häufig wechseln Patienten von einem VS, Minimalen Bewusstseinszustand oder aus dem Koma direkt in den Zustand eines LIS. Das Wiedererlangen von Bewusstsein ist jedoch aufgrund der fehlenden Mitteilungsfähigkeit der Patienten meist schwer zu erkennen und bleibt oft unbemerkt, sodass Fehldiagnosen gestellt werden (Khanna et al., 2011; Richard et al., 1995; Smith & Delargy, 2005). In einer Metaanalyse von Kondziella et al. (2016) waren 15 % der Patienten mit der klinischen Diagnose eines VS in der Lage, Anweisungen durch Änderung der Gehirnaktivität zu befolgen. Dies zeigt deutlich die Problematik der Häufigkeit einer Fehldiagnose auf.

#### 1.1.4.2 Bedeutung einer frühen Diagnose

Aufgrund der schwierigen Diagnose kann es in Einzelfällen Jahre dauern, bis ein LIS erkannt wird. In einer Umfrage von 44 Patienten berichten Leon-Carrion et al. (2002) über eine durchschnittliche Zeitspanne von 78 Tagen bis in Einzelfällen hin zu mehreren Jahren, die Patienten unbemerkt im LIS verbringen. Aus diesem Grund sind eine genaue Beobachtung und Diagnostik bei solchen Patienten grundlegend, um die Erkrankung zu erkennen und die richtigen Maßnahmen zu ergreifen.

Die Diagnose eines LIS wird definitionsgemäß klinisch gestellt (Khanna et al., 2011). Deswegen sind eine intensive Beobachtung, körperliche Untersuchung und wiederholte Kontrolle der Patienten besonders wichtig. Vor allem die bessere intensivmedizinische Betreuung zu Beginn (möglichst innerhalb des ersten Monats nach Krankheitsbeginn) und eine möglichst frühe multidisziplinäre Frührehabilitation tragen zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei. Diese Maßnahmen können nur durch eine frühzeitige Erkennung ermöglicht werden und sind entscheidend für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Sie tragen zu einer erheblichen Senkung der Mortalitätsrate bei (Casanova et al., 2003; Faymonville et al., 2004), da die Haupttodesursache pulmonale Komplikationen in den ersten Krankheitsmonaten sind (Smith & Delargy, 2005). Die Lebenserwartung beträgt nach medizinischer Stabilisierung bis zu mehrere Jahrzehnte (Casanova et al., 2003; Doble et al., 2003). Bruno et al. (2016) berichtet über Mitglieder der

französischen Vereinigung für LIS, die im Mittel  $6 \pm 4$  Jahre und im Einzelfall sogar bis zu 29 Jahre mit der Diagnose eines LIS weiterleben konnten.

#### 1.1.4.3 Stellenwert Elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren

Durch den großen technischen Fortschritt ist heutzutage der Stellenwert struktureller bildgebender Verfahren zur Abbildung des Gehirns in der Diagnostik stark gestiegen. Wurde man noch durch das Elektroencephalogramm (EEG) überhaupt erst auf den Zustand des totalen LIS aufmerksam (Bauer et al., 1979), so ist es heutzutage zwar noch eine Hilfe bei der Erkennung, kann jedoch nicht eindeutig zwischen LIS und VS differenzieren (Gutling et al., 1996). Bei der Erkennung zerebrovaskulärer Ursachen sind vor allem die Magnetresonanztomographie (MRI), die MRI-Angiografie und im Falle einer Blutung die Computertomographie erfolgsversprechend um eine isolierte Läsion des Ventralen Pons aufzuzeigen (Khanna et al., 2011). Zur Unterscheidung vom VS eignet sich besonders das PET-Scanning, das bei Locked-in Patienten (LIP) signifikant höhere Hirnstoffwechselraten aufweist als bei Patienten im VS (Alkire et al., 1999; Laureys et al., 2004; Levy et al., 1987). Trotz all dieser technischen Möglichkeiten zur Diagnostik darf jedoch nicht vergessen werden, wie wichtig es ist, die Patienten genau zu beobachten. In einer Befragung von 44 LIS Patienten wurde bei mehr als der Hälfte der Erkrankten erstmals durch ein Familienmitglied das Vorhandensein von Bewusstsein festgestellt (Leon-Carrion et al., 2002). Es sollte daher in Zukunft eine Kombination aus Kommunikation und Edukation der Angehörigen und moderner Diagnostik flächendeckend und routinemäßig zur Verfügung gestellt werden.

#### 1.1.5 Bedeutung von Kommunikation für LIP

Das möglichst frühe Erkennen des Locked-in Zustandes (LIZ) ist nicht nur in Bezug auf die physische, sondern auch auf die psychische Verfassung der Patienten von sehr großer Bedeutung. Häufig erscheinen Betroffene ihren Mitmenschen wie Menschen ohne Emotion, unter anderem aufgrund der fehlenden Fähigkeit zur Bewegung der mimischen Muskulatur (Bruno et al., 2016). Heutzutage jedoch weiß man, dass sowohl Emotionen, als auch Gedanken und der Wunsch, sich mitzuteilen, vorhanden sind und dass die Kommunikation mit der Außenwelt ein großes Stück an Lebensqualität bedeutet (Krüger-Brand, 2009). Es wird von Fällen berichtet, in denen Patienten mehrere Jahre unerkannt in einem LIZ verbracht haben – bei vollem Bewusstsein, jedoch unfähig diesen Zustand ihrer Umwelt mitzuteilen (Dworschak, 2009; Tavalaro & Tayson, 1998). Die richtige Diagnose stellt für diese Patienten einen sehr wichtigen Schritt für ihr weiteres

Leben dar, denn nur so können sie jemals die Möglichkeit erhalten, den Menschen in ihrem Umfeld ihre Ängste, Wünsche, Gefühle und Meinung zu für sie wichtigen Fragestellungen mitzuteilen. Viele Betroffene empfanden die Zeit, in der sie unerkannt bei vollem Bewusstsein in ihrem bewegungsunfähigen Körper eingesperrt waren, als eine sehr schlimme Zeit. Ein eindrucksvolles Beispiel ist „Look up for yes“ von Julia Tavalaro, die 6 Jahre unerkannt im LIZ verbrachte (Tavalaro & Tayson, 1998). Auch das Schicksal des vermeintlichen Wachkomapatienten Rom Houben ist schockierend. Er wurde erst nach 20 Jahren als LIP diagnostiziert (Dworschak, 2009).

Die Patienten leiden sehr unter der fehlenden Möglichkeit zur Kommunikation mit der Außenwelt, die aus der Diskrepanz zwischen Körper und Geist entstanden ist. Aus diesem Grund sollte alles getan werden, um es ihnen zu ermöglichen mit ihrer Umgebung in Verbindung zu treten. Studien weisen darauf hin, dass die Lebensqualität eng mit der sozialen Einbindung verknüpft ist (Laureys et al., 2005; Matuz et al., 2010) und es sehr wichtig ist trotz der Erkrankung einen sinnvollen Platz in einem funktionierenden sozialen Netzwerk zurückzuerlangen (Lulé et al., 2009).

Dass dies möglich ist, zeigt das Beispiel des berühmten britischen Physikers Steven Hawking, der trotz seines LIS große gesellschaftliche Anerkennung und Bekanntheit erlangte, sehr eindrücklich. Es wurde auch gezeigt, dass viele Patienten trotz einer physisch sehr starken Einschränkung subjektiv eine ähnlich hohe Lebensqualität wie altersgleiche Kontrollgruppen erreichen können (Kübler, Winter et al., 2005; Laureys et al., 2005; Lulé et al., 2009; Pantke & Birbaumer, 2012). Jedoch scheinen behandelnde Ärzte, medizinisches Personal und außenstehende Personen die Lebensqualität signifikant niedriger einzuschätzen als die Patienten selbst (Kübler, Winter et al., 2005; Lulé et al., 2008). Ganz im Gegenteil ist jedoch der Wunsch zu leben meist hoch (Laureys et al., 2005). Eine Studie mit Patienten im chronischen LIZ zeigt, dass der Wunsch nach Euthanasie bei Patienten, die sich schon länger in einem LIZ befinden, gering ist (Doble et al., 2003). In seinem Buch „Only the eyes say yes“ schreibt Vigand and Vigand (1999) über den Wunsch, neue Herausforderungen anzunehmen und die Dankbarkeit an seine Ehefrau.

Kühn et al. (2005) nehmen in ihrem Buch „...ich lebe gerne!“ zu wichtigen Themen wie der Problematik von Sterbehilfe oder Patientenverfügungen Stellung und es wird die oftmals positive Lebenseinstellung von LIP deutlich. Gerade bei ethisch so wichtigen Entscheidungen wie Erhalt oder Abschaltung lebenserhaltender Maßnahmen sollte daher Patienten, die nach dem Gesetz dazu fähig sind, ihr Recht auf Autonomie zugestanden werden und sie sollten selbst entscheiden können ob sie weiterleben wollen (Bruno

et al., 2016), um durch Vorurteile gesteuerte Entscheidungen anderer Personen zu verhindern. Jedoch ist es sehr wichtig, sie allumfassend über ihre Erkrankung, Prognose und Behandlungsoptionen zu informieren, damit sie eine selbstbestimmte, vorausschauende Entscheidung treffen können (Laureys et al., 2005). Dies kann nur durch eine funktionierende Kommunikation erreicht werden!

## 1.2 Kommunikationsmöglichkeiten

### 1.2.1 Blinzelcodes

Die einfachste Art mit einem LIP zu kommunizieren ist mit Hilfe eines Codes aus vertikalen Augenbewegungen und Blinzeln. Voraussetzung hierfür ist die Funktionalität dieser Augenbewegungen. Sie können als Basis für „ja“/„nein“ Codes dienen, wobei einmal Blinzeln beispielsweise für ja, zweimal Blinzeln für nein steht. Mit diesen Codes kann jedoch nur mit geschlossenen Fragen gearbeitet werden (Bruno et al., 2016). Daraus weiterentwickelt gibt es kompliziertere Codes, die mit dem Alphabet arbeiten. Das Alphabet wird auf Tafeln dargestellt, und beim Zeigen beziehungsweise Nennen des richtigen Buchstabens wird dieser durch Blinzeln ausgewählt. Ein Beispiel ist eine Tafel, bei der alle Buchstaben des Alphabets in fünf Reihen und Spalten mit jeweils verschiedenfarbigen Reihen dargestellt sind (Smith & Delargy, 2005). Der Betreuer nennt zuerst die Farbe und in einem zweiten Schritt den Buchstaben. Beides wird vom Patienten jeweils durch ein Blinzeln ausgewählt und im Anschluss werden die einzelnen Buchstaben zu Wörtern und Sätzen zusammengefügt. Voraussetzung für diese Art der Kommunikation ist immer eine sehr geduldige betreuende Person, die die Blinzelcodes übersetzen kann und eine hohe Motivation sowohl seitens des Patienten als auch des Betreuers, die Zeit für diese langwierige Kommunikation aufzubringen (Leon-Carrion et al., 2002).

### 1.2.2 Technische Hilfen

Im Zuge der technischen Entwicklung gibt es inzwischen neue Methoden der Kommunikation mithilfe elektronischer Geräte, bei denen keine weitere Person benötigt wird. Diese sind eine große Chance für LIP, da sie mit ihrer Hilfe nicht mehr nur passiv auf die Fragen anderer antworten können, sondern aktiv, über eine virtuelle Stimme ein Gespräch führen können. Sie haben sogar die Möglichkeit, mit Prothesen bestimmte Bewegungen durchzuführen und Ihre Umwelt bis zu einem gewissen Grad zu beeinflussen und zu steuern (Wolpaw et al., 2000). Heutzutage wurde schon eine Vielzahl von Apparaten entwickelt, die die Kommunikation unterstützen sollen. Mittels Elektromyographie

beispielsweise können sehr sensibel kleinste Muskelpotentiale abgelesen werden, die mit dem Auge nicht detektierbar sind, sodass die jeweiligen Muskeln funktionslos erscheinen. Solche Sensoren können überall im Körper an Muskelsträngen platziert werden (Khanna et al., 2011). Die empfangenen Signale werden mit einer Software übersetzt und an ein Effektorgerät weitergeleitet. Mit etwas Übung können die Patienten so eine virtuelle Stimme oder elektronische Geräte steuern (Khanna et al., 2011). Ein weiterer Ansatz sind Infrarotsensoren oder Kamera-gekoppelte Systeme, die kleinste Augenbewegungen oder Pupillenreaktionen scannen können, und so nach dem gleichen Prinzip Kommunikation möglich machen (Laureys et al., 2005).

### 1.3 Gehirn-Computer Schnittstellen

#### 1.3.1 BCI-Kreislauf

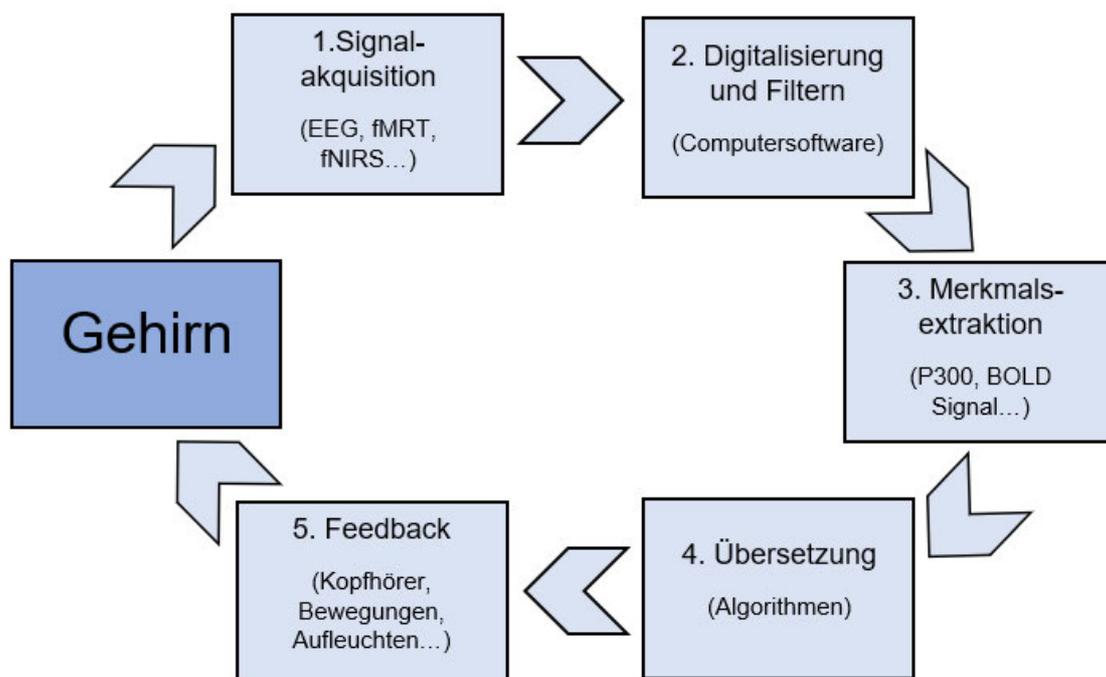


Abbildung 1: BCI-Kreislauf

Anmerkung: vom Gehirn ausgehend werden zunächst Signale abgelesen, beispielsweise mit dem EEG, dem fMRT oder der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS). Im Folgenden werden die so gewonnenen Signale mithilfe einer Computersoftware digitalisiert und anhand bestimmter Merkmale gefiltert. Wichtige Merkmale, wie die P300 im EEG oder das BOLD (engl.: blood oxygen level dependent) Signal im fMRI werden extrahiert. Im nächsten Schritt findet die Übersetzung dieser Merkmale anhand vorgegebener Algorithmen statt. Das so entstandene Ergebnis wird dem Nutzer als Feedback rückgemeldet (angelehnt an (Naci et al., 2012)).

Einen immer größeren Stellenwert in der Kommunikation erhalten sogenannte Gehirn-Computer Schnittstellen (engl.: Brain-Computer Interfaces (BCIs)). Ein BCI ist ein computerbasiertes System mit künstlicher Intelligenz, das ein bestimmtes Muster von Gehirnsignalen erkennt. Erste Versuche machte Vidal (1973) unter der Annahme, dass man elektrische Gehirnaktivität als Informationsquelle für Mensch-Computer Kommunikation oder Kontrolle von Prothesen nutzen könnte. Seither gibt es eine Fülle an Studien und Forschung mit dem Ziel der Weiterentwicklung und Verbesserung immer genauerer und sensiblerer Systeme (Birbaumer et al., 2008; Kübler et al., 2001; Miranda et al., 2015; Naci et al., 2012; Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012; Ruiz et al., 2014; Wolpaw et al., 2002). Das Grundprinzip ist ähnlich den vorgestellten Methoden der Elektromyografie und des Infrarotsensors. Jedoch ist man nicht auf kleinste Restbewegungen des Körpers angewiesen, sondern die Verbindung wird direkt zwischen Computer und Gehirn hergestellt, unabhängig von den natürlichen neuromuskulären Ausgangskanälen (Wolpaw et al., 2002). Dies ist beispielsweise mithilfe von EEG, funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI), oder auch invasiv möglich (Birbaumer et al., 2008). Ein typischer BCI-Zyklus beginnt und endet beim Nutzer. Zur Veranschaulichung dient die schematische Darstellung eines BCI-Systems in Abbildung 1. Bei der Verwendung von BCIs wird normalerweise ein Signal des Gehirns abgelesen, analysiert und klassifiziert. Dieses Signal kann entweder durch sensorische Stimulation ausgelöst oder willkürlich vom Patienten herbeigeführt sein, um einen Befehl oder Wunsch auszudrücken. Es spiegelt seine Absicht, der Umwelt beispielsweise verbal etwas mitzuteilen oder Ausgabegeräte zu bedienen, mit deren Hilfe bestimmte Tätigkeiten ausgeführt werden können, wie die durch die Patientenintention herbeigeführte Veränderung der elektrophysiologischen oder metabolischen Aktivität im Gehirn wird direkt abgelesen. Das erhaltene Signal wird mithilfe speziell entwickelter Software digitalisiert und anhand spezifischer Merkmale analysiert und gefiltert. Das Ergebnis wird in einen Befehl übersetzt und an ein Ausgabegerät weitergeleitet, beispielsweise eine Prothese oder ein Kommunikationssystem. Über das jeweilige Ausgabegerät erhält der Nutzer wiederum Feedback darüber, ob das, was er mitteilen wollte, richtig im Gehirn abgelesen und übersetzt wurde. Um eine optimale Nutzung eines solchen BCIs zu gewährleisten ist es sehr wichtig, dass der Nutzer und das BCI-System sowohl anfänglich als auch im Verlauf sehr sensibel aufeinander abgestimmt werden. In diesem Zusammenhang ist die Tatsache entscheidend, dass sowohl das Gehirn als auch das BCI-Gerät hoch anpassungsfähig in Bezug auf prädiktive Methoden und das Feedback des jeweils anderen sind (Wolpaw et al., 2000; Wolpaw et al., 2002).

### 1.3.2 BCI im CLIS

Es hat sich in der Vergangenheit bei vielen Experimenten mit Patienten mit visuellen BCIs gezeigt, dass eine solche Kommunikation möglich ist (Kübler et al., 2001; McCane et al., 2015; Nijboer, Sellers et al., 2008). Kübler et al. (2001) zeigten an zwei Patienten mit ALS im Spätstadium, dass diese die Fähigkeit, das vorher an gesunden Testpersonen getestete „Thought-Translation-Device“ zu kontrollieren, erlangen können. In einer vergleichenden Studie zwischen gesunden Testpersonen und ALS-Patienten im LIS fanden McCane et al. (2015) ähnliche Kommunikationsraten in beiden Gruppen. Nijboer, Sellers et al. (2008) testete ein visuelles P300 BCI erfolgreich an acht ALS Patienten. Diese erzielten mithilfe der BCI-Devices über Monate hinweg stabile Kommunikationsraten. Fällt ein Patient jedoch ins CLIS, wird Kommunikation immer schwieriger. Auf der Stufe einer vollständigen Lähmung, bei der selbst der visuelle Sinn kompromittiert ist, braucht man eine Alternative zu visuellen Systemen; das auditorische BCI könnte in diesem Fall immer noch eine Kommunikation ermöglichen, da das Gehör im Normalfall von der Krankheit nicht betroffen ist (Birbaumer et al., 2008). Studien zeigen, dass über auditorische BCIs selbst im CLIS noch zerebrale Antwortsignale erhalten werden können: Bei einem Patienten wurde 2 Tage nach dem Eintritt in den CLIS Gehirnaktivität bei Versuchen mit einem auditorischen BCI beobachtet (Murguialday et al., 2011). Kotchoubey et al. (2003) konnten bei zwei Patienten im CLIS Signale bei Messung von Ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) nachweisen und Hinweise auf erhaltene höhere kognitive Fähigkeiten finden. Bei der Untersuchung von auditorischen P300 EKPs konnte bei einem Patienten im CLIS signifikant größere P300 Potentiale nach Target-Stimuli gefunden werden. Die Autoren werteten dies als Zeichen für intakte Aufmerksamkeitskapazitäten (Hinterberger et al., 2005). Schnakers et al. (2009) fanden bei einer Patientin im CLIS eine größere Amplitude der P300 Welle beim Zählen ihres eigenen Namens als beim passiven Hören, was auf eine bewusste Verarbeitung der gehörten Namen hindeutet. Bislang konnte jedoch noch keine reproduzierbare Kontaktaufnahme mit Patienten im CLIS erreicht werden (Scherer, 2019). In einer Fallstudie wurde bei einem ALS Patient während des Übergangs vom LIS ins CLIS kontinuierlich mittels Elektrokortikographie Gehirnaktivität abgelesen (Soekadar et al., 2013). Es konnte eine vermehrte Fragmentierung des langsamwelligen Schlafes beobachtet werden, die möglicherweise als Hinweis für eine verschlechterte Kommunikationsfähigkeit angesehen werden kann (Soekadar et al., 2013). Trotzdem lassen Untersuchungen der pathologischen Korrelate im Gehirn bei ALS-Patienten vermuten, dass der zerebrale Kortex auch

bei ALS-Patienten im CLIS frei von Läsionen bleiben kann (Hayashi et al., 2016), sodass höhere zerebrale Funktionen wie Bewusstsein erhalten bleiben könnten.

### 1.3.3 Vorstellung verschiedener BCI-Systeme

Bei der Entwicklung von BCI-Systemen wird an einer großen Bandbreite vieler sehr unterschiedlicher Ansätze geforscht. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen invasiven und nicht invasiven BCIs, wobei nicht invasive BCIs wiederum in unabhängige und abhängige BCIs und endogene und exogene BCIs unterteilt werden können. Für die vorliegende Dissertationsarbeit ist das nicht invasive, unabhängige, exogene BCI von Bedeutung.

#### 1.3.3.1 Invasive BCIs

Beim invasiven BCI finden zwei verschiedene Techniken Anwendung, das Elektrokortikogramm (ECoG) und intrakortikale Neuronenaufnahmen. Invasive BCIs erfordern eine chirurgische Implantation von Elektroden dural, subdural oder intrazerebral über bestimmten Gehirnregionen. So kann man sehr spezifisch und präzise die elektrischen Signale dieser vorher genau festgelegten Hirnregionen messen (Lebedev & Nicolelis, 2006), ohne dass die Signalqualität von den darüberliegenden Schichten wie Haut oder Knochen beeinträchtigt wird. Die zeitliche und räumliche Auflösung ist dadurch höher als im EEG und weniger anfällig für Artefakte (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012). Das im ECoG gemessene Signal wird von Makroelektroden mit einem Durchmesser von 2 mm bis 3 mm, die direkt auf der Oberfläche des zerebralen Kortex angebracht werden, abgelesen (Dubey & Ray, 2019). Es wurde in den vergangenen Jahrzehnten in einer Vielzahl klinischer und experimenteller Settings angewendet, darunter die Lokalisierung epileptischer Herde im Gehirn, die Forschung an BCI Technologien (Shokouejad et al., 2019) und die Abgrenzung von Gehirnarealen, die bei bestimmten kognitiven Aufgaben aktiviert werden (Dubey & Ray, 2019). Jedoch ist seine räumliche Auflösung limitiert, weshalb ein präziseres Verfahren, die mikro-Elektrokortikographie ( $\mu$ ECoG), im letzten Jahrzehnt vermehrt an Bedeutung gewonnen hat. Die beiden Hauptvorteile der  $\mu$ ECoG sind die hohe räumliche Auflösung dank eines reduzierten Elektrodenabstandes und die Reduzierung der Invasivität aufgrund der Verwendung von ultradünnen Elektroden (Wang et al., 2009). Um noch genauere Informationen auch aus tiefen Gehirnregionen zu erhalten, können Mikroarray-Elektroden auch intrazerebral implantiert werden und so lokale Feldpotentiale, single-unit Aktivität oder multi-unit Aktivität abgelesen werden (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012). Aufgrund der hohen Invasivität

durch das Eindringen in Gehirngewebe und die dadurch ausgelöste Immunreaktion (Shokouejad et al., 2019) ist die Anwendbarkeit an menschlichen Patientengruppen limitiert.

Es gibt heutzutage schon viele Beispiele in denen invasive BCIs in Studien getestet wurden: Nachdem in ersten Versuchen an Affen festgestellt wurde, dass diese die Aktivität bestimmter Motoneuronengruppen nach relativ kurzem Training steuern können (Fetz & Finocchio, 1972), wurde an invasiven BCIs weitergeforscht. Traditionell wurde die ECoG häufig bei Patientenkollektiven mit Epilepsieerkrankungen angewendet: In Pionierstudien mit großen Stichprobenzahlen bei Patienten mit implantierten Elektroden zur genauen Lokalisierung der Herde für die Epilepsiechirurgie wurden Experimente mit BCIs durchgeführt. (Baudena et al., 1995; Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al., 1995). Erkenntnisse aus diesen Studien gelten bis heute als wichtige Grundlage für die Erforschung neuronaler Generatoren für EEG-Korrelate. Heutzutage werden zunehmend minimalinvasive Verfahren an Patienten getestet. Hochberg et al. (2006) entwickelten eine Neuromotorische Prothese für einen tetraplegischen Patienten, mit der er durch Dekodierung kortikaler Aktivitätsmuster mithilfe Mikroelektroden einfache Hand- und Armbewegungen mit einer Prothese durchführen konnte. Auch Wang et al. (2013) testeten ein  $\mu$ ECoG basiertes System an einem tetraplegischen Patienten und konnten eine robuste 3D Cursor Kontrolle erreichen. In Studien von Leuthardt et al. (2009) und Wang et al. (2009) konnten epilepsiechirurgische Patienten mittels  $\mu$ ECoG verschiedene Hand- und Fingerbewegungen steuern. Studien mit ALS Patienten zeigten, dass mithilfe von ECoG-basierten Systemen computergestützte Kommunikation möglich ist (Vansanten et al., 2016; Yoshimine et al., 2013).

### 1.3.3.2 Nichtinvasive BCIs

Auch an nicht invasiven BCIs wird viel geforscht. Der große Vorteil gegenüber invasiven BCIs ist, dass kein invasiver und möglicherweise für den Patienten gefährlicher und ethisch bedenklicher Eingriff am Gehirn nötig ist (Wolpaw et al., 2000), da bei nicht-invasiven BCIs Gehirnaktivität von außerhalb des Kopfes abgelesen wird. Aus diesem Grund eignen sie sich besonders gut für die Grundlagenforschung an gesunden Testpersonen und an großen Patientengruppen.

#### 1.3.3.2.1 Abhängige und unabhängige BCIs

Abhängige BCIs spiegeln Aktivität in den natürlichen Ausgabekanälen des Gehirns wider und benötigen Funktionalität in peripheren Nerven und Muskeln. Im Gegensatz

dazu ist ein unabhängiges BCI nicht auf die natürlichen Ausgabekanäle des Gehirns sowie periphere Nerven und Muskeln angewiesen, da das abgelesene Gehirnsignal komplett unabhängig vom natürlichen Ausgabeweg des Gehirns entsteht (Wolpaw et al., 2002). Der Unterschied soll an zwei Beispielen verdeutlicht werden.

Ein Veranschaulichungsbeispiel ist ein BCI, welches dem Nutzer eine Buchstabenmatrix zeigt, in der die Buchstaben des Alphabets nacheinander aufleuchten und jeweils ein Bestimmter ausgewählt werden soll. Bei einem abhängigen BCI werden die visuell evozierten Potentiale (EP), die durch Fixieren des richtigen Buchstaben entstehen, im visuellen Kortex abgelesen (Sutter, 1992). In diesem Fall ist also Aktivität in der Sehbahn und der Sehrinde der Ursprung des abgelesenen Signals, und für deren Entstehung ist Kontrolle über die Nerven und Muskeln der Blicksteuerung nötig. Ein unabhängiges BCI bedient sich in diesem Fall beispielsweise eines Potentials, das entsteht, wenn der Nutzer seine Aufmerksamkeit auf den richtigen aufleuchtenden Buchstaben lenkt, des sogenannten P300 EP. Der Ausgabekanal des Gehirns sind also die Generatoren dieses Signals im Gehirn, und die Entstehung des EEG-Signals wird unabhängig von der Orientierung der Augen allein durch die Aufmerksamkeitslenkung des Nutzers produziert (Donchin, 1981; Fabiani et al., 1987; Sutton et al., 1965).

Ein weiteres Beispiel für ein unabhängiges BCI wäre ein Versuchsaufbau, bei dem sich die Testperson gezielt Bewegungen vorstellt (engl.: „motor imagery“). Dabei entstehen ähnliche Veränderungen bestimmter EEG Korrelate über dem motorischen Kortex, wie bei tatsächlicher Bewegung (Pfurtscheller & Neuper, 1997). Diese können mittels EEG abgelesen werden und zur Steuerung von Prothesen genutzt werden oder Kommunikation ermöglichen (Nijboer, Furdea et al., 2008; Pfurtscheller, Guger et al., 2000). Somit kann allein durch Gedankenlenkung ein Signal erzeugt werden, das nötig ist, um einen bestimmten Befehl auszuführen (Wolpaw et al., 2002).

#### 1.3.3.2.2 Endogene und exogene BCIs

Die Unterscheidung in endogene und exogene BCIs wird im Folgenden anhand von Korrelaten der elektrischen Aktivität des Gehirns im EEG veranschaulicht. Sie werden abhängig von der Art des elektrophysiologischen Input-Signals in die jeweilige Kategorie eingeteilt (Wolpaw et al., 2000).

Endogene BCIs messen spontane elektrophysiologische Aktivität, die aufgrund einer bestimmten Absicht des Patienten auftritt. Sie kann jederzeit bewusst vom Patienten herbeigeführt werden. Aus diesem Grund hat er direkte Kontrolle über seine Umwelt, ohne auf externe Stimuli angewiesen zu sein (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012).

Beispiele für elektrophysiologische Korrelate endogener BCIs sind  $\mu$  und beta Rhythmen über dem sensomotorischen Kortex und Langsame kortikale Potentiale (engl: „slow cortical potentials“; SCP). Diese werden bestimmt, indem beispielsweise die Amplitude bei einer bestimmten Frequenz über einem bestimmten Bereich des Kortex gemessen wird (Kübler & Neumann, 2005). Studien haben gezeigt, dass Patienten durch intensives, monatelanges Training mit BCIs lernen können, SCP und Sensomotorische Rhythmen (SMR) im Gehirn zu regulieren (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012).

Exogene BCIs basieren auf durch externe Stimuli hervorgerufener, elektrophysiologischer Aktivität im Gehirn. Ein in der BCI-Technologie häufig verwendetes elektrophysiologisches Korrelat ist das EP. Für die BCI-Anwendung ist neben visuell EP (Müller et al., 2006) besonders die Amplitude des P300 EP von Bedeutung (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012). Ein Nachteil exogener BCIs ist die Abhängigkeit von den limitierten Auswahlmöglichkeiten, die das BCI bereitstellt. Der große Vorteil exogener BCIs ist, dass sie relativ schnell mit einer nur kurzen Trainingszeit durch den Nutzer kontrolliert werden können (Wolpaw et al., 2000).

## 1.4 Methoden zur Gehirnsignalakquisition

Wie schon in 1.3.1 erwähnt, gibt es verschiedene invasive und nichtinvasive Methoden zum Ablesen von Gehirnaktivität. Die Spannweite reicht von der ECoG über die Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) zu EEG und fMRT. An dieser Stelle sollen die beiden Letzteren genauer vorgestellt werden, da sie auch in unserem Experiment angewendet wurden.

### 1.4.1 fMRI

Beim fMRI wird der BOLD Kontrast (engl.: blood oxygen level dependent) gemessen, der, wie die englische Übersetzung andeutet, auf der Änderung des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin beruht, die beide jeweils unterschiedliche magnetische Eigenschaften besitzen. Die Grundlage der Messungen sind also hämodynamische Prozesse (Logothetis et al., 2001). Um Aussagen über die elektrische Gehirnaktivität treffen zu können, bezieht man sich auf das Phänomen der neurovaskulären Kopplung, das auf der engen Beziehung zwischen glialer, neuronaler Aktivität und vaskulären und metabolischen Prozessen im Gehirn basiert (Lindauer, 2001). Das fMRI ist also eine indirekte Messmethode der elektrischen Aktivität im Gehirn (Kübler & Neumann, 2005). Einige entscheidende Nachteile des fMRI führen dazu, dass sich

das fMRI nicht gut zur praktischen Anwendung für Patienten eignet. Die sehr hohen Kosten, die Unmöglichkeit des Transportes, der hohe Geräuschpegel während der Messungen und die Notwendigkeit sich für einen längeren Zeitraum nicht zu bewegen, sind Barrieren (Naci et al., 2012). Die Tatsache, dass die zeitliche Auflösung eher gering ist, macht es schwierig ein Feedback in Echtzeit zu generieren. Der große Vorteil des fMRI ist seine sehr hohe räumliche Auflösung im Millimeterbereich, weshalb man sehr genau lokalisieren kann, in welchen Gehirnbereichen sich die Aktivität verändert und auch tiefere Gehirnregionen gut abgebildet werden können (Naci et al., 2012). Aus diesem Grund eignet es sich sehr gut zur Forschung an grundlegenden Prozessen im Gehirn. Die genaue Informationsverarbeitung durch Neuronennetzwerke im Gehirn ist zwar noch nicht verstanden, jedoch sind Zusammenhänge bekannt, die man sich in der Forschung zunutze machen kann, wie die Korrelationen zwischen lokalisierbarer neuronaler Aktivität und motorischer Antwort (Lebedev & Nicolelis, 2006) oder die direkte Darstellbarkeit neuronaler Antwortsignale auf Stimuli mit dem BOLD Kontrast (Logothetis, 2002). Letztere Erkenntnis erlaubt es, zeitlich mit bestimmten Stimuli assoziierte Gehirnaktivität zu lokalisieren und so neue Erkenntnisse zu gewinnen (Hopfinger et al., 2000; Jäncke et al., 2001; Recanzone et al., 1993). In den letzten Jahren gab es trotz der eigentlich eher geringen zeitlichen Auflösung des fMRI auch schon vielversprechende Studien zu fMRI Paradigmen mit Feedback in Echtzeit (DeCharms et al., 2004; Ruiz et al., 2014; Weiskopf et al., 2003; Weiskopf et al., 2004; Yoo et al., 2004), jedoch ist eine Generalisierung der angewendeten Klassifizierungsalgorithmen in den meisten Experimenten nicht möglich, da sie oft hochspezifisch für das jeweilige getestete Individuum sind und nur auf seinen fMRI Signalen basieren (Ruiz et al., 2014).

#### 1.4.2 EEG

Grundlage des im EEG gemessenen Signals ist die elektrische Aktivität im Gehirn, die mithilfe von Elektroden, die auf der Kopfhaut fixiert werden, nicht-invasiv vom Kortex abgelesen werden kann (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012). Das erhaltene Signal wird als EEG-Welle über den jeweiligen Elektroden aufgezeichnet und spiegelt spontane kortikale elektrische Aktivität oder entweder durch innerliche Prozesse oder externe Stimuli ausgelöste elektrische Aktivität im Gehirn wider (Wolpaw et al., 2000). Das EEG ist die Methode der Wahl bei der Anwendung von BCI bei Patienten und in einem Großteil der Studien zu BCI Forschung (Birbaumer, 2006). Dafür gibt es verschiedene Gründe. Ein Vorteil ist, dass es, im Gegensatz zum fMRI, eine sehr hohe zeitliche Auflösung im ms Bereich hat ((Naci et al., 2012), da sich kognitive Prozesse schnell als elektrische

Korrelate im Gehirn messen lassen. Dadurch ist es möglich, schon während der Messung schnell und genau Daten auszuwerten und dem Nutzer als Online-Feedback mitzuteilen, sodass Training und eine gegenseitige Anpassung stattfinden können. Außerdem eignet es sich durch seine relativ einfache Technik, leichte Transportmöglichkeit und kostengünstige Anwendbarkeit gut für größer angelegte Studien (Naci et al., 2012) und es gibt schon sehr viele Forschungsergebnisse und Erkenntnisse zu verschiedenen Patientengruppen aus früheren Studien (Halder, Käthner et al., 2016; Kübler et al., 1998; Kübler, Nijboer et al., 2005; Nijboer, Sellers et al., 2008; Sellers & Donchin, 2006). Ein Nachteil des EEG ist allerdings die geringe räumliche Auflösung im cm Bereich, die vor allem in tieferen Gehirnregionen noch weiter absinkt (Naci et al., 2012). Bei dem Versuch auf kognitive Prozesse zu schließen, wird die räumliche Auflösung zum einen durch Messung der kombinierten, sich teilweise überlappenden Aktivität großer Neuronenpopulationen, kompromittiert (Lebedev & Nicolelis, 2006). Zum anderen geht ein Teil der Auflösung bei der Leitung der elektrischen Aktivität durch die Gehirnhäute und den Schädelknochen verloren (Lebedev & Nicolelis, 2006).

Mit dem EEG können verschiedene elektrophysiologische Korrelate gemessen werden, die jeweils bestimmte Prozesse im Gehirn widerspiegeln. Es folgt ein kurzer Überblick über drei im Bereich der BCI-Forschung häufig verwendete elektrophysiologische Korrelate, SMR, SCP und EKP.

#### 1.4.2.1 SMR

SMR können beim wachen Menschen im Bereich des primären sensomotorischen Kortex aufgenommen werden. Wenn die Person im Moment der Aufnahme weder sensorische Information verarbeitet, noch im Begriff ist, eine Bewegung auszuführen oder zu planen, haben sie meist eine Frequenz von 8 - 12 Hz ( $\mu$  Rhythmen) (Wolpaw et al., 2002) und stehen für „motor“, da sie eng mit der Funktion des Motorkortex in Verbindung stehen (Niedermeyer, 2005). Sie sind bei den meisten Erwachsenen eng assoziiert mit sogenannten beta Rhythmen, die eine Frequenz von 18 - 26 Hz aufweisen. Beide können, aber müssen nicht, gemeinsam auftreten (Wolpaw et al., 2002). Es wurde gezeigt, dass sich diese beiden SMR bei der Vorstellung von Bewegung in ähnlicher Weise verändern, wie bei eigentlicher Bewegung oder Bewegungsplanung (McFarland et al., 2000; Pfurtscheller & Neuper, 1997). Sowohl beabsichtigte Bewegung oder Bewegungsvorbereitung, als auch Bewegungsausführung werden von einer Desynchronisation im kontralateralen Kortex begleitet (ereigniskorrelierte Desynchronisation), die als Korrelat eines aktivierten Kortextbereiches angesehen werden kann (Neuper et al., 2006). Nach

der Bewegung oder Bewegungsvorstellung und während der Relaxation kann man eine Synchronisation beobachten (ereigniskorrelierte Synchronisation), die eine Deaktivierung der beteiligten Neuronennetzwerke widerspiegelt (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Indem Menschen sich Bewegung und Entspannung gezielt vorstellen, können sie also ein bestimmtes SMR-Muster im Gehirn hervorrufen, das als Grundlage für unabhängige BCIs dienen kann. In verschiedenen BCI Forschungsgruppen wurde gezeigt, dass mit intensivem Training BCIs mittels SMRs gesteuert werden können: Wolpaw et al. (2003) zeigten mit dem „Wadsworth BCI“, dass über SMR ein Cursor in einer oder zwei Dimensionen bewegt werden kann. Kübler, Nijboer et al. (2005) nutzten dieses Erkenntnis in einer Studie mit ALS Patienten. Diese konnten nach 20 Trainingseinheiten mit einer Genauigkeit von mehr als 70% kommunizieren. Eine andere Forschungsgruppe entwickelte das „Graz BCI“, mit dem durch Vorstellung von Bewegungen einfache Aktionen wie die Bewegung eines Cursors (Pfurtscheller, Neuper et al., 2000) oder die Steuerung einer Orthese durch einen Tetraplegischen Patienten durchgeführt werden konnten (Pfurtscheller, Guger et al., 2000). Eine Möglichkeit für Kommunikation mithilfe eines rein auditorischen Paradigmas für Patienten mit kompromitiertem visuellem Sinn wurde von Nijboer, Furdea et al. (2008) beschrieben.

#### 1.4.2.2 SCP

SCP sind Potentialveränderungen im Kortex, die in etwa mit einer Frequenz von 0,5 s bis 10 s stattfinden (Wolpaw et al., 2002). Sie sind das elektrophysiologische Korrelat der Depolarisation der apikalen dendritischen Äste in den oberflächlichen Schichten des Kortex. Die Quelle des Dipols liegt in tieferen Gehirnschichten in der Nähe des Somas (Birbaumer et al., 1990; Birbaumer, 1999). Negative Potentialveränderungen treten bei erhöhter neuronaler Aktivität kortikaler Netzwerke auf, positive Potentialveränderungen bei erniedrigter Aktivität (Birbaumer et al., 1990). Es wurde gezeigt, dass Patienten durch operante Konditionierung und Training lernen können die SCP selbst zu regulieren und positive oder negative Potentialveränderungen willentlich herbeizuführen. Jedoch ist dazu langes, intensives und kontinuierliches Training nötig (Birbaumer, 1999; Kübler et al., 2001). Entscheidend für den Trainingserfolg ist direktes Feedback über erfolgreiche Regulierung der Amplitude der SCP und positive Verstärkung richtigen Verhaltens (Kübler et al., 2001). Nachdem herausgefunden wurde, dass mittels Kontrolle der SCPs die Bewegung eines Objekts auf einem Computerbildschirm gesteuert werden kann (Birbaumer, 1999) und dabei eine Genauigkeit von bis zu 95 % erreicht werden kann (Kübler et al., 1998), gelang es kurz darauf mit der Entwicklung eines thought translation

devices schwerst gelähmten ALS Patienten Kommunikation mittels Regulierung der SCP zu ermöglichen. Die Patienten durchliefen ein mehrmonatiges Trainingsprogramm mit schrittweise steigenden Anforderungen bei dem sie eine 75%ige Treffsicherheit erreichen mussten, die erforderlich ist, um durch das Gehirn kontrollierte Cursor-Bewegungen für Kommunikation nutzen zu können. Im Anschluss konnten sie in einem nächsten Schritt Wörter oder Buchstaben aus einem Language Supporting Programm auswählen und so komplett unabhängig von jeglicher Bewegung kommunizieren (Birbaumer et al., 2000). Sie hatten sogar die Möglichkeit, im Internet zu surfen (Hinterberger et al., 2004). Im Folgenden wurde an der Optimierung der Trainingseinheiten geforscht um optimale Ergebnisse zu erzielen (Hinterberger et al., 2004; Kübler et al., 2001). Insgesamt wurde das thought translation device an mehreren gelähmten Patienten im häuslichen Umfeld erfolgreich getestet (Birbaumer et al., 2003). Pham et al. (2005) berichteten über Experimente mit einem rein auditorischen BCI Paradigma mit SCP.

#### 1.4.2.3 EKP

Das EKP ist eine Veränderung elektrischer Gehirnaktivität, die in Verbindung mit einem Ereignis von Interesse auftritt (Kutas & Federmeier, 2011) und mittels EEG vom menschlichen Gehirn abgelesen werden kann. Da es eine sehr kleine Amplitude hat, ist es in einer rohen, unbearbeiteten EEG Aufzeichnung nicht sichtbar (Ng et al., 2009). Erst die Summierung und Mittelung mehrerer EEG Abschnitte mit einer zeitlichen Serie von EKPs desselben Stimulus macht es möglich, ein reines EKP zu erhalten, das zeitlich gebunden an den Stimulus zu sehen ist und sich vom zufällig auftretenden Hintergrundrauschen unterscheidet (Näätänen, 1990). Erst der technische Fortschritt, der dies möglich machte, führte zur Entdeckung des EKPs in den 1950er Jahren (Kutas & Federmeier, 2011; Näätänen, 1990). Es gibt unterschiedliche Komponenten des EKP die je nach Versuchsaufbau prominenter oder schwächer in Erscheinung treten und durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Sie werden meist nach der Polarität ihres Ausschlags („P“ für positiv, „N“ für negativ) und ihrer Latenz in ms benannt. Beispiele für relevante EKPs sind die N200, die P300, die N400, oder die „Contingent Negative Variation“, (CNV) (Donchin et al., 1978).

Ein großer Vorteil von EKP ist die Tatsache, dass kein oder nur minimales Training nötig ist, um mit ihnen ein BCI steuern zu können (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012; Wolpaw et al., 2002). Es gibt hierbei jedoch einen Unterschied zwischen visuellen und auditorischen Systemen. Während bei Ersteren durch Training wenig Verbesserung erreicht wurde und die Leistung über die Zeit stabil blieb (Nijboer, Furdea et al., 2008;

Nijboer, Sellers et al., 2008), konnte bei Letzteren meist im Rahmen einer geringen Anzahl von Trainingssitzungen ein Trainingseffekt beobachtet werden (Baykara et al., 2016; Klobassa et al., 2009). Dieser Zusammenhang erscheint logisch, da bei auditorischen BCIs die kognitive Beanspruchung höher ist als bei visuellen BCIs (Nijboer, Furdea et al., 2008). In einer Studie mit ALS-Patienten zeigten Nijboer, Sellers et al. (2008), dass das verwendete EKP über 40 Wochen hinweg eine stabile Amplitude und Latenz aufwies. Trotzdem kann bei Langzeitanwendung eine mögliche Veränderung des EKP beispielsweise durch Habituation nicht ausgeschlossen werden, sodass eine kontinuierliche Adaptierung empfehlenswert ist (Wolpaw et al., 2002).

Ein weiterer Vorteil von EKP-basierten Systemen ist die Möglichkeit, zwischen mehreren Symbolen auszuwählen (Marchetti & Priftis, 2014), wie beispielsweise einer 6 x 6 Matrix (Farwell & Donchin, 1988). So kann die Geschwindigkeit von Kommunikationssystemen im Vergleich zu binären Systemen stark gesteigert werden.

## 1.5 P300 EKP

Eine in der Forschung häufig verwendete Komponente der EKPs ist die P300 Welle, da sie sich als stabil auslösbar und sehr zuverlässig reproduzierbar erwiesen hat (Farwell & Donchin, 1988). Sie tritt immer auf, wenn in einer Aufgabe Stimuli unterschieden werden müssen. Ihr Ursprung liegt in einem ausgedehnten Netzwerk, das mit Aufmerksamkeit und Gedächtnisabläufen assoziiert ist (Polich, 2007). Initial wurde die P300 Welle von Sutton et al. (1965) im Jahr 1964 beobachtet (Sutton, 1979). Sie wird typischerweise durch seltene und bedeutsame, für die Aufgabe relevante visuelle, auditorische oder somatosensorische Stimuli hervorgerufen, zeichnet sich durch ein zentro-parietales Amplitudenmaximum im EEG aus und wird als positive Komponente des EKP mit einer Latenz von 275 ms - 600 ms nach Stimulusbeginn abgebildet (Donchin et al., 1978). Die P300 Welle wird typischerweise durch ein Odball-Paradigma genanntes Experiment ausgelöst (Picton, 1992; Sellers et al., 2012). Hier werden zwei verschiedene Stimuli in einer randomisierten Reihenfolge präsentiert, wobei ein seltener Target-Stimulus vor dem Hintergrund eines häufigen Standard-Stimulus dargeboten wird. Die Testperson wird angewiesen auf Target-Stimuli zu reagieren (beispielsweise durch mentales Zählen oder Knopfdruck) (Polich, 2007). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung eines solchen Odball-Paradigmas der seltene Target-Stimulus eine P300 Welle hervorruft (Huang et al., 2015; Polich, 2007).

### 1.5.1 Amplitude und Latenz

Schon in den ersten Publikationen zum P300 EKP von Sutton et al. (1965) wurde gezeigt, dass dieses Potential eine exogene und eine endogene Komponente aufweist. Die exogene Komponente ist durch die Stimuli beeinflussbar, die endogene Komponente ist stimulusunabhängig (Bashore & van der Molen, Maurits W., 1991). Aus dieser Erkenntnis ergaben sich im Verlauf der weiteren Forschung verschiedene Faktoren, die das P300 EKP maßgeblich beeinflussen. Sie spiegeln sich in der Amplitude und der Latenz wider, durch die die P300 Welle charakterisiert wird.

Die Amplitude wird relativ zur Baseline vor dem Stimulus gemessen und korreliert invers zur subjektiven Wahrscheinlichkeit des Stimulus. Ein überraschender oder unerwarteter Stimulus führt also zu einer prominenteren Amplitude. Außerdem korreliert sie direkt mit der Relevanz des Stimulus für die Testperson (Donchin, 1981). Zudem kann über die Größe der Amplitude eine Aussage über die Aufmerksamkeit der Testpersonen gemacht werden, da ein P300 EKP zwar sogar beim unbewussten Zuhören ausgelöst werden kann, jedoch in aktiven Paradigmen ein Amplitudenanstieg zu beobachten ist (Naci et al., 2012). Es wird auch vermutet, dass die Schwierigkeit der Aufgabe einen Einfluss auf die Amplitude hat, da bei Experimenten, bei denen ein größerer Arbeitsgedächtnisspeicher nötig ist, die Amplitude kleiner ist. Als Grund dafür wird eine Verminderung der Aufmerksamkeitskapazität angesehen, die auf eine verstärkte Einbindung der Aufmerksamkeitsressourcen in Anforderungen der Aufgabenverarbeitung zurückgeführt wird (Kok, 2001). Andererseits wird bei einer unkomplizierten Aufgabenstellung mit Stimuli, die leicht im Gedächtnis gespeichert werden können, eine größere Amplitude ausgelöst (Polich, 2007).

Die Latenz ist definiert als das Intervall zwischen dem auslösenden Stimulus und der Spitze der Amplitude der P300 Komponente (Donchin et al., 1978). Die Latenz wird auch von der Schwierigkeit der Aufgabe beeinflusst, die unter anderem durch stimuluspezifische Parameter determiniert wird: Je ähnlicher sich Target- und Nichttarget-Stimulus sind und je schwächer und unauffälliger der Stimulus ist, desto größer ist die Latenz (Donchin et al., 1978). Zudem konnte gezeigt werden, dass kognitive Kapazität und Alter eine Auswirkung auf die Latenz haben (Polich, 2007).

### 1.5.2 Anwendung als BCI

Erstmals wurde das P300 EKP von Farwell and Donchin (1988) bei der Entwicklung ihrer „mental Prothese“ als Basis für ein BCI herangezogen. Ausgehend von diesem ersten visuellen „Pionier-BCI“ wurde viel auf dem Gebiet weitergeforscht. In der

Folge wurden auch zunehmend auditorische BCI Paradigmen erforscht (Halder et al., 2010; Hill et al., 2005; Klobassa et al., 2009; Schreuder et al., 2010; Simon et al., 2014). Im Gegensatz zu visuellen Systemen war ein Nachteil der auditorischen BCIs meist eine geringere Geschwindigkeit bei der Informationsübertragung (Furdea et al., 2009). Aus diesem Grund wurde daraufhin an der Optimierung auditorischer Paradigmen geforscht um die Klassifikationsgenauigkeit und die Auswahlgeschwindigkeit zu erhöhen (Höhne et al., 2012; Höhne & Tangermann, 2014; Schreuder et al., 2010; Schreuder, Rost et al., 2011; Simon et al., 2014). Klobassa et al. (2009) konnten bei einem auditorischen BCI System eine Verbesserung der Leistung durch Training feststellen. Dieser Effekt bestätigte sich auch bei Halder, Käthner et al. (2016) und Baykara et al. (2016).

Inzwischen gibt es auch schon Experimente für die Entwicklung transportabler auditorischer P300 BCI Systeme (Käthner et al., 2013; Lotte et al., 2009; Vos et al., 2014). Sellers and Donchin (2006) testeten erstmals ein visuelles P300 Paradigma an ALS Patienten. Seitdem wurden mehrere P300 BCIs an Populationen mit erkrankten Patienten ausprobiert (Mak et al., 2012; Marchetti & Priftis, 2014; Nijboer, Sellers et al., 2008). Schreuder, Riccio et al. (2011) testeten ein auditorisches BCI mit dem AMUSE-Paradigma an Patienten. Auf der Vorlage des visuellen Systems entwickelten Kübler et al. (2009) ein auditorisches P300 BCI zur Kommunikation mit Patienten.

### 1.5.3 Theorie von P3a und P3b

Die P300 Welle kann dem heutigen Forschungsstand zufolge in zwei Komponenten unterteilt werden, die P3a Komponente mit einer Spitzenamplitude bei circa 250 ms und die P3b Komponente mit einer Spitzenamplitude bei ca. 350 ms (Picton, 1992). Erstere ist im EEG eher über frontalen und zentralen Schädelarealen verteilt, während Letztere weiter hinten über zentralen und parietalen Arealen mit einer maximalen Amplitude meist bei Cz oder Pz zu finden ist (Polich, 2007). Beide werden typischerweise nach dem Odball-Paradigma von seltenen, überraschenden Stimuli ausgelöst. Im Unterschied zur P3a Komponente, die sich durch Aufmerksamkeit nicht verändert, wird die P3b Komponente durch Aufmerksamkeit größer (Picton, 1992). Ein typisches Experiment zur Unterscheidung beider Stimuli ist das Drei-Stimulus Odball-Paradigma, in dem zusätzlich zum Standard- und zum Target-Stimulus noch ein seltener Distraktor-Stimulus vorkommt. Der Nutzer soll seine Aufmerksamkeit jedoch nur bewusst auf den Target-Stimulus lenken. In diesem Experiment wird die P3a Komponente eher durch den Distraktor-Stimulus und die P3b Komponente eher durch den Target-Stimulus beeinflusst (Polich, 2007). Die P3a Komponente wird nach aktueller Auffassung durch eine

stimulusabhängige „bottom-up“ Aufmerksamkeitsfokussierung hervorgerufen, die im Zuge der Stimulusevaluation durch einen seltenen, herausragenden Stimulus ausgelöst wird (Polich, 2007). Man vermutet, dass diese Fokussierung unabhängig von der Aufgabenrelevanz als automatischer Gehirnprozess in Zusammenhang mit der Entdeckung von Neuartigkeit auftritt (Debener et al., 2005). Je herausragender der Stimulus ist und je mehr er sich von den anderen Stimuli unterscheidet, desto stärker ist die unwillkürliche „bottom-up“ Aufmerksamkeitsänderung und desto ausgeprägter ist ihr Korrelat im EEG (Wronka et al., 2012). Dahingegen wird angenommen, dass die P3b Komponente durch Bereitstellung von Aufmerksamkeit für Kontextaktualisierung im Arbeitsgedächtnis ausgelöst wird (Huang et al., 2015) und somit mit gedächtnisbildenden Prozessen assoziiert ist (Polich, 2007). Wie schon in der Theorie der Kontextaktualisierung von Donchin and Coles (1988) postuliert, werden Stimuli evaluiert, und wenn eine Abweichung vom aktuell gespeicherten Modell auftritt, wird es aktualisiert und eine P300 Welle wird ausgelöst, nach neueren Theorien eine P3b. Sie wird also als Korrelat der Aktualisierung der Stimulus-Repräsentation im Arbeitsgedächtnis als Ergebnis von „top-down“ Verarbeitung von gespeicherten Informationen angesehen (Debener et al., 2005). Mit anderen Worten wird vermutet, dass die P3b mit einem Prozess bewusster Stimulus-Evaluation in Verbindung steht, der auf der Basis des Vergleichens zwischen wahrgenommenem Stimulus und der gespeicherten Vorlage des relevanten Stimulus entsteht (Wronka et al., 2012).

#### 1.5.4 Neuronale Ursprünge der P300 Welle

Im Bestreben, die neuronalen Ursprünge der P300 Welle zu finden, wurde viel auf die Theorie der Unterteilung in Komponenten Bezug genommen, da man der Meinung war, dass aufgrund der unterschiedlichen Distribution auf der Schädeloberfläche verschiedene Generatoren für die Komponenten verantwortlich sein müssten (Johnson, 1993). In den letzten Jahren wurden viele Studien mit bildgebenden Verfahren, oft kombiniert mit EEG, durchgeführt, um Aktivierungen im zeitlichen und räumlichen Zusammenhang vergleichen zu können. Ein großer Beitrag zum heutigen Kenntnisstand wurde durch Studien an Patienten mit intrazerebralen Läsionen und intrazerebral implantierten Elektroden geleistet (Baudena et al., 1995; Daffner et al., 2000; Halgren et al., 1998; Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al., 1995; Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Marinkovic et al., 1995; Knight, 1984; Knight et al., 1989). Doch auch nichtinvasive, bildgebende Verfahren haben einen großen Stellenwert in der heutigen Forschung (Hopfinger et al., 2000; Justen & Herbert, 2018; Kiehl et al., 2001; Liebenthal et al., 2003;

Opitz et al., 1999; Stevens et al., 2000; Strobel et al., 2008). In seinem Review kam Polich (2007) unter Berücksichtigung des damaligen Kenntnisstandes zu dem Schluss, dass die P3a Komponente eher im Frontallappen ihren Ursprung hat und über einen neuronalen Kreis eine Verbindung zum Temporal- und Parietallappen geschaffen wird, in denen wahrscheinlich die Ursprünge der P3b Komponente lokalisiert sind. Auch Linden (2005) und Soltani and Knight (2000) kamen in ihren Reviews zu dem Ergebnis, dass die neuronalen Generatoren der P300 Welle hauptsächlich in frontalen, temporalen und parietalen Regionen zu finden sind. In einer aktuelleren Analyse von Huang et al. (2015) wurden diese Ergebnisse ebenfalls bestätigt. Insgesamt sind an der Entstehung der P300 Welle viele Gehirnregionen in einem weiten neuronalen Netzwerk beteiligt, deren Zusammenspiel sowie genaue neuronale Ursprünge jedoch noch immer nicht zugeordnet werden konnten (Huang et al., 2015; Soltani & Knight, 2000; Wronka et al., 2012). Es fehlt bis jetzt ein eindeutiges theoretisches Konzept (Bashore & van der Molen, Maurits W., 1991) und die zugrundeliegenden Abläufe im Gehirn sind noch nicht genau verstanden (Polich, 2007).

## 1.6 Neuronale Plastizität durch Training

Da in dieser Dissertationsarbeit die Effekte von Training auf neuronale Mechanismen von Bedeutung sind, werden im Folgenden relevante Forschungsergebnisse dazu genauer erläutert. Im Besonderen interessiert uns die neuronale Plastizität bei Trainingsparadigmen mit auditorischen BCIs, noch genauer mit P300 basierten BCIs.

Speziell für das in unserer Studie verwendete Paradigma wurde in vorher stattgefundenen Experimenten ein Trainingseffekt gezeigt (Baykara et al., 2016; Halder, Käthner et al., 2016), sowie für ein ähnliches auditorisches P300 Paradigma mit dem Japanischen Hiragana Alphabet (Halder, Takano et al., 2016). Auf die Frage, wie sich dieser Trainingseffekt auf neuronaler Ebene darstellt, lässt sich bisher keine eindeutige Antwort finden. Jedoch wurde in verschiedenen Experimenten gezeigt, dass Training zu neuronaler Plastizität führt.

Einige Studien befassen sich mit der Plastizität des auditorischen Kortex. In einer Studie zu Frequenzdiskriminierung bei Primaten, konnte bei verbesserter Leistung eine Vergrößerung der die Frequenz repräsentierenden aktivierten Areale im auditorischen Kortex festgestellt werden (Recanzone et al., 1993). In einem Review schilderte Tremblay (2007) die Effekte von auditorischem Training auf den auditorischen Kortex anhand elektrophysiologischer Korrelate. Er folgerte, dass die entstandenen

elektrophysiologischen Veränderungen auf einer verbesserten neuronalen Repräsentation der trainierten akustischen Stimuli basierten. In Übereinstimmung damit ging Weinberger (1995) von einer durch Lernprozesse induzierten Verstärkung der neuronalen Antwort auf wichtige Frequenzen und Abschwächung der Antwort infolge unwichtiger Frequenzen aus. Ohl and Scheich (2005) vermuteten eine hohe Aufgabenspezifität der Lernprozesse im auditorischen Kortex. Sie analysierten in einem Review sowohl Studien, mit einer Aktivitätszunahme, als auch mit einer Aktivitätsabnahme, als Folge von auditorischem Training. Die Aktivitätsabnahme führten sie auf eine Suppression irrelevanter Neurone und Rekrutierung spezialisierter Neurone zurück. Einen wichtigen Hinweis für diese Theorie lieferte eine fMRI basierte Studie zu Frequenzunterscheidung in einem auditorischen Odball-Paradigma von Jäncke et al. (2001), in der spezifisch bei den Testpersonen mit Trainingserfolg, für Stimuli, bei denen eine besonders starke Verbesserung stattgefunden hatte, eine Verminderung des BOLD Signals beobachtet wurde.

Eine andere Gruppe von Studien beschäftigte sich mit der Auswirkung von auditorischem Training auf andere Gehirnareale, wobei vor allem Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis im Fokus des Interesses standen, die beide eine wichtige Rolle bei der Entstehung der P300 Welle spielen.

In einem fMRI Experiment zum Einfluss von Sprachtraining auf Frequenzdiskriminierung in einem Odball-Experiment wurde ein anterior-posterior Shift beobachtet (Elmer et al., 2011). Die Autoren interpretierten diesen Trainingseffekt im Sinne einer Modulation von Gehirnaktivität in Regionen, die in die top-down Prozessierung auditorischer Funktionen involviert sind. Für das korrekte Ausführen der Aufgabe waren vor allem Aufmerksamkeit und Kategorisierungsfunktionen relevant, die demnach durch das Training beeinflusst wurden. Die Verminderung der Aktivierung wurde in diesem Sinne als kognitive Entlastung frontaler Areale, die in top-down Regulierung von Aufmerksamkeit involviert sind, angesehen. Eine verstärkte Aktivierung in inferioren parietalen Arealen, wurde als Kompensationsmechanismus interpretiert. Die beobachtete neuronale Plastizität wurde in diesem Modell als eine verbesserte Frequenzdiskriminierung in inferioren parietalen Regionen gedeutet, von denen angenommen wird, dass sie auf akustische Diskriminierung spezialisiert sind (Turkeltaub & Coslett, 2010). Schneiders et al. (2012) berichteten in einer Studie zur Auswirkung von auditorischem Arbeitsgedächtnistraining auf frontale Netzwerke über ähnliche Ergebnisse. Auch sie fanden Deaktivierungen in frontalen Bereichen, die sie als neuronale Effizienzsteigerung von Aktualisierungsprozessen des auditorischen Arbeitsgedächtnisses ansahen. Souza, Ana Cláudia de Silva et al.

(2013) untersuchten in einer kombinierten fMRI/EEG Studie, ob der Trainingseffekt bei auditorischer Frequenzdiskriminierung eher auf stimulusspezifischen Mechanismen oder übergeordneten aufmerksamkeitsbasierten Prozessen beruht. Im Vergleich zu den anderen Studien fanden sie eine verstärkte Aktivierung während des Trainingsprozesses sowohl in superioren temporalen Arealen (Gyrus temporalis superior), die Teil des auditorischen sensorischen Kortex sind, als auch in übergeordneten frontalen Arealen (Gyrus frontalis inferior). Die Autoren vermuteten, dass die frontale Aktivierung mit der top-down Lenkung von selektiver Aufmerksamkeit in Verbindung stand, wohingegen die temporale Plastizität eher auf sensorischen bottom-up Prozessen zu beruhen schien.

## 1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung neurologischer Prozesse im Gehirn, die durch ein Training mit einem auditorischen P300 BCI entstehen. Unsere Studie baut auf den Ergebnissen aus den Studien von Baykara et al. (2016) und Simon et al. (2014) auf, in denen gezeigt wurde, dass bei Verwendung eines auditorischen P300 basierten BCI Paradigmas innerhalb weniger Sitzungen ein Trainingseffekt erzielt werden kann. Dieser äußerte sich in einer Steigerung der Informationsübertragungsraten und der Trefferquote. Unter der Annahme, dass tatsächlich ein Trainingseffekt besteht, wollten wir diesen unter Verwendung des gleichen Paradigmas replizieren und weiter analysieren.

Wir entschieden uns für fMRI Messungen zur genaueren Analyse, da sie sich aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung gut eignen, die durch das Training entstandenen Veränderungen und die genaue Lokalisation der Aktivierung im Gehirn zu erfassen (Birbaumer et al., 2008). Dabei lag unser Augenmerk vor allem auf den neuronalen Ursprüngen der P300 Welle, die in den EEG-Experimenten die Basis für die BCI Kommunikation darstellt, und anhand derer auch der Trainingseffekt aufgezeigt wurde. Bisherigen Forschungen zufolge ist die Lokalisation der P300 Welle auf an der Kopfoberfläche zunächst eher frontal und wird im Verlauf nach temporal-parietal weitergeleitet. Die zugrundeliegenden Prozesse haben vermutlich mit der Erkennung des Stimulus, mit Aufmerksamkeit und auch teilweise mit Gedächtnisbildung zu tun (Polich, 2007). Jedoch sind die genauen Mechanismen und die Lokalisation der Generatoren im Gehirn noch unklar und nicht ausreichend erforscht (siehe 1.4.4), sodass wir einen Beitrag zu ihrem besseren Verständnis leisten wollten. Vor allem die Analyse des Trainingseffektes lag uns am Herzen, da wir einerseits hofften, Trainingsprozesse in der Zukunft gezielter

fördern zu können und so die Anwendung von Kommunikationssystemen bei Patienten zu verbessern. Andererseits hofften wir, indirekt einen Rückschluss auf die neuronalen Vorgänge bei der Generierung der P300 Welle ziehen zu können.

Im Rahmen der Studie waren verschiedene Fragestellungen für uns von besonderem Interesse, zu denen wir fünf Hypothesen aufstellten.

Hypothese 1 (H1): Wir vermuteten, dass tatsächlich ein Trainingseffekt vorlag, den wir in den 3 EEG-Trainingseinheiten replizieren wollten. So war es möglich, sicherzustellen, dass wir in den fMRI Sitzungen tatsächlich einen Trainingseffekt analysierten.

Hypothese 2 (H2): Auf der Basis früherer Studien mit P300 BCIs nahmen wir an, dass die Leistung der Testpersonen bei der Verwendung der auditorischen BCIs variabel ist und, dass sich die Variabilität auch im Trainingseffekt widerspiegelt.

Hypothese 3 (H3): Wir vermuteten, dass sich die im EEG BCI verwendeten Unterschiede zwischen der zerebralen Antwort auf Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli auch im fMRI widerspiegelt. Um dies zu zeigen, wollten wir eine vergleichende Analyse der zerebralen Aktivität als Folge von Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli durchführen.

Hypothese 4 (H4): Wir gingen davon aus, dass der Trainingseffekt im fMRT nachweisbar ist. Dies wollten wir aufzeigen, indem wir eine Veränderung der zerebralen Antwort auf Target-Stimuli infolge des Trainings nachwiesen.

Hypothese 5 (H5): Falls sich die in H2 angenommenen Diskrepanzen im Trainingserfolg zwischen den Testpersonen bestätigten, erwarteten wir, dass Korrelate eines besseren Lerneffektes auch in einer vergleichenden Analyse im fMRI zu beobachten wären.

Bei der Interpretation der Ergebnisse unserer Studie interessierte uns besonders die Frage, ob der Trainingseffekt eher auf frühen, sensorischen oder auf späten, kognitiven Prozessen beruht, oder ob er eher auf eine Mischung beider zurückzuführen ist. Außerdem analysierten wir, ob durch das Training eine Verstärkung oder eine Verminderung von Aktivierung induziert wurde und wo diese jeweils zu finden waren. Diese Analyse gründeten wir auf die in Ohl and Scheich (2005) aufgestellte Hypothese, dass durch Training entstandene neuronale Plastizität möglicherweise eher auf eine Suppression irrelevanter neuronaler Prozesse als auf eine vermehrte Aktivierung zurückzuführen ist.

## Material und Methoden

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde am Psychologischen Institut der Julius-Maximilians-Universität Würzburg durchgeführt. Die EEG Messungen wurden im institutseigenen EEG-Labor durchgeführt, die fMRI Messungen im Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V..

### 2.1 Auswahl der Testpersonen

An der Studie nahm eine Stichprobe von zehn gesunden Testpersonen im Alter von 19 bis 34 Jahren teil, die ein Durchschnittsalter von 26 Jahren hatten, wobei das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich vier zu sechs war. Keiner der Testpersonen hatte Erfahrung mit Gehirn-Computer Schnittstellen. Die Testpersonen wurden mit 8 € pro Stunde vergütet. Alle Testpersonen gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (2013) durchgeführt.

### 2.2 Design

Für die Studie wurde ein Prä-Post Design verwendet: Es wurde die Aktivierung im Gehirn vor und nach einem dreimaligen EEG-Training verglichen. Zudem wurde auch der Vergleich zwischen Target-/ und Nichttarget-Stimulus analysiert.

### 2.3 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Vor Beginn des ersten Teils des Experiments im fMRI bekamen die Testpersonen vom Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V. ein Informationsblatt mit Aufklärung zu Risiken des fMRI und Fragen (Vorerkrankungen, Fremdkörper/ Prothesen etc.), um eine Schädigung der Testpersonen durch die Messungen auszuschließen. Auch wurde hier über den Umgang mit auffälligen Befunden informiert (siehe Probandenformular MRB, Anhang B). Die Testpersonen mussten ihr Einverständnis dazu geben, um am Experiment teilnehmen zu können. Am ersten Tag füllten sie außerdem einen Fragebogen zu Demographie und Krankheitsgeschichte aus, mit dem wir verschiedene Ausschlussfaktoren für die Studie, wie Probleme mit dem Gehör oder

vorheriger Kontakt mit auditorischen BCIs, prüften (siehe Demographie und Krankheitsgeschichte, Anhang A). Am zweiten Tag bekamen die Testpersonen eine Teilnehmerinformation und Einverständniserklärung, in der sie über die Speicherung der Daten aus den EEG Messungen und den Umgang mit auffälligen Befunden informiert wurden und zu dem sie vor Beginn der EEG Messungen ihre Einverständniserklärung geben mussten (siehe Einverständniserklärung EEG, Anhang C).

## 2.4 Ethik- und Tierversuchsvotum

Das Ethikvotum der Ethikkommission des Institutes für Psychologie vom 18.02.16 findet sich im Appendix unter Anhang E. Eine Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät vom 29.03.19 mit dem Aktenzeichen 2019031801 findet sich im Appendix unter Anhang F.

## 2.5 Versuchsaufbau

Insgesamt nahm jede Testperson an fünf Sitzungen (t1 - t5) teil, die an fünf verschiedenen Tagen stattfanden. Die Messungen während t1 und t5 wurden mit funktionseller Magnetresonanztomographie durchgeführt, t2 - t4 zwischen den beiden fMRT Messungen als Trainingseinheiten mit EEG-Messungen. Die Aufgabe war sowohl im fMRT als auch im EEG, vorgegebene Buchstabenfolgen und Wörter allein durch Aufmerksamkeitslenkung, mithilfe eines auditorischen BCI, zu buchstabieren. Im Folgenden wird das verwendete auditorische BCI zunächst allgemein beschrieben und im weiteren Verlauf auf die Besonderheiten der EEG und fMRI Messungen eingegangen.

### 2.5.1 Allgemeines Versuchsschema

Wir verwendeten eine traditionelle Matrix (Farwell & Donchin, 1988), in der Parameter in Zeilen und Spalten dargestellt werden, zur Einteilung der Buchstaben des Alphabets von A bis Y. Unsere Matrix bestand aus 25 Feldern, mit fünf Zeilen und fünf Spalten. Da die Studie eine auditorische Gehirn-Computer Schnittstelle erforscht, wurde diese visuelle Matrix während der Sitzungen komplett weggelassen und nur vor Versuchsbeginn (t1) zum besseren Verständnis der Aufgabe gezeigt. Jede Zeile und Spalte der Buchstabenmatrix wurden im Experiment durch eines von fünf Geräuschen aus dem Tierreich (Stimuli) repräsentiert. Dieses Paradigma hatte sich in einer Vorstudie als das effektivste und nach subjektiver Meinung der Testpersonen am besten unterscheidbare

Set an Tönen erwiesen (Simon et al., 2014). Die Stimuli wurden den Versuchspersonen über Stereo Kopfhörer räumlich diskriminiert dargeboten, wie es schon in einer Studie von Käthner et al. (2013) getestet worden war. Sie waren in einem Halbkreis vor dem Gesicht der jeweiligen Testperson angeordnet (siehe Abbildung 2B): links war die Ente zu hören, halblinks der Singvogel, in der Mitte der Frosch, halbrechts die Möwe, und rechts die Taube. Um den Eindruck einer räumlichen Verteilung zu vermitteln wurde die Tierstimme der Ente nur links dargeboten, die der Taube nur rechts, die des Frosches auf beiden Seiten gleichzeitig und die des Singvogels und der Möwe jeweils zeitversetzt beidseitig, zuerst links beziehungsweise rechts. Um die virtuelle Lokalisation letzterer beider Stimuli bei einem Winkel von ungefähr  $60^\circ$  von der linken beziehungsweise rechten Position zu erreichen, wurde die Woodworth Formel angewendet, um die interaurale Zeitdifferenz zu errechnen (Aaronson & Hartmann, 2014). Nach dem Odball-Paradigma (Polich, 2007) wurden, wie schon in verschiedenen Studien getestet (Baykara et al., 2016; Halder, Käthner et al., 2016; Simon et al., 2014) die fünf verschiedenen Stimuli durcheinander abgespielt und durch Lenkung der Aufmerksamkeit auf den jeweils gesuchten Stimulus konnten Buchstaben ausgewählt werden. Zur Bestimmung eines Buchstaben aus der Matrix, musste jeweils zuerst der richtige Stimulus für die Zeile und danach für die Spalte ausgewählt werden. Die Kombination aus beiden führte zu dem Buchstaben, der im Buchstabengitter auf der Kreuzung beider ausgewählter Stimuli stand. Da die Auswahl allein mit dem Hörsinn getroffen wurde, wurden während der Versuche durch das System mit einer vorher aufgenommenen Stimme die auszuwählenden Buchstaben, die dafür codierenden Stimuli in der Zeile und der Spalte, der Wechsel von Zeile zu Spalte und das Ende des Auswahlprozesses angesagt (Baykara et al., 2016). Auch der Stimulus, der für die jeweilige Zeile und Spalte ausgewählt werden musste, wurde zu Beginn mit angesagt („Um den Buchstaben H auszuwählen, wähle erst Singvogel, dann Frosch. Zuerst der Singvogel [Tierstimme des Singvogels]“), und genauso während des Wechsels von Zeile zu Spalte („Jetzt der Frosch [Tierstimme des Froschs]“). Im Anschluss wurde die Testperson in den EEG-Sitzungen über die Auswahl informiert („Es wurde H ausgewählt“). Während des Trainings im EEG erhielten die Testpersonen zudem auch visuell Feedback über ihre Auswahl (siehe Abbildung 2 A).

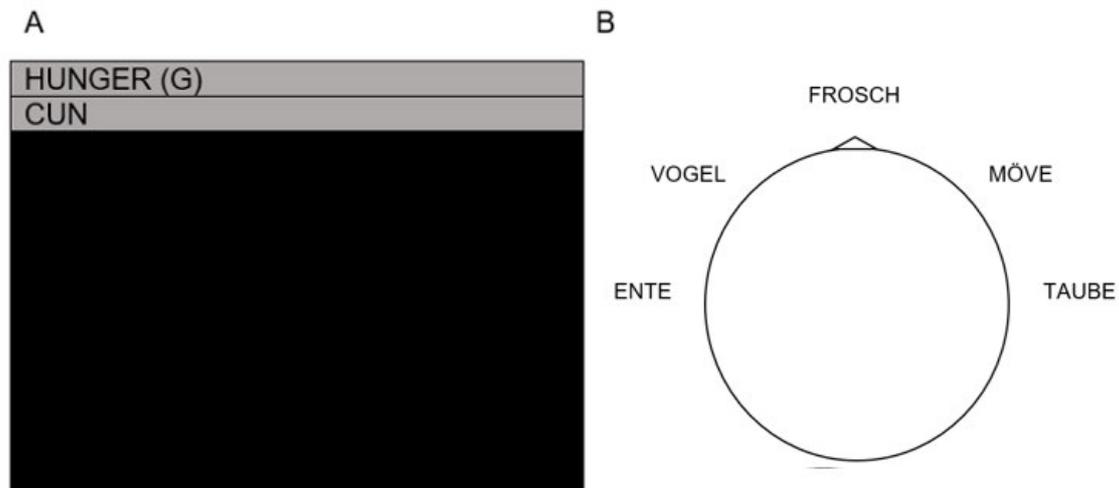


Abbildung 2: (A) Visuelles Feedback und (B) Position der Tierlaute

Anmerkung: (A) Darstellung des visuellen Feedbacks. Links oben ist das zu buchstabierende Wort zu sehen, in Klammern steht der auszuwählende Buchstabe. In der zweiten Zeile ist als visuelles Feedback zu sehen, welche Buchstaben bisher ausgewählt wurden. (B) Räumliche Darstellung der Positionen der Darbietung der Tierlaute in Bezug zum Kopf der Testperson (angelehnt an (Simon et al., 2014))

## 2.5.2 Versuchsaufbau und technische Daten im EEG

Während der drei EEG-Sitzungen (t2 – t4) wurden der Testperson zunächst die Elektroden auf der Kopfhaut fixiert. Die Aufnahmen wurden nach dem 10-20-Schema mit 16 Elektroden (AF7, FPZ, AF8, F3, FZ, F4, C3, CZ, C4, CP3, CPZ, CP4, P3, PZ, P4, POZ), der Ground Elektrode bei AFZ und der Referenzelektrode am rechten Ohrfläppchen durchgeführt. Die Abtastfrequenz lag bei 256 Hz, mit einem Hochpassfilter von 0.1 Hz und einem Tiefpassfilter von 30 Hz, um Artefakte und Rauschen herauszufiltern. Die Aufnahmen erfolgten mit g.USBamp (g.Tec GmbH, Austria). Für die Datenaufnahme, Signalprozessierung und Stimulus-Präsentation nutzten wir BCI2000 (Schalk et al., 2004) auf einem Hewlett-Packard ProBook mit dualcore CPU, 4 GB RAM und 64-bit Windows 7 Betriebssystem.

Im Anschluss wurden die Kopfhörer aufgesetzt und daraufhin die EEG-Signale zunächst kontrolliert und durch Verbessern des Kontaktes einzelner Elektroden wieder optimiert, da durch das Aufsetzen des Kopfhörers Elektroden verrutschen konnten. Dann wurden die Tierstimmen der Testperson über Stereo-Kopfhörer vorgespielt, bis er sie sicher identifizieren konnte, und um sicherzustellen, dass der Singvogel auch wirklich links und die Möwe auch wirklich rechts zu hören waren. Die Testperson wurde aufgefordert, sich während der Messungen immer auf den jeweiligen Target-Stimulus zu konzentrieren und im Kopf leise mitzuzählen.

Im EEG-Experiment wurde für die Auswahl sowohl der Zeile als auch der Spalte je eine pseudorandomisierte Sequenz von bis zu 50 Stimuli dargeboten. Um also einen Buchstaben auszuwählen wurden bis zu 100 Stimuli präsentiert. Die Wahrscheinlichkeit für den Target-Stimulus war 20 Prozent, also 20 der Stimuli waren Target-Stimuli und 80 Prozent Nichttarget-Stimuli. Die Stimulierungszeit war jeweils 150 ms und das Interstimulus Intervall (ISI) 287.5 ms, was eine Stimulus-Onset-Asynchronität (SOA) von 437,5ms ergab. Es wurden zunächst die Stimuli zur Auswahl der Zeile dargeboten, gefolgt von einer Pause von 2 s. Nach dieser Pause wurden die Stimuli für die Auswahl der Spalte dargeboten. Vor und nach diesen beiden Intervallen waren je 6 s Pause, in denen der nächste Buchstabe angesagt wurde, Feedback über die getroffene Auswahl gegeben wurde und in denen sich die Testperson mental auf den nächsten Buchstaben einstellen konnte. Das ergab bei einer Anzahl von 100 Stimuli pro Buchstaben eine maximale Zeit von 57.75 s pro Buchstaben (siehe Tabelle1). Diese Parameter sind identisch zu denen, die in Baykara et al. (2016) und Halder, Käthner et al. (2016) verwendet wurden.

Tabelle 1: Auswahl eines Buchstaben im EEG am Beispiel K

Anmerkung: Schema für die Auswahl eines Buchstabens während des Trainings im EEG am Beispiel K. Es wurde durch eine vorher aufgenommene Stimme jeweils zu Beginn und zwischen der Auswahl der Zeile und Spalte angesagt, welche Tierstimme im Folgenden ausgewählt werden soll. Nachdem Zeile und Spalte ausgewählt worden waren, gab die Stimme Feedback über die getroffene Auswahl. Nach der ersten Ansage folgte die Auswahl der Zeile. Dafür wurden durcheinander Target-Stimuli und Nichttarget-Stimuli mit einer Dauer von 150 ms dargeboten und nach jedem Stimulus war ein ISI von 287,5 ms, sodass sich pro Stimulus eine SOA von 437,5 ms ergab. Nach der zweiten Ansage folgte die Auswahl der Spalte nach dem gleichen Schema. Die Anzahl der Stimuli zur Auswahl jeweils einer Zeile oder Spalte war abhängig von der Anzahl der eingestellten Wiederholungen. Bei 10 Wiederholungen wurden 50 Stimuli pro Zeile und pro Spalte dargeboten, davon jeweils 10 Target-Stimuli und die Gesamtzeit für die Auswahl eines Buchstaben betrug 57.75 s.

Auswahl eines Buchstaben im EEG am Beispiel K												
Ansa- ge	Auswahl der Zeile					Ansa- ge	Auswahl der Spalte					Ansa- ge
	Stimu- lus	ISI	Target Stimu- lus	ISI			Target Stimu- lus	ISI	Stimu- lus	ISI		
„Um den Buchstaben K auszuwählen, wähle erst Frosch, dann Ente. Zuerst der Frosch [Tierstimme des Froschs]“	Möve		Frosch		...	„Jetzt die Ente [Tierstimme der Ente]“	Ente		Frosch		...	„Es wurde K ausgewählt“
6000ms	150ms	287,5ms	150ms	287,5ms		2000ms	150ms	287,5ms	150ms	287,5ms		6000ms
	SOA = 437,5ms		SOA = 437,5ms				SOA = 437,5ms		SOA = 437,5ms			
57,75 s pro Buchstaben bei 10 Wiederholungen (100 Stimuli)												

Das Experiment im EEG bestand aus zwei Teilbereichen, der Kalibrierung mit Offlineanalyse und dem sogenannten „Copy Spelling“ als Trainingseinheit mit Onlinefeedback.

#### 2.5.2.1 Kalibrierung und Offlineanalyse

Zu Beginn wurden in jeder der drei Sitzungen (t2, t3, t4) drei Kalibrierungsdurchläufe gemacht, die immer identisch waren. Die Kalibrierung führten wir in jeder Sitzung von neuem durch, die Daten der vergangenen Sitzungen wurden in der Analyse und Auswertung nicht beachtet und die Ergebnisse der Kalibrierung für die komplette Sitzung verwendet. Zur Vereinfachung sollten nur die Buchstaben auf der Diagonalen der Matrix „AGMSY“, die durch jeweils zweimal den gleichen Stimulus kodiert sind, buchstabiert werden (siehe Tabelle 2). Die Kalibrierung dauerte ungefähr 15 Minuten, annähernd eine Minute für jeden Buchstaben. Es wurden pro Buchstaben 20 Mal alle Stimuli in pseudo-randomisierter Reihenfolge präsentiert, davon zehn Wiederholungen für die Auswahl der Zeile und zehn Wiederholungen für die der Spalte. Während der Kalibrierung wurde kein Feedback über die getroffene Auswahl gegeben.

Die so erhobenen Daten wurden offline analysiert und ausgewertet, um die individuelle Schwierigkeitsstufe für das darauffolgende Copy Spelling zu ermitteln und das Klassifizierungssystem für die jeweilige Testpersonen zu optimieren. Die Schwierigkeitsstufe wurde folgendermaßen ermittelt: je besser die Testperson jeweils während der Kalibrierung die Buchstaben ausgewählt hatte, desto geringer wurde die Anzahl der Wiederholungen eingestellt, die im Copy Spelling für die Auswahl eines Buchstabens dargeboten wurden. In unserem Schema wurde die Anzahl der Wiederholungen, bei der mit 70-prozentiger Präzision ausgewählt wurde plus drei als neue Anzahl der Wiederholungen pro Buchstaben für das Copy Spelling ermittelt. Wurde in der Kalibrierungszeit keine 70-prozentige Genauigkeit erreicht, wurden 10 Wiederholungen verwendet. Die Schwierigkeitsstufe stellten wir deswegen jede Sitzung von neuem individuell ein, um einem Sättigungseffekt vorzubeugen, aber auch um Verbesserung zu ermöglichen, damit wir einen eindeutigen Trainingseffekt nachweisen konnten. Da ab einer 70 prozentigen Trefferwahrscheinlichkeit verbale Kommunikation möglich ist (Kübler et al., 2001) wählten wir diese Grenze und addierten drei Wiederholungen um die Kommunikationswahrscheinlichkeit zu erhöhen. Eine höhere Anzahl an Stimuli würde nur zu einer Verlangsamung der Kommunikation führen, ohne von Nutzen für die Verbesserung der Kommunikationsqualität zu sein (Baykara et al., 2016; Halder, Käthner et al., 2016).

Tabelle 2: Ablauf der Messungen

Anmerkung: Ablauf der Messungen in den einzelnen Sitzungen t1 bis t5. Während der fMRI Sitzungen (t1, t5) wurde jeweils ein Localizer Messdurchgang, die funktionellen Messungen während des Buchstabierens von AGMSY, eine Field map Messung und ein Anatomischer Scan durchgeführt. Im fMRI Experiment gab es kein Feedback. Während des EEG Trainings (t2, t3, t4) wurde zur Kalibrierung eine Messung gemacht, in der nur die Buchstabenfolge AGMSY buchstabiert wurde, hier erfolgte kein Feedback. Nach einer kurzen Offlineanalyse folgte das Copy spelling, in dem die Wörter VARIO, GRÜN, HUNGER, TUMBI, RUBI, VALERI, UMBIT, PHLEX, und VIRAGO mit online Feedback buchstabiert wurden. In jeder der drei Trainingseinheiten wurde mit einem anderen Wort begonnen. Modifiziert nach (Halder et al., 2019), mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons: 4987150615754 (siehe Anhang H)

	fMRI (t1)	EEG Training (t2)	EEG Training (t3)	EEG Training (t4)	fMRI (t5)	
fMRI	Localizer				Localizer	
Kalibrierung EEG, fMRI Experiment	AGSMY	AGSMY	AGSMY	AGSMY	AGSMY	kein Feedback
	AGSMY	AGSMY	AGSMY	AGSMY	AGSMY	
	AGSMY	AGSMY	AGSMY	AGSMY	AGSMY	
		Offline Analyse	Offline Analyse	Offline Analyse		
Copy spelling EEG		VARIO	TUMBI	UMBIT		Online Feedback
		GRUEN	RUBI	PHLEX		
		HUNGER	VALERI	VIRAGO		
		TUMBI	UMBIT	VARIO		
		RUBI	PHLEX	GRUEN		
		VALERI	VIRAGO	HUNGER		
		UMBIT	VARIO	TUMBI		
		PHLEX	GRUEN	RUBI		
		VIRAGO	HUNGER	VALERI		
fMRI	Field map				Field map	
	Anatomischer Scan				Anatomischer Scan	

Zur Optimierung des Klassifizierungssystems wurde mithilfe der Offline-analyse für jede Testperson ein individuelles Modell der EKP gebildet. Die P300 Welle tritt normalerweise bei allen Menschen zu einem ähnlichen Zeitpunkt auf, jedoch gibt es individuelle Unterschiede, die die genaue Lokalisation, die exakte Form, die Latenz und Amplitude der Welle und den genauen Zeitpunkt betreffen. Zudem können spezifische Merkmale des EKP zur Unterscheidung zwischen Target-/ und Nichttarget-Stimulus identifiziert werden und das individuelle Klassifizierungssystem danach gewichtet werden. Aus diesem Grund können individuell angepasste Parameter die Genauigkeit des BCI Systems erhöhen und die Kommunikation verbessern. Diese individuellen Merkmale wurden mit dem Klassifizierwerkzeug des BCI2000 herausgefiltert und mithilfe des

P300GUI in Matlab anhand der Stepwise Linear Discriminant Analysis klassifiziert. Wir verwendeten Stepwise Linear Discriminant Analysis, da es im Vergleich anderen Klassifikationsmethoden überlegen war (Krusienski et al., 2006) und als verlässliche Methode in der Analyse von auditorischen P300 BCIs angesehen wird (Furdea et al., 2009; Halder et al., 2010). Die Merkmale wurden nach Anwendung eines Gleitenden Mittelwertes mit einer Breite von 20 Samples und Downsampling um den Faktor 20 aus einem Zeitfenster von 800 ms nach dem Stimulus herausgefiltert. Für jedes Merkmal führte das System einen F-Test durch und Merkmale mit höchster statistischer Signifikanz ( $p$ -Wert  $< 0,1$ ) wurden in die Diskriminanzanalyse integriert. Nach jedem Hinzufügen eines neuen Merkmals fand eine Reevaluation statt und Merkmale, die nicht mehr statistisch signifikant waren ( $p$ -Wert  $> 0,15$ ) wurden wieder entfernt. Dieser Vorgang wurde sofort wiederholt, bis sich die Klassifikationsgenauigkeit durch das Hinzufügen/Entfernen weiterer Merkmale nicht mehr verbesserte oder bis zu einem festgelegten Maximum an Iterationen (in dieser Studie bei 60) (Schema zur Offlineanalyse siehe (Halder et al., 2010)).

#### 2.5.2.2 Copy Spelling und Onlineanalyse

Im Anschluss an die Kalibrierung folgte ein Training, in dem neun vorgegebene Wörter buchstabiert werden sollten, das sogenannte Copy Spelling. Während des Copy Spellings fand eine Onlineanalyse der gemessenen Daten statt, sodass die Testpersonen jeweils direkt im Anschluss an die Auswahl eines Buchstabens während der Messung über die Kopfhörer in Echtzeit Feedback über das Ergebnis erhielten. Auf diese Weise konnte ein optimaler Trainingseffekt ermöglicht werden. Zudem konnten sie auf einem Computerbildschirm das jeweilige Wort, das sie gerade buchstabierten und darunter die Buchstaben, die bisher ausgewählt worden waren, sehen (siehe Abbildung 2 A). Die Wörter, die buchstabiert werden sollten, waren vordefiniert und ausgewählt worden, um die Aufmerksamkeit der Testpersonen balanciert auf jeden der fünf Stimuli zu lenken. Bei jeder der drei Copy Spelling Trainingseinheiten wurden dieselben Wörter in der gleichen Reihenfolge buchstabiert, jedoch jeweils mit einem anderen Wort begonnen. Die Wörter waren VARIO, GRUEN, HUNGER, TUMBI, RUBI, VALERI, UMBIT, PHLEX, VIRAGO, begonnen wurde in der ersten Sitzung mit VARIO, in der zweiten mit TUMBI und in der dritten mit UMBIT (siehe Abbildung 3). Je nach Kalibrierung variierte die Anzahl der Stimulus-Wiederholungen pro Buchstaben, sodass bei guter Leistung während der Kalibrierung die Zeit für die Auswahl eines Buchstabens gesenkt werden konnte.

Das nach dem Kalibrierungsdurchlauf generierte Modell der P300 Welle wurde während des Copy Spelling-Trainings zur Klassifikation in Echtzeit verwendet. Mit diesem Modell wurde jeweils das 800 ms Segment nach jedem Stimulus analysiert und es wurden Klassifikationsparameter ermittelt. Die Parameter wurden separat für jeden Stimulus-Typ summiert. Auf der Basis der erhaltenen Scores wurde jeweils für die Zeile und Spalte der Stimulus mit dem höchsten Score ausgewählt. Der Buchstabe, der auf der Kreuzung beider auf der virtuellen Matrix lag, wurde ausgewählt und der Testperson in Echtzeit über die Kopfhörer als Feedback mitgeteilt.

### 2.5.3 Technische Daten und Versuchsaufbau im fMRI

Für die Aufnahmen im fMRI nutzten wir einen Siemens Magnetom Skyra 3T Ganzkörper Scanner mit einer Siemens 32 Kanal Kopfspule. Die strukturellen Bilder (T1) wurden mit einer Repetitionszeit (TR) von 1.9 s, einer Echozeit von 2.26 ms, einer Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  und einer Auflösung von  $256 \times 256$  Pixeln in einer Bottom-up Messung mit 176 aufsteigenden Schichten aufgenommen. Die funktionellen Bilder (T2) wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 2 s, einer Echozeit von 33 ms, einer Voxelgröße von  $3.5 \times 3.5 \times 3.5 \text{ mm}^3$  und einer Auflösung von  $64 \times 64$  Pixeln in einer verschachtelten Messung mit 27 Schichten aufgenommen. Die Messungen im fMRI (t1, t5) fanden an zwei verschiedenen Tagen vor und nach dem Training im EEG-Labor statt. Die durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen t1 und t5 waren 17.7 Tage bei einer Standardabweichung (SD) von 3.2 und einer Spannweite von 14 bis 22 Tagen. Der Ablauf war in beiden Sitzungen identisch. Da man während der Messung im fMRI immer ein lautes Hintergrundgeräusch durch das Gerät hört, wurde zu Beginn ein Testdurchlauf gemacht, um sicherzugehen, dass die Testperson alle Tiergeräusche hören und unterscheiden kann, sowie zur Vergewisserung, dass die Kopfhörer richtig aufgesetzt waren. Wir verwendeten im fMRI Experiment Pneumatische Kopfhörer mit folgender Software zur Darbietung der Tierlaute: Neurobehavioural Systems, Inc., Berkely, CA, [www.neurobs.com](http://www.neurobs.com). Die Messungen begannen mit einem kurzen Messdurchgang mit einem Localizer, um das magnetische Feld richtig positionieren zu können. Während dieser Messung mussten die Testpersonen keine Aufgabe erfüllen. Im Anschluss daran wurden die für unsere Studie entscheidenden fMRI Messungen durchgeführt, in denen die BOLD (blood oxygen level-dependent) Antwort im Gehirn gemessen wurde, während die Testpersonen eine Aufgabe erfüllten. Die Aufgabe im fMRI war ähnlich der Aufgabe während der Kalibrierung: In drei jeweils gleichen Durchgängen von ungefähr 18 Minuten sollte die diagonale Buchstabenfolge der Matrix „AGMSY“ buchstabiert werden. Die Auswahl

wurde am Ende immer als richtig bestätigt, unabhängig von der tatsächlichen Auswahl durch die Testpersonen, es wurde also kein Feedback in Echtzeit über eine erfolgreiche Buchstabenauswahl gegeben. Diesmal hatten die Testpersonen mehr Zeit für die Auswahl als im EEG, da pro Buchstaben 250 Stimuli dargeboten wurden, davon 50 Target-Stimuli. Bei einer TR von 2 s und 90 Scans je Buchstaben, resultierte eine Gesamtzeit von 180 s für die Auswahl eines Buchstabens.

Da wir ein P300 BCI Design nutzten, war es für uns wichtig, dass die Stimuli in schneller Folge präsentiert werden. Zum Ausgleich der geringen zeitlichen Auflösung des fMRI verwendeten wir ein mit Optseq2 ([surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/](http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/)) optimiertes Ereigniskorreliertes MRI Design mit schneller Stimulus-Darbietung (rapid-presentation event-related fMRI Design). Damit konnten wir eine optimale Sequenz von Ereignissen, bei der eine bestmögliche Unterscheidung zwischen Target-/und Nichttarget-Stimuli möglich ist, einstellen. Um die hämodynamische Antwort jedes einzelnen Stimulus abschätzen zu können, erfolgte ein sogenanntes Jittering der Stimuli. Beim Jittering wird das starre Design einer konstanten Stimulus-Dauer und anschließenden konstanten Pause durchbrochen, indem das ISI variiert wird (siehe Tabelle 3). Da hierdurch in Bezug auf den Zeitpunkt der Messung einer bestimmten Gehirnschicht der Stimulus immer zu einem anderen Zeitpunkt auftritt, wurde eine Deconvolution der Überschneidungen der hämodynamischen Antwort ermöglicht. Als Grundlage hierfür dienten die Erkenntnisse aus einer Studie von Dale (1999), in der gezeigt wurde, dass bei Anwendung von Jittering die Effizienz bei absinkender ISI sogar gesteigert werden kann. Somit wird durch das Jittering eine schnelle Stimulus-Darbietung ermöglicht. Wie auch im EEG lag die Stimulus-Dauer bei 150 ms, das ISI war jedoch variabel, da wir zwischen den einzelnen Stimuli diesmal zeitlich variierende kurze Zeitsegmente einfügten. Diese kurzen Zeitsegmente (Null-Ereignisse) wurden im fMRI integriert, damit die hämodynamische Antwort zur Grundlinie zurückkehren konnte. Die Dauer wählten wir so, dass die SOA immer ein Vielfaches von 500 ms ergab, da es für die Optimierung mit Optseq notwendig war, einen Faktor von TR zu verwenden. Wir optimierten die zeitliche Abfolge der Stimulus-Darbietung jeweils für das Zeitsegment eines Buchstabens. Dadurch war es besser möglich die Messergebnisse auf einer pro-Buchstaben Basis auszuwerten, wie es auch im EEG gemacht wurde. Als Parameter für die Erkennung von Aktivierungen wählten wir ein Intervall von 2 s - 18 s nach dem Stimulus für die hämodynamische Antwort, eine Auflösung von 0,5 s und 30000 Suchereignisse je Buchstaben.

Im Anschluss an die auditorische Aufgabe wurde eine Field Map erstellt und zuletzt ein anatomischer Scan durchgeführt.

Tabelle 3: Auswahl eines Buchstaben im fMRI am Beispiel A

Anmerkung: Schema für die Auswahl eines Buchstaben während des fMRI Experiments am Beispiel A. Es wurde durch eine vorher aufgenommene Stimme jeweils zu Beginn und zwischen der Auswahl der Zeile und Spalte angesagt, welche Tierstimme im Folgenden ausgewählt werden soll. Am Ende wurde die Auswahl des jeweiligen Buchstaben bestätigt. Nach der ersten Ansage folgte die Auswahl der Zeile. Dafür wurden durcheinander Target-/ und Nichttarget-Stimuli mit einer Dauer von 150 ms dargeboten. Zwischen den Stimuli wurden jeweils sogenannte Null Segmente eingefügt, die zeitlich variieren konnten. Die Länge der Null Segmente wurde so eingestellt, dass die SOA immer ein Vielfaches von 500 ms ergab. Nach der zweiten Ansage folgte die Auswahl der Spalte nach dem gleichen Schema. Die Anzahl der Stimuli im fMRI Experiment betrug 250, bei 25 Wiederholungen. Pro Buchstaben wurden jeweils 125 Stimuli pro Zeile und pro Spalte dargeboten, davon jeweils 25 Target-Stimuli. Die Gesamtzeit für die Auswahl eines Buchstaben betrug 180 s.

Auswahl eines Buchstaben im fMRI am Beispiel A												
	Auswahl der Zeile						Auswahl der Spalte					
Ansage	Stimulus	ISI	Target Stimulus	ISI		Ansage	Target Stimulus	ISI	Stimulus	ISI		Ansage
„Um den Buchstaben A auszuwählen, wähle erst Ente, dann Ente. Zuerst die Ente [Tierstimme der Ente]“	Möve	Null Segment	Ente	Null Segment	...	„Jetzt die Ente [Tierstimme der Ente]“	Ente	Null Segment	Frosch	Null Segment	...	„Es wurde A ausgewählt“
6000ms	150ms	variabel	150ms	variabel		2000ms	150ms	variabel	150ms	variabel		6000ms
	SOA = Vielfaches von 500ms		SOA = Vielfaches von 500ms				SOA = Vielfaches von 500ms		SOA = Vielfaches von 500ms			
180 s pro Buchstaben bei 25 Wiederholungen (250 Stimuli)												

## 2.6 Datenanalyse

### 2.6.1 Analyse der EEG-Daten

Wir nutzten die EEGLab toolbox (Delorme & Makeig, 2004) um die BCI2000 Daten in Matlab zu laden und zu verarbeiten und wendeten die Artefakt Subraumrekonstruktion an, um kaputte Kanäle zu identifizieren und Rauschen und Bursts von den Aufnahmen zu entfernen. Sobald wir einen kaputten EEG-Kanal entdeckten, wurde er entfernt und durch Sphärische Interpolation der benachbarten Elektroden ersetzt. In einem weiteren Schritt wurden die Daten in Segmente aufgeteilt, die ein Zeitfenster von -200 ms bis 800 ms vor und nach Beginn der Stimulus-Darbietung umfassten. Segmente, in denen extreme Amplituden, Trends, Joint Wahrscheinlichkeiten und Kurtosis gefunden wurden, wurden abgelehnt.

Zur vergleichenden Analyse der Amplituden zwischen t2 und t4 nutzten wir T-Werte, um die Abhängigkeit offensichtlicher Unterschiede in der Änderung der Antwort

auf den Target-Stimulus vom absoluten Wert des betrachteten Merkmals zu reduzieren. Mit einem T-Test für unabhängige Stichproben verglichen wir die komplette Matrix an Amplitudenwerten (Kanäle x Stichproben) zwischen t2 und t4 individuell für jeden Teilnehmer. Der Test ergab ein Set an T-Werten, das über alle Teilnehmer gemittelt wurde. T-Werte von Vergleichen mit einem p-Wert  $\geq 0.001$  wurden gleich Null gesetzt. Anhand der gemittelten Kurven des EKP wurde die Stelle mit der höchsten positiven Amplitude zwischen 200 ms und 800 ms bei Cz ermittelt und als P300 Amplitude definiert. Die Latenz wurde als Zeit in ms zwischen Stimulus-Beginn und Amplitudenmaximum definiert.

$$\text{Formel: } B = \log_2 N + P \log_2 P + (1 - P) \log_2 \frac{1-P}{N-1}$$

Formel 1: Bits pro Buchstaben

Anmerkung: B entspricht in dieser Formel der Anzahl der übertragenen bits pro Auswahl eines Buchstabens, N entspricht der Anzahl der möglichen Targets und P entspricht der Wahrscheinlichkeit der richtigen Klassifikation. Die ITR (bits/min) wird berechnet, indem B mit der durchschnittlichen Anzahl an ausgewählten Buchstaben pro min multipliziert wird.

Um einen Trainingserfolg nachzuweisen, berechneten wir die sogenannte Informationsübertragungsrate (ITR) (siehe Formel 1), in der die Menge an übermittelter Information pro Zeiteinheit in [bit] berechnet wird. Die ITR wählten wir als Maß für die Beurteilung der Leistung aus, da in ihr sowohl die Geschwindigkeit, mit der Buchstaben ausgewählt wurden, als auch die Präzision, mit der sie richtig ausgewählt werden, berücksichtigt werden. Die Formel wurde initial von Shannon und Weaver (Shannon & Weaver, 1971) hergeleitet und von Wolpaw et al. (Wolpaw et al., 1998; Wolpaw et al., 2002) zur Messung von Kommunikation vorgeschlagen; sie findet heute breite Anwendung (Kronegg et al., 2005). Aus diesem Grund ist sie auch gut geeignet um Ergebnisse verschiedener Studien zu vergleichen. Um die Leistung zwischen den einzelnen Sitzungen vergleichen zu können, wurde die ITR einzeln für jede Testperson und jede Sitzung ausgerechnet, da sie ein gutes Maß für die Beurteilung des Trainingserfolgs ist (H1). Im Anschluss prüften wir mit dem Shapiro-Wilk Test die Normalverteilung der Daten. Außerdem führten wir visuelle Tests auf Normalverteilung durch und stellten die Daten in Histogrammen und in Q-Q-Plots dar. Ausgehend von der ITR definierten wir erfolgreiches Lernen und ordneten die Testpersonen je nach Leistung der Gruppe der Lerner oder der Gruppe der Nichtlerner zu. Auf der Basis der Ergebnisse einer Studie von Baykara et al. (2016) wurden die Testpersonen, je nachdem, ob die Durchschnitts ITR zwischen t3 und t4 im Vergleich zu t2 um mindestens 1 bit/min angestiegen war, einer der beiden Gruppen zugeordnet (H2). Um einen Unterschied zwischen den beiden

Gruppen zu zeigen, verglichen wir die Leistung beider Gruppen mit einem Mann-Whitney Test, da im Leistungsanstieg keine Normalverteilung nachweisbar war. Die Normalverteilung der Daten prüften wir mit einem Shapiro-Wilk Test des Leistungsanstiegs zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4. Zusätzlich prüften wir mit dem Shapiro-Wilk Test auch den ITR Anstieg zwischen t2 und t3 jeweils für die Gruppe der Lerner und der Nichtlerner auf Normalverteilung. Da der ITR-Anstieg normalverteilt war, berechneten wir mit einem T-Test für ungepaarte Stichproben paarweise Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, dabei legten wir  $\alpha = 0,05$  (zweiseitig) als statistisch signifikant fest.

Um festzulegen, ob es einen Trainingseffekt von Sitzung zu Sitzung gab, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung (ANOVARM) für die ITR errechnet. Als Post hoc Tests wurde der Wilcoxon Test angewendet, um zwischen den Sitzungen paarweise Unterschiede in der ITR für die Auswahl eines Buchstabens festzulegen, dabei wurde  $\alpha = 0.05$  (zweiseitig) als signifikant betrachtet. Wir entschieden uns für den Wilcoxon Test, da die Voraussetzung einer Normalverteilung nur annäherungsweise erfüllt war und der Wilcoxon-Test auch bei nicht normalverteilten Daten anwendbar ist. Für die Gruppe der Lerner prüften wir wieder die Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test. Da wir in dieser noch kleineren Stichprobe Normalverteilung schwer nachweisen konnten, führten wir zum Nachweis eines Trainingseffektes einen Friedmann-Test durch, als post hoc Test wendeten wir auch hier den Wilcoxon-Test an. Um mögliche Veränderung der P300 Welle durch das Training feststellen zu können, wurden auch EKP Eigenschaften (Amplitude, Latenz) mittels ANOVARM und post hoc T-Tests analysiert.

## 2.6.2 Einzel- und Gruppenanalyse der fMRI Daten

Die Daten aus den fMRI Messungen analysierten wir in Matlab 2016b mit der statistical parametric mapping (SPM) version 12 toolbox (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK, (Friston et al., 1994)).

### 2.6.2.1 Einzelanalyse

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Vorverarbeitung anhand der Einzelanalyse einer Testperson zum besseren Verständnis beschrieben. Diese führten wir exemplarisch zur Veranschaulichung an einer der Testpersonen durch, die im EEG-Training einen deutlichen Trainingserfolg erzielt hatte.

### 2.6.2.1.1 Vorverarbeitung der Daten

Die Vorverarbeitung der Messdaten erfolgte in mehreren Schritten. Sie ist entscheidend, um die Rohdaten später weiterverwenden zu können. Hier werden, kurz zusammengefasst, die Daten soweit bearbeitet, dass man das Gehirn als ein auf ein anatomisches Standardgehirn angepasstes Volumen, das zu einem definierten Zeitpunkt aufgenommen wurde, ansehen kann, wodurch eine interpersonelle Vergleichbarkeit erreicht wird. Um die einzelnen Arbeitsschritte zuordnen zu können, bekamen die entstandenen Dateien jeweils ein neues Präfix (siehe Abbildung 3). Die Daten wurden nacheinander konvertiert (Präfix „s“), räumlich neu ausgerichtet (Realign: Estimate & Reslice) (Präfix „r“), zeitlich neu ausgerichtet (Slice timing) (Präfix „a“), koregistriert (Coregister: Estimate) und segmentiert (Segment), normalisiert (Normalise: Estimate) (Präfix „w“) und räumlich geglättet (Smooth) (Präfix „s“).

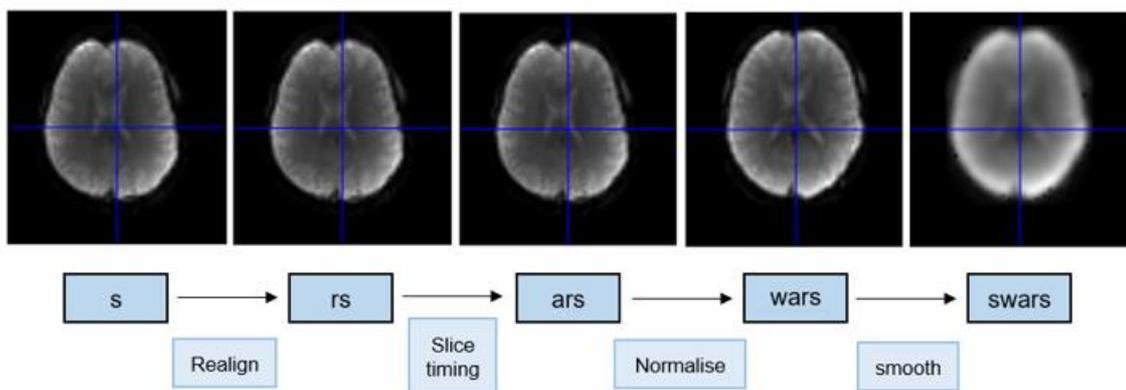


Abbildung 3: Vorverarbeitung

Anmerkung: Darstellung der vier Hauptschritte die Vorverarbeitung anhand der funktionellen Bilder: Zu Beginn Durchführung der räumlichen Korrektur (Realign), in dem das Gehirn durch Drehung und Verschiebung in eine definierte Position gebracht wird. Es folgt die zeitliche Korrektur (Slice timing), bei der durch Schätzung eine Intensitätsanpassung an einen definierten Zeitpunkt innerhalb TR (hier 0,5 TR) durchgeführt wird. Daraufhin Normalisierung (Normalise) des Gehirns auf eine Standardvorlage durch Stauchung und Streckung. Zuletzt Glättung (Smooth) mit einem Gauß-Filter. In diesem Schritt werden Signalintensitäten benachbarter Voxel aneinander angepasst.

Im ersten Schritt wurden die funktionellen und anatomischen Bilder von Digital Imaging and Communications in Medicine in das SPM Format konvertiert (\*.nii).

Es folgte eine räumliche Neuausrichtung, die sogenannte Bewegungskorrektur (Realign: Estimate und Reslice), um Diskrepanzen zwischen den Funktionellen Bildern und einem Vergleichsscan, die aufgrund von Kopfbewegungen, Schlucken etc. auftreten, zu minimieren (siehe Abbildung 4).

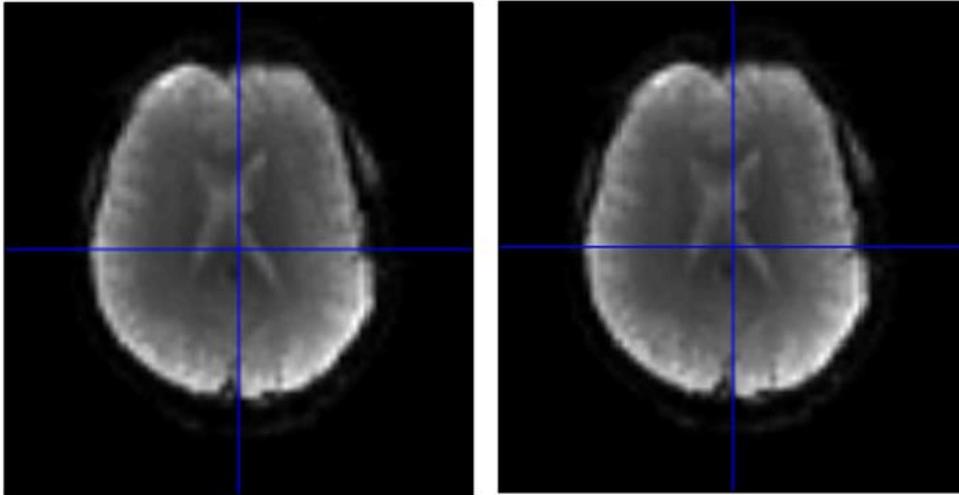


Abbildung 4: Räumliche Neuausrichtung (Realign)

Anmerkung: Bei der räumlichen Neuausrichtung wird eine Rotation und Verschiebung der Bilder bewirkt, um sie in die gewünschte Position zu überführen. Die Aktivierungsintensitäten und die Form bleiben unverändert.

Als Vergleichsscan wählten wir das chronologisch erste Bild jeder Sitzung. Zunächst wurde der erste Scan jeder Sitzung auf den chronologisch ersten Scan der ersten Sitzung neuausgerichtet und im Folgenden wurden die Bilder jeder Sitzung auf den ersten Scan dieser Sitzung neuausgerichtet. Diese Neuausrichtung erfolgte unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate und einer „Rigid body“-Transformation der Verzerrungen der funktionellen Bilder. Die „Rigid body“-Transformation ist dadurch charakterisiert, dass ein starrer, unveränderlicher Körper in eine andere Position überführt wird, in diesem Fall das Gehirn, das durch kleinste Bewegungen seine Position verändert hatte. Wichtig ist, dass die Bilder nur durch Drehung und Verschiebung in eine bestimmte Position gebracht werden, ihre Beschaffenheit bleibt in diesem Schritt unverändert. Aus diesem Grund besitzt der Vorgang sechs Freiheitsgrade, jeweils für die drei Raumrichtungen und Raumachsen bei der Verschiebung und Drehung und wird auch als Sechs-Parameter Starrkörper-Transformation bezeichnet (Schneider, 2013).

Weiterhin wurde eine zeitliche Neuausrichtung (slice time correction) durchgeführt. Die Aufnahmen des Gehirns wurden, wie in Kapitel 2.4.3 beschrieben, mit einer TR von 2 s und 27 verschachtelten Schichten aufgenommen. Das Signal zur Darstellung dieser Schichten wurde zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen und anschließend zu einem Volumen zusammengefügt. Daraus resultierte ein zeitlicher Unterschied zwischen verschiedenen Schichten des gleichen Volumens im Sekundenbereich. Im Rahmen der fMRT möchte man jedoch die Signale für das gesamte Gehirn zum selben Zeitpunkt vergleichen. Mithilfe der zeitlichen Neuausrichtung wurden daher die Unterschiede des

Zeitpunktes der einzelnen Schichtaufnahmen korrigiert, indem die Akquisitionszeitpunkte einer jeden Schicht auf einen definierten Zeitpunkt innerhalb der TR, die Referenzschicht, interpoliert wurden (Schneider, 2013). Als Referenzzeitpunkt wählten wir  $0,5 TR$ , also die 14te Schicht. Mit der Interpolation erreichten wir, dass alle Schichten einer Zeitserie die Werte hatten, die sie gehabt hätten, wenn alle Schichten zum gleichen Zeitpunkt wie die Referenzschicht aufgenommen worden wären. Da für die vor und nach der Referenzschicht aufgenommen Schichten keine gemessenen Signalwerte vorlagen, wurden diese unter Berücksichtigung von Informationen aus benachbarten Zeitpunkten auf den Zeitpunkt  $0,5 TR$  angepasst beziehungsweise geschätzt (siehe Abbildung 5). Das in 2.4.3 beschriebene Prinzip des Jittering der Stimulus-Präsentationen ermöglichte uns dabei eine optimale Schätzung der Signalintensitäten in den einzelnen Schichten.

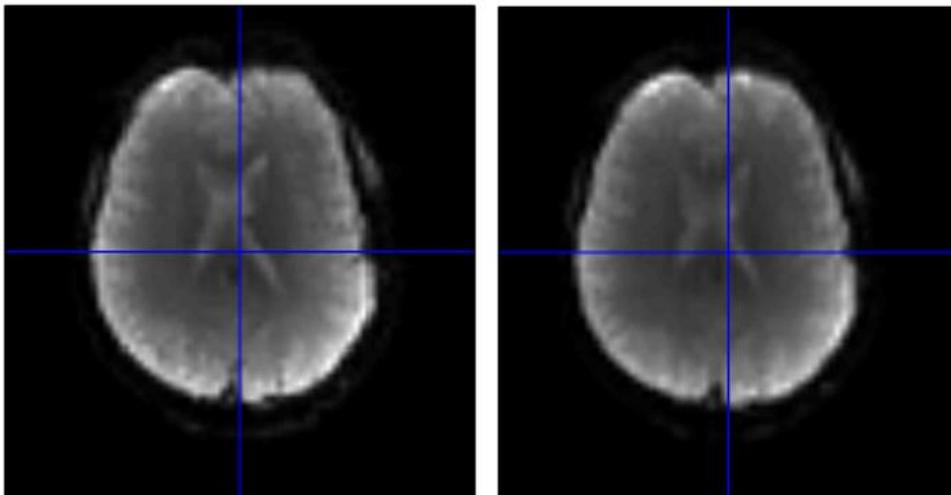


Abbildung 5: Zeitliche Neuausrichtung (Slice timing)

Anmerkung: Bei der zeitlichen Neuausrichtung findet eine Interpolation aller Schichten innerhalb einer Zeitreihe  $TR$  auf einen definierten Zeitpunkt innerhalb dieser Zeitreihe statt. Mithilfe benachbarter zeitlicher Schichten werden die Intensitäten der Schichten neu geschätzt, es findet also eine Veränderung der Aktivierungsintensitäten statt.

Da die funktionellen Bilder im Vergleich zu den anatomischen eine vergleichsweise geringe räumliche Auflösung haben (siehe Abbildung 6) erfolgte eine Koregistrierung der anatomischen Bilder in den Raum des Mittelwertes der neuausgerichteten funktionellen Bilder, um auch diese anatomisch hochaufgelöst darstellen zu können.

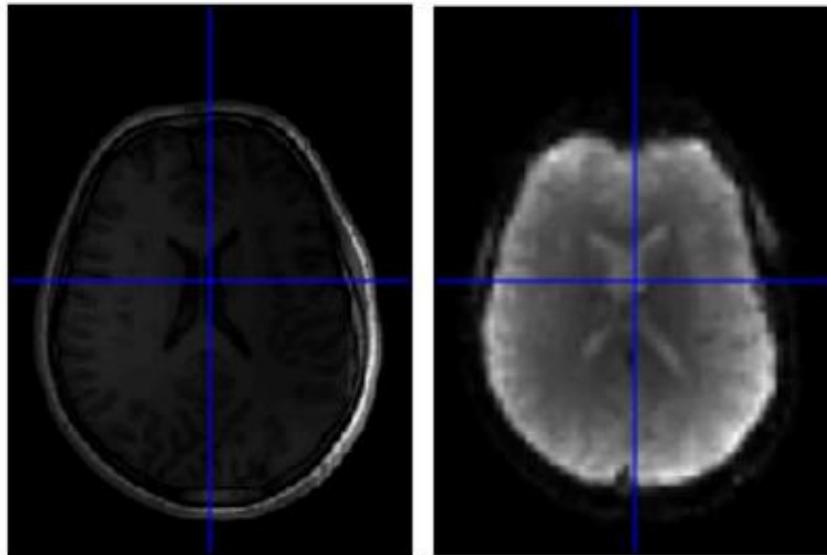


Abbildung 6: Strukturelles und funktionelles Bild

Anmerkung: es lässt sich die im Vergleich hohe Auflösung des strukturellen Bildes (links) im Vergleich zum funktionellen Bild (rechts) erkennen.

Die Koregistrierung brachte uns zwei wichtige Vorteile. Es konnten Aktivierungen anatomisch genauer eingeordnet werden und ein späterer Schritt, die für die Gruppenanalyse notwendige Normalisierung auf ein Standardgehirn, konnte auf der Basis der anatomischen Daten präziser durchgeführt werden. Die Koregistrierung wurde, wie auch die Bewegungskorrektur mit einer „Rigid body“-Transformation durchgeführt, also einer Drehung und Verschiebung. Da funktionelle und anatomische Bilder denselben Gewebetyp (z. B. graue Substanz, Knochen, usw.) in unterschiedlichen Grautönen darstellen, wurden die anatomischen Bilder mit gewebespezifischen Wahrscheinlichkeitskarten, die mit SPM12 geliefert wurden, segmentiert. Bei der Segmentierung wurden die Datensätze nach grauer Substanz, weißer Substanz, Liquor, Knochen und Haut klassifiziert (siehe Abbildung 7) und konnten im Anschluss durch Verschiebung und Rotation an die Raumvorlage der Internationalen Consortium for Brain Mapping für Europäische Gehirne (Mazziotta et al., 2001) angepasst werden. Es wurde in diesem Schritt letztendlich nur die Ausrichtung der beiden Bilddatensätze aufeinander abgestimmt, um eine optimale räumliche Übereinstimmung zu erreichen, ihre Form blieb jedoch unverändert. Trotzdem war dieser Schritt entscheidend, um die folgende Normalisierung in sinnvoller Weise durchführen zu können.

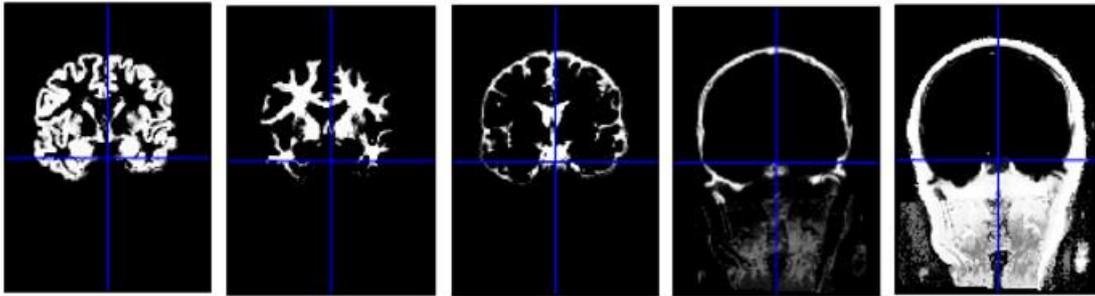


Abbildung 7: Segmentierung (Segment)

Anmerkung: Es ist die Segmentierung an die gewebespezifischen Wahrscheinlichkeitskarten zu sehen. Von links nach rechts: graue Substanz, weiße Substanz, Liquor, Knochen, Haut.

Im nächsten Schritt folgte die Normalisierung der Bilddatensätze, ein entscheidender Schritt, um die Gehirne der Testpersonen in der Gruppenanalyse vergleichen zu können. Da jedes Gehirn individuell verschieden ist, kann vor diesem Schritt keine vergleichende Analyse durchgeführt werden (Schneider, 2013) und somit können auch keine verallgemeinerbaren Aussagen getroffen werden. Um dies zu erreichen, ist es notwendig, dass sich alle Gehirne auf die gleiche anatomische Basis beziehen, weswegen die funktionellen Bilddatensätze bei der Normalisierung in eine Standardvorlage transformiert werden (siehe Abbildung 8).

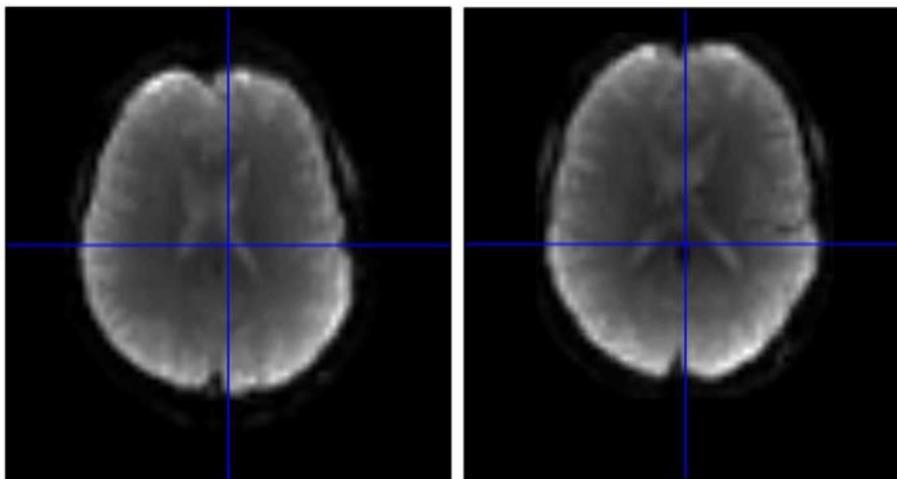


Abbildung 8: Normalisierung (Normalise)

Anmerkung: Bei der Normalisierung werden die funktionellen Datensätze durch Stauchung und Streckung in eine Standardvorlage transformiert. Es findet also eine Größen- und Formveränderung der Bilder statt.

Basierend auf den für die Segmentierung der anatomischen Bilder festgelegten Parameter wurden in einem iterativen Prozess Normalisierungsparameter für die Transformation der individuellen Bilddatensätze auf die gewebespezifischen

Wahrscheinlichkeitskarten definiert. Mit diesen Parametern wurden die funktionellen Datensätze normalisiert. Im Gegensatz zur räumlichen Korrektur wurden die Bilddatensätze bei der Normalisierung nicht nur verschoben, sondern auch durch Streckung und Stauchung in ihrer Form und Größe verändert, um an die Standardvorlage angepasst zu werden.

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung erfolgte die räumliche Glättung (Smooth) der normalisierten Daten. Bei der Glättung wurden benachbarte Signalintensitäten aneinander angepasst. Unter Miteinbeziehung der Intensitäten der benachbarten Voxel wurde somit der Intensitätswert jedes Voxels neu berechnet. Dies geschah mithilfe eines Gauß-Filters mit einer Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum FWHM) von  $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ , der definierte, wie stark die benachbarten Voxel in die Neuberechnung miteinfließen. In Bezug auf die Bildqualität, verlor das Bild dabei zwar etwas an Schärfe, insgesamt wurde aber eine bessere Datenqualität erreicht (siehe Abbildung 9). So konnten wir einerseits eine bestmögliche Überlappung homologer Gehirnregionen gewährleisten, andererseits verbesserten wir auch das Signal-zu-Rausch Verhältnis, wodurch es möglich war, zufällige Effekte herauszumitteln und tatsächliche Aktivierungen besser zu detektieren. Ein weiterer großer Vorteil für die statistische Analyse war, dass Fehler durch die Glättung mit einem Gauß-Filter stärker an die Normalverteilung angepasst werden und so die Validität von statistischen Aussagen, die auf parametrischen Tests beruhen, erhöht wird (Friston, 2004).

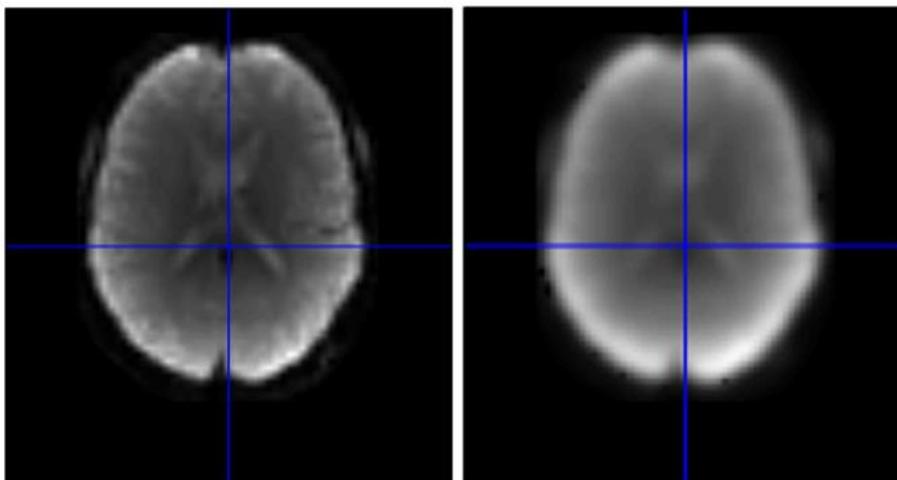


Abbildung 9: Glättung (Smooth)

Anmerkung: Bei der Glättung wird das Signal benachbarter Voxel mithilfe eines Gauß-Filters aneinander angepasst. Es findet eine Veränderung der Intensitäten statt, die zu einem Schärfeverlust der Bilder führt.

#### 2.6.2.1.2 First-level Analyse

Mit den vorverarbeiteten Daten wurde anhand der funktionellen Datensätze die First-level Analyse durchgeführt. Es wurde das gesamte Gehirn analysiert, um keine relevanten Aktivierungen zu übersehen. Die dabei entstehende Problematik des multiplen Testens wurde minimiert, indem nicht voxelweise, sondern clusterweise ausgewertet wurde, wobei ein Cluster eine Größe von 30 Voxeln hatte. Die anatomischen Regionen wurden mit der SPM anatomical toolbox beschriftet (Eickhoff et al., 2005).

Für die First-level Analyse der individuellen Datensätze wurde ein Allgemeines Lineares Modells mit zusätzlichen Regressoren aus den neuausgerichteten Datensätzen der Vorverarbeitung verwendet. Der Hochpassfilter wurde auf 128 s gesetzt und serielle Korrelationen für die Nutzung eines Autoregressiven Modells wurden berechnet. Jeder Durchlauf (Buchstabieren von AGMSY, insgesamt drei Durchläufe) wurde in SPM als eigene Sitzung modelliert. Die Targets und Nichttargets wurden als separate Bedingungen für jeden Stimulus-Typ modelliert (10 Bedingungen: jeder der fünf Stimuli einmal als Target und einmal als Nichttarget). Kontraste wurden für alle Targets mit eins mit dem Rest bei null, für Nichttargets mit eins mit dem Rest bei null und für Targets mit eins versus Nichttargets mit minus eins mit dem Rest bei null definiert. In der First-level Analyse aller individuellen Datensätze wurden alle Bedingungen als Ereignisse mit 0 s Dauer definiert und bei einem  $p=0.001$  für  $t_1$  und einem  $p=0.01$  für  $t_5$  jeweils der Target- gegen Nichttarget-Kontrast gebildet.

In einer Version der First-level Analyse wurden alle Bedingungen als Ereignisse mit null Sekunden Dauer definiert. In einer zweiten Version wurde auf der Basis der Zeitverläufe der ereigniskorrelierten Datensätze ein Zeitfenster für die Bedingung 10 bis 16 s ausgewählt.

#### 2.6.2.2 Gruppenanalyse

Unabhängig davon, ob ein Lerneffekt im EEG-Training festgestellt wurde analysierten wir in einer Gruppenanalyse die fMRI Daten aller zehn Testpersonen. Anschließend folgte eine vergleichende Analyse zwischen der Gruppe der Lerner und der Gruppe der Nichtlerner.

In einer Second-level Analyse analysierten wir beide Versionen der First-level Analyse in einem vollständig faktoriellen Design 2 (Sitzung) x 2 (Aufmerksamkeit) x 5

(Stimulus) durch eine ANOVA mit Messwiederholung innerhalb der Subjekte (ANOVARM) mit gleichen Varianzen für alle Variablen.

Zunächst prüften wir, ob sich der Unterschied zwischen Target-Stimuli und Nichttarget-Stimuli im fMRI widerspiegelte, um zu zeigen, dass die Aufgabe während der fMRI Sitzungen durchgeführt wurde. Dazu wurde mit einem T-Kontrast höhere Gehirnaktivierung verbunden mit Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli in t1 und t5 analysiert (H3). Höhere Gehirnaktivierung als Folge eines Nichttarget-Stimulus wurde genauso (mit T-Kontrast) festgelegt, indem Nichttarget-Stimuli mit Target-Stimuli kontrastiert wurden. Unter Berechnung des positiven Effektes pro Sitzung wurden Trainingseffekte bestimmt. Es wurden dafür nur Target-Stimuli verwendet, jeweils einmal für  $t1 > t5$  und einmal für  $t1 < t5$  (H4). Da die hämodynamische Antwort abhängig vom Kontrast auch ein reduziertes Signal ergeben könnte, war es auch interessant, Regionen zu finden, in denen die absolute BOLD Signal Änderung in t5 abfiel. Um Aktivierungsabfälle von einer stärkeren negativen Signaländerung im  $t1 > t5$  Kontrast zu unterscheiden, wurden Regionen mit positiver Signaländerung bei t1 als Aktivierungsabfall von t1 nach t5 betrachtet. Dagegen wurden Regionen mit negativer Signaländerung bei t1 als Regionen mit stärkerer absoluter Signaländerung bei t5 verglichen mit t1 angesehen.

Wir führten eine zusätzliche Second-level Analyse in einem vollständig faktoriellen Design 2 (Sitzung) x 2 (Aufmerksamkeit) x 5 (Stimulus) mit einer ANOVA mit Messwiederholung innerhalb der Subjekte durch und sahen uns den Haupteffekt (F-Wert) der Leistung an, um die Effekte erfolgreichen Lernens festzulegen (H5). Die Leistungsgruppen wurden bei der Analyse der Daten aus t2 bis t4 unter Berechnung des ITR Anstiegs eingeteilt (siehe 2.6.1).

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wird in ihren Teilschritten unter 2.6 Datenanalyse genau beschrieben.

Die Auswertung der EEG-Messungen in t2 bis t4 ermittelten Parameter ITR, Präzision und Zeit für die Auswahl eines Buchstabens wurde mit SPSS durch die Promovendin durchgeführt. Für die Analyse der EEG-Daten und der EKP Eigenschaften wurde Matlab verwendet, sie wurde durch Dr. Sebastian Halder vorgenommen.

Die Daten aus den fMRI-Aufnahmen aus t1 und t5 analysierten wir mit Matlab. Die exemplarische Vorverarbeitung wurde durch die Promovendin durchgeführt, die

Gruppenanalyse und Erstellung der Grafiken Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14 durch Dr. Sebastian Halder.

Die Erlaubnis zur Verwendung seiner statistischen Analysen wurde durch Dr. Sebastian Halder erteilt (siehe Anhang G).

# Ergebnisse

## 3.1 H1: Vorliegen eines Trainingseffektes

Zur Beurteilung des Trainings im EEG betrachteten wir die die ITR jeder einzelnen Sitzung. Bei der Prüfung auf Normalverteilung waren die Daten im Shapiro-Wilk Test in t3 ( $W(10) = 0,74, p = 0.44$ ) und t4 ( $W(10) = 0,87, p = 0.11$ ) normalverteilt in t2 ( $W(10) = 0,87, p = 0.003$ ) nicht normalverteilt. In den Histogrammen und Q-Q-Plots der Daten (s. Abbildung 10) machten wir uns einen optischen Eindruck der Daten. Obwohl wir im Shapiro-Wilk Test für t2 keine Normalverteilung nachweisen konnten, sahen die Daten im Histogramm auch in t2 näherungsweise normalverteilt aus, die Hauptkriterien der Unimodalität und Symmetrie (Field, 2009) waren annäherungsweise erfüllt, und das Histogramm lässt insgesamt auf eine Normalverteilung bei größerer Stichprobengröße schließen.

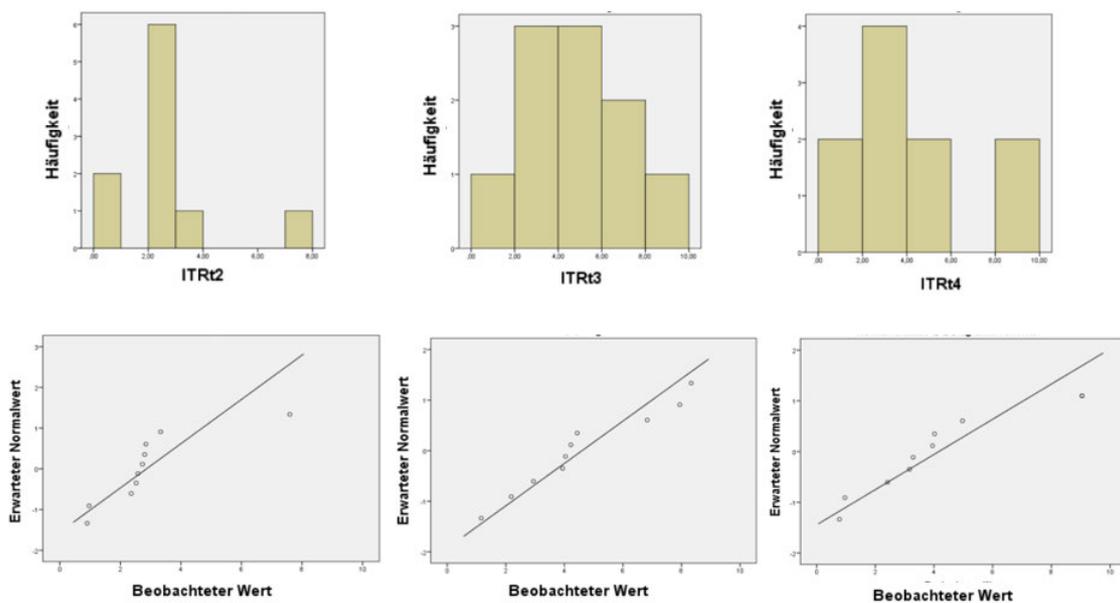


Abbildung 10: Histogramme und Q-Q Plots.

Anmerkung: Histogramme und Q-Q Plots von links nach rechts jeweils für die ITR in t2, t3 und t4. Bei den Histogrammen ist auf der x-Achse jeweils die ITR in bits/min angegeben, auf der y-Achse die absolute Häufigkeit. Bei den Q-Q Plots entspricht die Linie dem erwarteten Wert bei einer Normalverteilung die kleinen Kreise repräsentieren die tatsächlichen Werte.

Es konnte weder eine extreme Schiefe noch extreme Ausreißer festgestellt werden, in t2 fand sich ein Exzess an Kurtosis. Wir entschieden uns trotz der Verletzung der Normalverteilung im Shapiro-Wilk Test zur Durchführung einer ANOVRM zur

Beurteilung des Trainingseffektes. Ausschlaggebend waren verschiedene Überlegungen. Zum einen sind Varianzanalysen relativ robust gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen (Field, 2009; Ito, 1980). Zudem ist bei der einfaktoriellen Varianzanalyse die Normalverteilung die unwichtigste der Voraussetzungen für parametrische Tests (Salkind, 2010), wobei die Power bei ungefährender Normalverteilung am größten ist. Auch wurde gezeigt, dass bei gleicher Gruppengröße, was bei der ANOVARM der Fall ist, das Risiko für eine Steigerung des  $\alpha$ -Fehlers durch Verletzung der Normalverteilung gering ist (Field, 2009; Glass et al., 1972). Ein Exzess an Kurtosis wie er im Histogramm von t2 ersichtlich ist, führt zudem eher zu einer Reduktion des  $\alpha$ -Fehlers (Glass et al., 1972). Da wir nun in unseren Daten in t3 und t4 eine Normalverteilung finden konnten und in t2 eine annähernde Normalverteilung gegeben war, gingen wir davon aus, dass in unserem Fall eine ANOVARM durchführbar ist.

Wir errechneten eine durchschnittliche ITR von 2.87 bits/min in t2, von 4.61 bits/min in t3 und 4.16 bits/min in t4 zwischen allen Testpersonen (ANOVARM:  $F_{2,18} = 4.99, p = 0.02$ ) (siehe Abbildung 11). Im Post hoc Wilcoxon Test waren signifikante Unterschiede zwischen t2 und t3 ( $T = 5, p = 0.02$ ) und t2 und t4 ( $T = 7, p = 0.04$ ) feststellbar, sodass die Hypothese H1 bestätigt werden konnte.

Wir analysierten zudem die Effekte des Trainings auf das EKP. Die unabhängigen T-Tests zeigten, über alle Testpersonen gemittelt, einen Amplitudenabfall zwischen t2 und t4 in den Kanälen über frontalen Gehirnbereichen und einen Amplitudenanstieg in zentralen Kanälen. Die P300 Welle war insgesamt bei Cz am größten, sodass wir diesen Kanal für die weitere Analyse ihrer Eigenschaften wählten. Die Durchschnittshöhe der Amplitude lag an deren Gipfel bei 2.66  $\mu\text{V}$  (SD 1.32, Spannweite 1.17-5.41) in t2 und stieg auf 3.47  $\mu\text{V}$  (SD 2.8, Spannweite 0.72-10.55) in t4 an. Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte keine signifikante Veränderung (ANOVARM:  $F_{2,18} = 2.38, p = 0.15$ ). Die Latenz stieg von durchschnittlich 444 ms (SD 179, Spannweite 258-668) in t2 auf 446 ms (SD 204, Spannweite 219-703) in t4 an. Auch hier waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden (ANOVARM:  $F_{2,18} = 0.00, p = 0.96$ ). (Analyse der Effekte auf das EKP wurde von Dr. Sebastian Halder durchgeführt, Einwilligung zur Verwendung der Ergebnisse in vorliegender Dissertation wurde gegeben, siehe Anhang G).

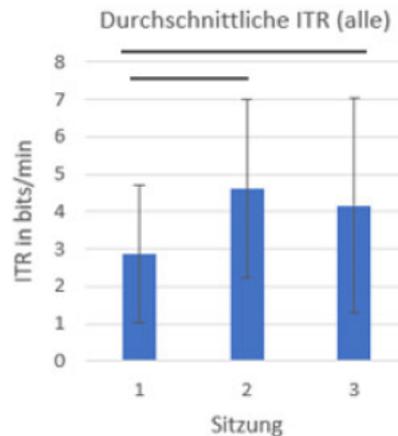


Abbildung 11: Durchschnittliche ITR aller Testpersonen

Anmerkung: Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert. Horizontale Balken zeigen signifikante Unterschiede im Wilcoxon Test zwischen den jeweiligen Balken an. ITR in bits/min an der y-Achse und Sitzung an der x-Achse, dabei entspricht 1 t2, 2 t3 und 3 t4.

### 3.2 H2: Variabilität der Leistung im Trainingseffekt

In der Einzelanalyse wurden von den zehn Testpersonen sieben der Gruppe der Lerner zugeordnet. Bei allen sieben wurde eine Präzision von über 70% und bei sechs der sieben Testpersonen ein Anstieg der ITR von über 1 bit/min zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4 bzw. t4 erreicht. Die siebte Testperson erreichte nur einen ITR Anstieg von 0.9 bits/min zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4. Wir schlossen sie trotzdem in die Gruppe der Lerner mit ein, da sie in t2 mit einer hohen Bitrate begonnen und sich zwischen t2 und t4 um mehr als 1 bit/min verbessert hatte (1.45 bits/min), und somit definitiv einen Lerneffekt erzielt hatte. Da sie sowohl in t3 als auch in t4 eine Treffergenauigkeit von 98% erreichte, lässt es sich vermuten, dass der Sättigungseffekt bei ihr eine Rolle spielte und sie ihr Potential möglicherweise nicht komplett ausschöpfen konnte. In der Analyse der Gruppe der Lerner lag die durchschnittliche ITR bei 3.14 bits/min in t2, 5.68 bits/min in t3 und 5.00 bits/min in t4, im Friedman Test zeigte sich ein signifikanter Trainingserfolg ( $X^2_6 = 8,00, p = 0.02$ ). Im Post hoc Wilcoxon Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen t2 und t3 ( $T = 0, p = 0.02$ ) und zwischen t2 und t4 ( $T = 1, p = 0.03$ ).

Für den Leistungsanstieg zwischen der Gruppe der Lerner ( $W(7) = 0,72, p = 0.01$ ) und Nichtlerner ( $W(3) = 1, p = 0.1$ ) zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4 zeigte der Shapiro-Wilk Test Normalverteilung nur in der Gruppe der Nichtlerner. Im Shapiro-Wilk Test für den Leistungsanstieg der Gruppe der Lerner ( $W(7) = 0,94, p =$

0.64) und der Nichtlerner ( $W(3) = 0,98, p = 0.70$ ) zwischen t2 und t3 lag Normalverteilung vor. Der Mann-Whitney Test zeigte für den Vergleich zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4 signifikante Unterschiede ( $U = -2.39, p = 0.017$ ). Im T-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich des ITR-Anstiegs zwischen t2 und t3 zwischen der Gruppe der Lerner und der Nichtlerner waren auch signifikante Unterschiede vorhanden ( $t_{6,6} = 3,57, p = 0.01$ ). In Abbildung 12 sind die ITR-Verläufe zwischen allen Testpersonen, Lernern und Nichtlernern zur Veranschaulichung dargestellt.

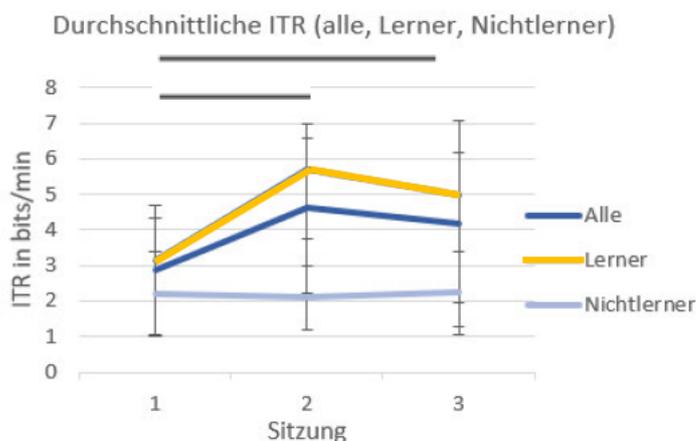


Abbildung 12: Durchschnittliche ITR im Vergleich

Anmerkung: ITR in den Sitzungen t2, t3, t4 im Vergleich für alle Testpersonen, für Lerner und für Nichtlerner. An der y-Achse sind die bits/min angegeben, die jeweils durchschnittlich erreicht wurden. An der x-Achse sind die Sitzungen der EEG-Trainingseinheiten angegeben. 1 entspricht dabei t2, 2 entspricht t3 und 3 entspricht t4. Rechts sind die drei Graphen als „Alle“, „Lerner“ und „Nichtlerner“ beschriftet. Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung vom Mittelwert an. Der horizontale Balken zeigt signifikante Unterschiede im Wilcoxon Test zwischen t2 und t3 und t2 und t4 für „Alle“ und „Lerner“ an.

### 3.3 H3: Vergleichende Analyse der zerebralen Aktivität als Folge von Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli

In einer Second-level Analyse wurde sowohl in t1 als auch in t5 signifikant stärkere Gehirnaktivität als Reaktion auf Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli gemessen (siehe Abbildung 13 (a)). Somit konnte die Hypothese H3 bestätigt werden. Es konnte in mehreren Clustern ein Target gegen Nichttarget Kontrast (unc.  $p=0.001, N=30$ ) mit stärkerer Aktivierung nach Target-Stimuli gefunden werden. Das erste Cluster mit signifikanter Aktivierung war im Bereich der Stammganglien im linken und rechten Putamen sowie im linken und rechten Gyrus präcentralis. Ein Teil dieses Clusters war auch der Gyrus frontalis inferior inclusive des Brodman Areals 44 (BA44) in dem sich Teile des Broca Zentrums befinden. Ein zweites Cluster war im mittleren Teil des Gyrus

Cinguli und in der Supplementär-Motorischen Rinde im hinteren Mittleren Frontallappen lokalisiert. Ein drittes Cluster zeigte sich im rechten Gyrus temporalis superior und respektive fand sich ein viertes Cluster mit Aktivierung auf der linken Seite in dem sich das BA 22 mit dem Wernicke-Sprachzentrum befand. Schließlich konnte noch im Gyrus Supramarginalis eine signifikante Aktivierung festgestellt werden (BA 40).

Insgesamt war die Aktivierung infolge von Target-Stimuli in der rechten Hemisphäre stärker als in der linken Hemisphäre. In Abbildung 14 (b) sind die Cluster mit signifikant erhöhter Aktivierung getrennt jeweils für t1 und t5 abgebildet (unc.  $p=0.001$ ,  $N=30$ ).

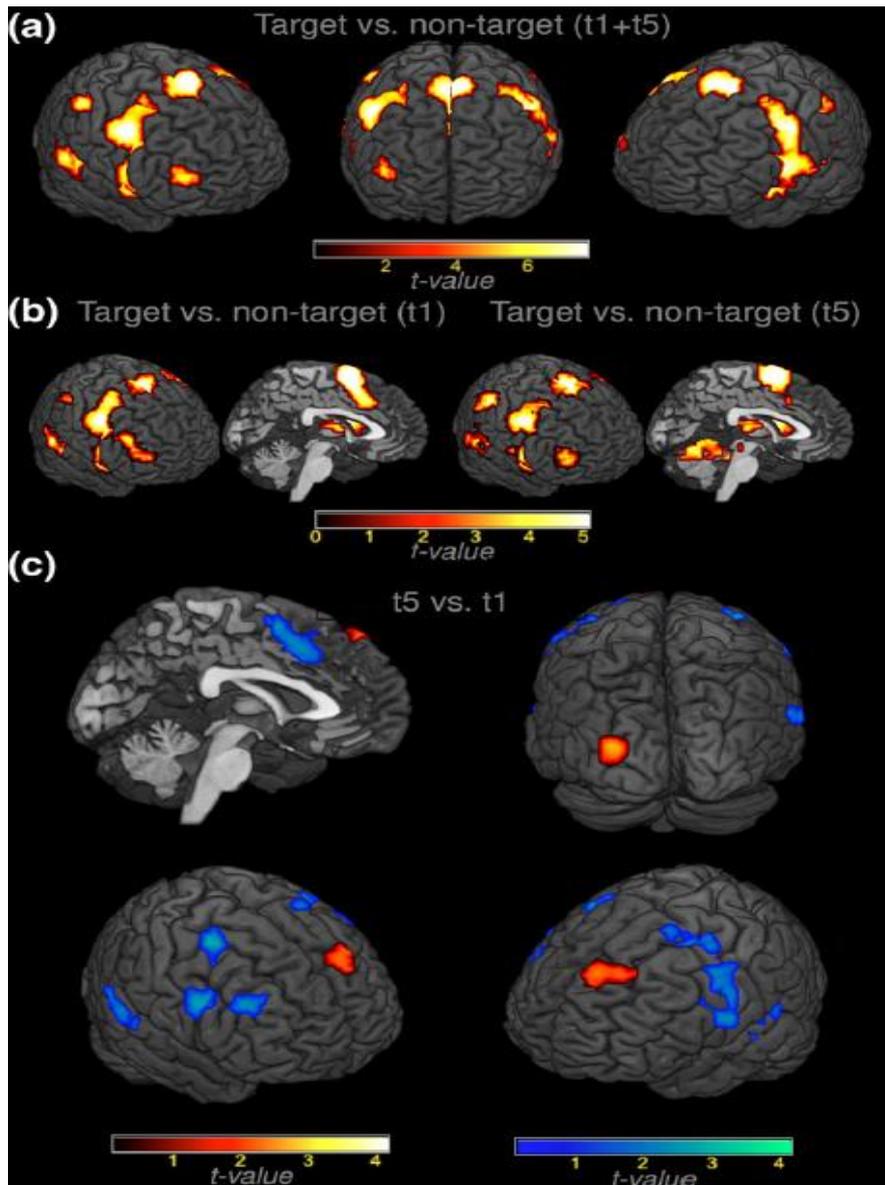


Abbildung 13: Target- gegen Nichttarget-Kontraste

Anmerkung: (a) Es sind T-Kontraste von Target-/ gegen Nichttarget-Stimuli in einer zwischen t1 und t5 gemittelten Abbildung zu sehen (unc.  $p=0.001$ ,  $N=30$ ). (b) Es sind T-Kontraste von Target-/ gegen Nichttarget-Stimuli separat für t1 und t5 abgebildet (unc.  $p=0.001$ ,  $N=30$ ). (c) Es ist der Kontrast von Target-/ gegen Nichttarget-Stimulus (unc.  $p=0.001$ ,  $N=30$ ) im Vergleich t1 zu t5 dargestellt. Bereiche, die vor dem Training (t1) stärker aktiviert waren, sind blau gekennzeichnet, Bereiche, die nach dem Training (t5) stärker aktiviert waren, sind rot gekennzeichnet (für beide Kontraste galt unc.  $p=0.05$ ,  $N=30$ ). Die Bilder sind auf einem kanonischen Hirnbild übereinandergelegt gezeigt (ch2better template) [die Farben können auf der Website [whileyonlinelibrary.com](http://whileyonlinelibrary.com) angesehen werden]. (Bild aus (Halder et al., 2019), mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, Lizenznummer: 4987150615754 (siehe Anhang H)).

### 3.4 H4: Veränderung der zerebralen Antwort auf Target-Stimuli infolge von Training

Um den Effekt des Trainings auf das BOLD Signal zu bestimmen, wurden mit dem Target-/ zu Nichttarget-Stimulus Vergleich Second-level Kontraste im prä-post Vergleich zwischen t1 und t5 gebildet (Abbildung 13 (c)). Es wurden sowohl Bereiche mit stärkerer Aktivierung während t1 als auch solche mit stärkerer Aktivierung während t5 gefunden (unc.  $p=0.05$ ,  $N=30$ ). Im Vergleich lässt sich erkennen, dass vor allem vor dem Training mehr Gehirnaktivität als Reaktion auf Target-Stimuli auftrat, als nach dem Training. Aktivierte Cluster während t1 waren in diesem Kontrast im Gyrus präcentralis (BA 44), im Gyrus temporalis inferior (BA 22), im mittleren Gyrus Cinguli und in der Supplementär-Motorischen Rinde lokalisiert. In t5 aktivierte Cluster befanden sich im Gyrus frontalis superior und im mittleren Gyrus okzipitalis links (BA 19).

Wir untersuchten im Anschluss genauer, wie der Kontrast in t1, der in Abbildung 12 (c) wie eine Verminderung der Aktivierung erscheint, zustande gekommen war. Als wir eine genauere Analyse des BOLD Effekts über die Zeit vornahmen, erkannten wir, dass dieser Kontrast zum Teil auf einem stärkeren Rebound Effekt in t5 beruhte. Der Begriff Rebound Effekt beschreibt eine stärkere Oszillation der Aktivierungskurve im untersuchten Zeitfenster. Um herauszufinden in welchen Gehirnregionen dieser Rebound Effekt zustande kam, analysierten wir den Verlauf der BOLD Antwort im prä-post Vergleich in einem Zeitfenster von 10 – 16 s nach der Stimulus-Darbietung (siehe Abbildung 14) in einem anschließenden Second-level Kontrast ( $p < 0.01$ ,  $N=30$ ). Eine genaue Analyse des BOLD Effekts in Regionen, in denen  $t1 > t5$  gefunden werden konnte (siehe Abbildung 14 oberer Teil) zeigte, dass tatsächlich in verschiedenen Bereichen des Gehirns zwei verschiedene Phänomene für den  $t1 > t5$  Kontrast verantwortlich waren. In frontalen Gehirnregionen, insbesondere im Gyrus frontalis superior medialis nahm die Aktivierung von t1 nach t5 ab. Im Gyrus supramarginalis, im Gyrus temporalis superior und im mittleren Bereich des Gyrus cinguli (nicht abgebildet) hingegen, war in t5 nach einer kurzen Aktivierungsspitze ein stärkerer Abfall der Amplitude des BOLD Signals als in t1 zu beobachten (siehe Abbildung 14 mittlerer und unterer Teil). Es ließ sich zudem feststellen, dass der  $t1 > t5$  Kontrast in der rechten Hemisphäre ausgeprägter war als in der linken. Insgesamt konnte durch die gefundenen Kontraste H4 bestätigt werden.

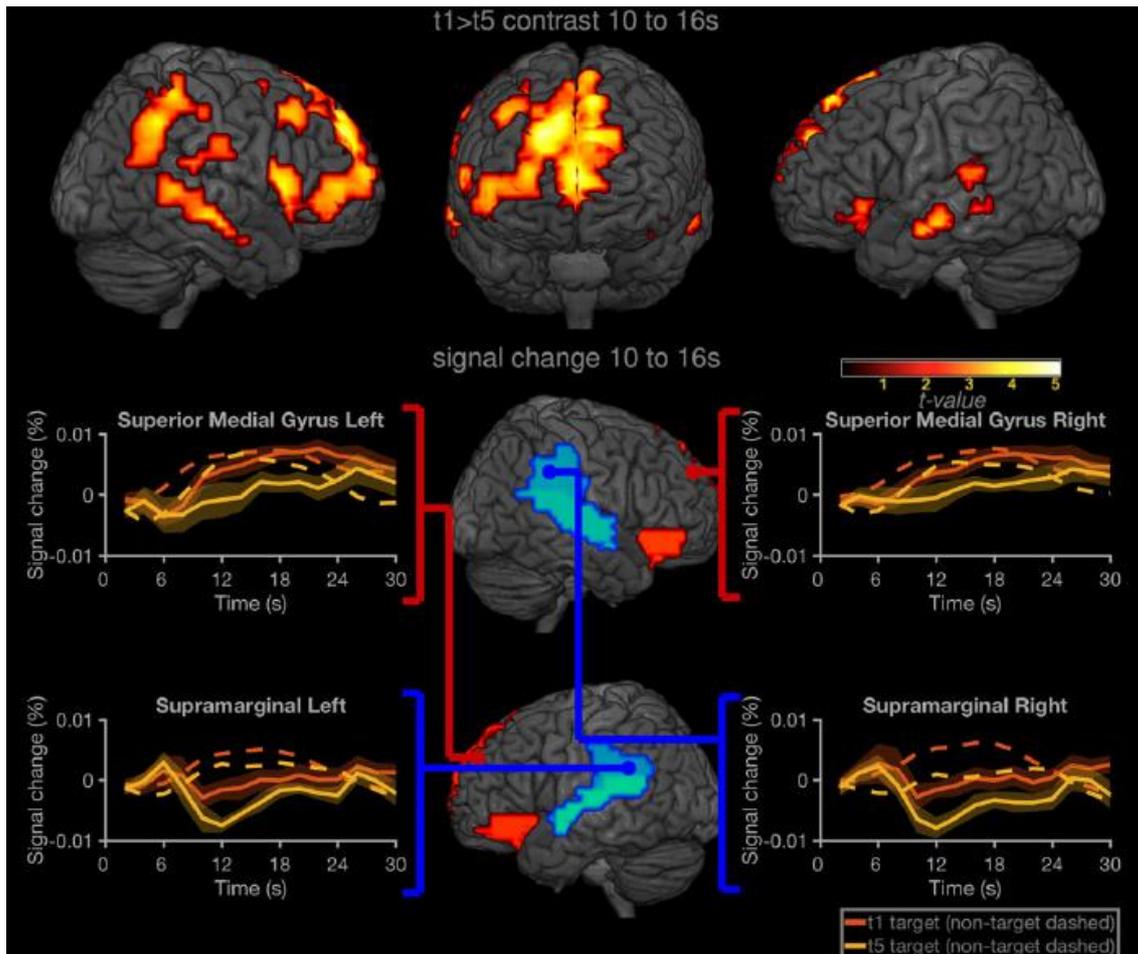


Abbildung 14: T1 > t5 Kontrast und Signalveränderung zwischen 10 s und 16 s

Anmerkung: Im oberen Teil ist der  $t_1 > t_5$  Kontrast ( $p < 0.01$ ,  $N=30$ ) dargestellt. Das bedeutet, dass vor dem Training in diesen Regionen im Zeitfenster von 10 s bis 16 s nach Stimulus-Darbietung eine höhere Aktivierung feststellbar war, als nach dem Training. Direkt darunter ist ein Farbbalken zu sehen, in dem die jeweiligen T-Werte den für signifikante Areale benutzten Farben zugeordnet werden. Im mittleren und unteren Drittel sind Gehirnregionen gezeigt, in denen in diesem Zeitfenster eine positive BOLD Signalveränderung (rechter und linker Gyrus medialis superior) und eine negative BOLD Signaländerung (rechter und linker Gyrus supramarginalis) festgestellt werden konnte. Die Farben, mit denen die Gehirnregionen eingefärbt sind, stehen für die Signalveränderung in Prozent. Blau steht für eine Signaländerung von mehr als -0.004% in t5, rot für eine Signaländerung um mehr als 0.004% in t1. Es wurde jeweils die mittlere BOLD Signalveränderung berechnet und im Zeitverlauf dargestellt in Diagrammen dargestellt. An der y-Achse ist die Signaländerung in % angezeichnet, an der x-Achse die Zeit. Die durchgezogenen Linien stehen für die BOLD Verläufe als Antwort auf Target-Stimuli, die unterbrochenen Linien stehen für BOLD Verläufe als Antwort auf Nichttarget-Stimuli. Die Linien für T1 sind orangefarben dargestellt, diejenigen für t5 gelb. Die farbige Schattierung hinter den Linien kennzeichnet das Ausmaß des Standardfehlers. Die gezeigten Zeitverläufe wurden auf der Basis einer ereigniskorrelierten Analyse errechnet [die Farben können auf der Website [wileyonlinelibrary.com](http://www.wileyonlinelibrary.com) angesehen werden]. (Bild aus (Halder et al., 2019), mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, Lizenznummer: 4987150615754 (siehe Anhang H)).

### 3.5 H5: Korrelate eines besseren Lerneffektes

Wie in H2 dargestellt, wurden die Testpersonen auf der Basis ihrer Leistung im EEG-Training in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt: sieben Testpersonen wurden der Gruppe der Lerner zugeordnet, drei der Gruppe der Nichtlerner. Wir analysierten den Effekt, den eine Verbesserung der Leistung im Training auf die BOLD Antwort im Gehirn hatte. Cluster, die im Zusammenhang mit erfolgreichem Lernen eine veränderte Aktivität zeigten, waren der Gyrus temporalis superior, der postzentrale Cortex, der Sulcus calcarinus und der Gyrus lingualis im Lobus okzipitalis (siehe Abbildung 15). (Analyse der fMRI Daten mit Matlab für 3.3, 3.4, und 3.5 wurde von Dr. Sebastian Halder durchgeführt, Einwilligung zur Verwendung der Ergebnisse in vorliegender Dissertation wurde gegeben (siehe Anhang G))

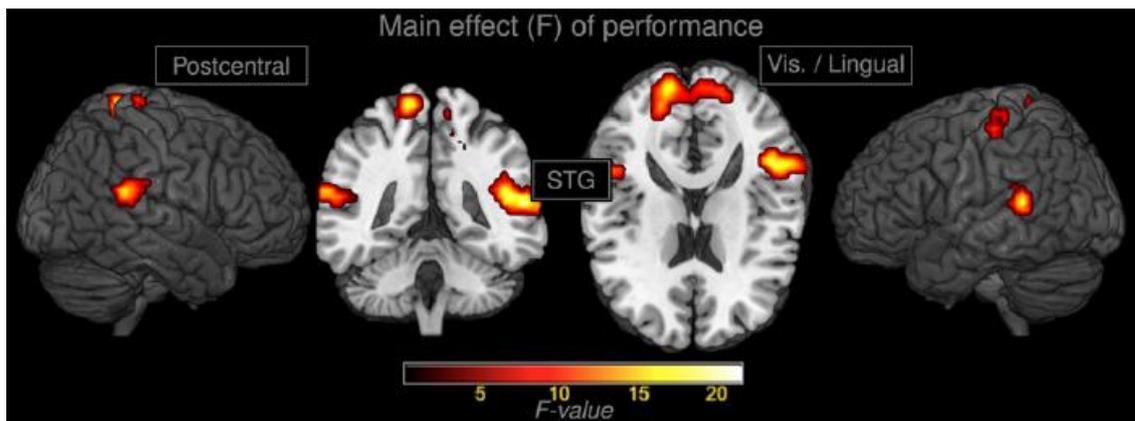


Abbildung 15: Haupteffekt von Leistung

Anmerkung: Darstellung des Kontrastes Lerner (N=7) versus Nichtlerner (N=3) (unc.  $p=0.01$ ,  $N=30$ ), um den Haupteffekt von Leistung aufzuzeigen. Die Aufteilung in zwei Gruppen wurde als zusätzlicher Faktor in die Second-level Analyse im Zeitfenster 10 s bis 16 s eingefügt [die Farben können auf der Website [whilibrary.com](http://whilibrary.com) angesehen werden]. (Bild aus (Halder et al., 2019), mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, Lizenznummer: 4987150615754 (siehe Anhang H)).

## Diskussion

### 4.1 Hauptaussage

Wir konnten mit unserem Experiment zeigen, dass bei der Verwendung auditorischer Odball-Paradigmen durch Training nicht nur eine bessere Leistung erreicht werden kann, sondern, dass sich diese auch auf neuronaler Ebene widerspiegelt. Die neuronalen Aktivierungsmuster deuten darauf hin, dass Training zu einer Optimierung übergeordneter, aufgabenspezifischer Prozesse führt, wodurch die mentale Belastung verringert werden kann. Gleichzeitig führt es zu einer verbesserten Wahrnehmung und Verarbeitung von Stimuli.

### 4.2 Ergebnisse des auditorischen BCI Trainings

#### 4.2.1 Vorliegen eines Trainingseffektes

In unserer Studie durchliefen alle Testpersonen ein dreimaliges EEG-Training mit einem auditorischen BCI. Die Ergebnisse dieses Trainings erlaubten es uns, durch Berechnung der ITR nachzuweisen, ob im Verlauf des Trainings ein erfolgreicher Lernprozess stattgefunden hatte.

Wir konnten auf die komplette Gruppe bezogen einen signifikanten Anstieg der ITR zwischen der ersten und zweiten und der ersten und dritten Sitzung (von 2.87 bits/min in t2 auf 4.61 bits/min in t3 auf 4.16 bits/min in t4) beobachten, bei einer Durchschnitts-ITR von 3.88 bits/min. Insgesamt ließ sich somit eindeutig ein Trainingserfolg im Verlauf zeigen.

Da im Folgenden darauf Bezug genommen werden wird, folgt ein kurzer Überblick über die Entwicklung des in unserer Studie verwendeten BCI-Paradigmas. Wir verwendeten ein auditorisches BCI mit identischer Datenverarbeitung und Stimulus-Präsentation wie in einer Studie von Baykara et al. (2016). In dieser wurde ein auditorisches P300 BCI-Paradigma benutzt, das ursprünglich von Furdea et al. (2009) eingeführt und in Folgestudien immer weiter optimiert worden war, um eine bestmögliche Online-Klassifizierung und Stimulus-Unterscheidbarkeit zu erreichen und die Stimulus-Darbietungszeiten und ISI optimal einzustellen (Käthner et al., 2013; Simon et al., 2014).

In der Studie von Baykara et al. (2016) ließ sich eine Leistungsverbesserung von der ersten zur zweiten Sitzung feststellen, dann folgte ein leichter ITR Abfall und im weiteren Verlauf eine Stabilisierung des ITR Wertes, bei einer Durchschnitts-ITR von 5.33

bits/min. Im Vergleich dazu war unsere ITR geringer (3.88 bits/min), sodass von unseren Testpersonen eine geringere absolute Leistung erreicht wurde. Wir gehen jedoch in Anbetracht der identischen Untersuchungsbedingungen davon aus, dass dies durch interpersonelle Unterschiede bedingt war.

Unsere Ergebnisse bestätigen die in Baykara et al. (2016) beobachtete Lernkurve, mit einem starken ITR Anstieg zwischen der ersten und der zweiten Trainingssitzung und einem leichten Abfall in der dritten Sitzung. Auch in einer weiteren Studie von Halder, Takano et al. (2016) konnte der deutlichste ITR Anstieg zwischen der ersten und zweiten Sitzung verzeichnet werden, vereinbar mit der „Instance theory of attention and memory“ von Logan (2002). In einer länger zurückliegenden Studie mit einem auditorischen BCI wurden mehrere Trainingssitzungen benötigt, bis keine weitere Verbesserung der Leistung mehr erfolgte (Klobassa et al., 2009). Es konnte eine Leistungsverbesserung bis zur sechsten Sitzung festgestellt werden, danach pendelte sich die Leistung im Verlauf der weiteren Sitzungen nach einem Absinken wieder ein, konnte jedoch nicht weiter verbessert werden (vergleichbar mit Baykara et al. (2016)). In Zusammenschau der Studien lässt sich vermuten, dass die stattgefundenen Optimierungen verschiedener Faktoren in den aktuelleren Studien (Baykara et al., 2016; Halder, Takano et al., 2016) dazu geführt hat, dass eine bestmögliche Leistung schon nach relativ kurzem Training erreicht werden konnte. Es sind verschiedene Faktoren als Gründe für diese Entwicklung denkbar. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass aufgrund einer besseren Unterscheidbarkeit der Stimuli durch räumliche Verteilung und wegen der Darbietung von Tierstimmen anstatt von Tönen, die Aufmerksamkeit leichter auf den richtigen Stimulus gelenkt werden kann. In der Folge können sich die Testpersonen schneller an die Stimuli und, im Zuge dessen, auch schneller an die Aufgabe gewöhnen. Zudem kann durch eine Anpassung der Zeiten (ISI, SOA) eine maximal große P300 Welle generiert werden, wodurch es leichter fällt, Klassifiziersystem und Testperson aufeinander abzustimmen. Somit kann die richtige P300 Welle durch das Klassifiziersystem sicherer erkannt werden. Insgesamt können wir schlussfolgern, dass wir den in früheren Studien und besonders in Baykara et al. (2016) beobachteten Lerneffekt in unserer Studie replizieren konnten.

Sehr wichtig ist weiterhin die Frage nach der Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf erkrankte Stichproben. Es gibt eine Studie mit erkrankten Testpersonen, in der das gleiche auditorische BCI wie in unserer Studie untersucht wurde. Hier wurde insgesamt eine maximale Leistung erst zwischen der dritten und fünften Sitzung erreicht. Dies lässt

vermuten, dass in dieser Gruppe mehrere Trainingseinheiten vonnöten sind, um eine optimale Leistung zu erzielen (Halder, Käthner et al., 2016).

Die Präzision lag durchschnittlich unter 70%, der definierten Schwelle für sinnvolle verbale Konversation (Kübler et al., 2001). Das kann darauf zurückgeführt werden, dass die Anzahl der Stimulus-Wiederholungen nach der Kalibrierung und Offline Analyse in jeder Sitzung von neuem eingestellt wurden, und zwar umso niedriger, je besser die Auswahl in der Kalibrierung gewesen war. Bei einer geringeren Anzahl von Stimulus-Wiederholungen ist es schwieriger, den richtigen Buchstaben auszuwählen, da eine größere Treffsicherheit erforderlich ist. Gleichzeitig kann ein Buchstabe innerhalb kürzerer Zeit ausgewählt werden und somit die ITR gesteigert werden. Diese Herangehensweise wurde schon in vorhergehenden Studien erfolgreich erforscht und angewendet (Baykara et al., 2016; Halder, Käthner et al., 2016; Simon et al., 2014). Der Vorteil daran war, dass größtenteils Sättigungseffekte vermieden werden konnten und somit ein stattgehabter Trainingseffekt nicht verschleiert wurde. Jedoch führte es auch zu einem fehlenden Anstieg der Präzision, mit der ausgewählt wurde.

#### 4.2.2 Elektrophysiologische Korrelate

Eine Analyse des EKP und der P300 Welle zeigte keine signifikanten Veränderungen der Amplitude oder der Latenz durch das Training. Diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung, dass Training nicht in den Eigenschaften des EKP reflektiert wird, anderer Studien mit ähnlichen Beobachtungen (Baykara et al., 2016; Simon et al., 2014) (beide auditorische BCIs); (Nijboer, Sellers et al., 2008) (visuelle BCIs). Andererseits wurde jedoch auch schon gezeigt, dass auditorisches Training einen Einfluss auf die neurophysiologische Antwort im Gehirn haben kann (Kraus et al., 1995; Tremblay et al., 2001). In unserer Studie konnten wir immerhin eine Tendenz feststellen, die vermuten lässt, dass das Training die P300 Welle doch beeinflussen könnte. In frontalen Kanälen führte das Training als Antwort auf Target-Stimuli zu einer Amplitudenabnahme, in zentralen Kanälen zu einer Amplitudenzunahme. Somit wurde durch das Training der Unterschied zwischen minimaler P300 Wellen-Amplitude und maximaler P300 Wellen-Amplitude nach Target-Stimuli vergrößert. Möglicherweise ist dies ein Faktor, der die Klassifikationsgenauigkeit in unserer Studie verbessert hat.

#### 4.2.3 Variabilität der Leistung im Trainingseffekt

Auf individueller Basis schafften es von den zehn teilnehmenden Testpersonen sieben, ihre Leistung im Trainingsverlauf um mindestens 1 bit/min zu verbessern

(durchschnittlich 3.14 bits/min in t2, 5.68 bits/min in t3, 5.00 bits/min in t4), sodass sie der Gruppe der Lerner zugeordnet werden konnten. Die Grenze von 1 bit/min wurde auf der Basis vom Ergebnis der Studie von (Baykara et al., 2016), in der das gleiche Paradigma verwendet wurde, gewählt. Es gibt jedoch keine eindeutigen Richtlinien für die Definition von erfolgreichem Lernen auf der Basis der ITR bei angepassten Stimulus-Wiederholungen. In unserer Studie erreichten von den sieben Testpersonen, die der Gruppe der Lerner zugeordnet worden waren, alle eine Präzision von mehr als 70 %, was als Indikator für eine sinnvolle verbale Konversation gewertet werden kann (Chou-larton & Dale, 2004). Dieses Ergebnis bestätigt die Beobachtungen in anderen Studien mit ähnlichem Design, in denen auch der Trainingsprozess mit einem auditorischen BCI erforscht wurde. In Baykara et al. (2016), in dem das gleiche Design verwendet wurde, wie in der vorliegenden Studie, erreichten sieben von acht gesunden Testpersonen eine Trefferquote von über 70 % und eine deutliche Verbesserung (mindestens 1 bit/min) ihrer Leistungen. In einer Studie, die ein auditorisches BCI-Paradigma für das japanische Alphabet testete (Halder, Takano et al., 2016), konnte bei drei von fünf gesunden Testpersonen ein erfolgreiches Training festgestellt werden.

In unserer Studie war der Unterschied in der Leistung beider Gruppen zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4 und zwischen t2 und t3 statistisch signifikant. Wir führten die Analyse zwischen t2 und t3 zusätzlich durch, da die Bitrate bei allen Testpersonen der Gruppe der Lerner, bis auf einen, auch zwischen t2 und t3 um mindestens 1 bit/min anstieg. Der Grund für den Einschluss dieser Testperson in die Gruppe der Lerner wird unter 3.2 erläutert. Die Tatsache, dass die Leistung in der Gruppe der Lerner in t4 im Vergleich zu t3 insgesamt leicht zurückging, lässt erklären, warum nur die zweite Analyse statistisch signifikant ist. Die Einteilung in die Gruppe der Lerner und der Nichtlerner unter Berücksichtigung der Studie von Baykara et al. (2016) basierte vor allem auf einem ITR-Anstieg um mindestens 1 bit/min im Trainingsverlauf. Die in 2.5.1 vorgenommene Zuordnung zur Gruppe der Lerner bei einem ITR-Anstieg von 1 bit/min zwischen t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4 wurde von uns so gewählt, da auf diese Weise der entscheidende Parameter, ein ITR-Anstieg um 1 bit/min im Trainingsverlauf, erfüllt war. Da es wie oben erläutert keine eindeutigen Richtlinien für die Definition von erfolgreichem Lernen für unser Paradigma gibt, fällt auch ein ITR-Anstieg um 1 bit/min zwischen t2 und t3 unter das Kriterium „Anstieg der ITR um mindestens 1 bit/min im Trainingsverlauf“. Auf der Grundlage dieser Überlegungen werteten wir den statistisch signifikanten Unterschied im ITR-Anstieg zwischen t2 und t3 und t2 und dem Durchschnitt von t3 und t4 im Gruppenvergleich als Beweis dafür, dass signifikante Unterschiede

zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Verbesserung ihrer Leistung vorlagen und sie somit in zwei Gruppen eingeteilt werden konnten.

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt vermuten, dass manche Menschen die Fähigkeit, ein auditorisches BCI zu kontrollieren, besitzen oder durch ein kurzes Training erlangen können. Im Gegensatz dazu stehen diejenigen Testpersonen, bei denen kein Trainingserfolg nachgewiesen werden konnte, und die in unserer Studie der Gruppe der Nichtlerner zugeteilt wurden. Auch Weber et al. (2011) teilten Testpersonen in eine „Performer“ und eine „Non-Performer“ Gruppe ein, je nachdem, ob sie in der Lage waren, ihre Gehirnaktivität zu regulieren. In einem visuellen BCI Experiment von Guger et al. (2009) mit 100 Testpersonen konnte nach einer fünfminütigen Trainingszeit ein kleiner Prozentsatz das BCI nicht kontrollieren. Bislang gibt es keine eindeutige Erklärung für den fehlenden Erfolg bei der Kontrolle von BCIs bei manchen Personen. Es lässt sich vermuten, dass durch eine weitere Optimierung von Algorithmen, und individuelle Anpassung die Erfolgsrate verbessert werden kann. Auch gibt es die Hypothese, dass manche Menschen eines viel längeren Trainings bedürfen. In unserer Studie, in der nur drei Trainingseinheiten stattgefunden haben, konnte dies nicht ausreichend geklärt werden. In Baykara et al. (2016), in dem das gleiche Paradigma an gesunden Testpersonen in fünf Sitzungen getestet wurde, konnte für die Testperson, die nach unserer Definition in die Gruppe der Nichtlerner fällt, in den letzten beiden Sitzungen jedoch keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur zweiten Sitzung beobachtet werden. Auch in einer Studie von Klobassa et al. (2009) konnten nach bis zu elf Trainingssitzungen mit einem auditorischen BCI nur acht von zehn Testpersonen eine Präzision von über 50% erreichen. Die Problematik des sogenannten „BCI-Analphabetismus“ ist schon lange bekannt, insgesamt können ca. 20 % der potentiellen Nutzer BCIs nicht ausreichend steuern und trotz vielfacher Bemühungen konnte bisher kein „universelles BCI“ entwickelt werden (Allison & Neuper, 2010). Erst kürzlich wurde das Problem der Ineffektivität von Neurofeedback Training beleuchtet (Alkoby et al., 2018). Alkoby et al. (2018) kamen zu dem Schluss, dass eine individuelle Personalisierung der Trainingsprotokolle, sowie eine weitere systematische Erforschung der Faktoren, die Einfluss auf den Trainingserfolg haben, nötig sind, um die Trainingsergebnisse zu optimieren.

#### 4.3 Vergleichende Analyse der zerebralen Aktivität als Folge von Target-Stimuli im Vergleich zu Nichttarget-Stimuli

Im Target zu Nichttarget Kontrast konnten stärkere Aktivierungen infolge von Target-Stimuli beobachtet werden. Lokalisiert waren diese Aktivierungen in präcentralen

Regionen und im Gyrus frontalis inferior (BA44), im medialen Gyrus cinguli und in der supplementär-motorischen Rinde, im Gyrus temporalis superior (BA22) und im Gyrus supramarginalis rechts (BA20), sowie im Putamen.

Es gibt in der Literatur eine Fülle von Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, in welchen Gehirnregionen die neuronalen Ursprünge und Generatoren der elektrischen Potentialänderung liegen, die sich im EEG als P300 Welle über der Gehirnoberfläche messen lassen. In einem Review kamen Strobel et al. (2008) zu dem Schluss, dass ausgedehnte Gehirnsysteme an der Antwort auf einen Target-Stimulus beteiligt sind, welche verschiedene Stufen von stimulus-/ und aufmerksamkeitsspezifischen kognitiven Prozessen widerspiegeln. Auch Kiehl et al. (2005) gehen davon aus, dass viele Gehirnregionen in die Verarbeitung der dargebotenen Stimuli involviert sind, von denen nicht alle für das korrekte Ausführen der Aufgabe relevant sind. Trotzdem gibt es Gehirnareale, denen auf der Basis der bisherigen Forschungsergebnisse vermutlich eine bestimmte Rolle in der Generierung des Antwortsignals im Gehirn zugeordnet werden kann. Eine gängige Hypothese ist die Einteilung der P300 Welle in zwei Teilkomponenten, die P3a und die P3b Welle (siehe 1.4.3). Zusammenfassend kann man sagen, dass auf der Basis dieses Modells die P3a Komponente eher eine stimulusabhängige „bottom-up“ Aufmerksamkeitsfokussierung widerspiegelt, wohingegen die P3b Komponente eher für eine „top-down“ Bereitstellung von Aufmerksamkeit für Kontextaktualisierung im Arbeitsgedächtnis steht. Gemäß diesem Modell gibt es im Gehirn jeweils Generatoren für die beiden Komponenten, denen bestimmte Areale zugeordnet werden können. Im Folgenden werden die in unserem Experiment gefundenen Aktivierungen unter Einbeziehung relevanter Literatur in den Kontext dieses Modells der Generatorregionen des P300 EKP gestellt.

#### 4.3.1 Gyrus Temporalis superior und Gyrus supramarginalis

Aus den Forschungsergebnissen lässt sich ableiten, dass sowohl der Gyrus supramarginalis als auch der Gyrus temporalis superior, für die wir in unserer Studie beide eine signifikante Aktivierung im Target-/ zu Nichttarget-Stimulus Kontrast feststellen konnten, höchstwahrscheinlich an der Verarbeitung von auditorischen Target-Stimuli beteiligt sind. In vielen Studien konnte, wie auch bei uns, eine Aktivierung in beiden Hirnregionen festgestellt werden. Schon 1995 konnte in einer Studie mit ins Gehirn implantierten Elektroden eine Aktivierung dieser beider Bereiche detektiert werden (Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al., 1995). Das zeitlich erste Netzwerk, in dem eine Antwort auf Target-Stimuli detektiert wurde, wurde im Gyrus temporalis superior

lokalisiert und war spezifisch für auditorische Stimuli. Der Gyrus supramarginalis war Teil eines zeitlich später einzuordnenden Netzwerkes, das von Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al. (1995) als möglicher Teil der „Orienting Response“ angesehen wurde. In einem Review berichtete Linden (2005) über von der auditorischen Modalität abhängige Aktivierung im Gyrus temporalis superior sowie über starke Evidenz zur Beteiligung des Gyrus supramarginalis an der P300 Welle. In Übereinstimmung dazu konnte auch in einer Arbeit von Mangalathu-Arumana et al. (2012) Aktivierungen in diesen beiden Regionen festgestellt werden. Wie auch in unseren Ergebnissen konnte auch hier Aktivierung überwiegend in der rechten Hemisphäre festgestellt werden. Erst kürzlich zeigten Justen and Herbert (2018) in ihrer LORETA Studie mit einem auditorischen Oddball-Paradigma die Beteiligung beider Hirnregionen an der Target-Stimulus-Verarbeitung. Justen and Herbert (2018) ordneten sowohl den Gyrus temporalis superior, als auch den Gyrus supramarginalis (als Teil des Lobus Parietalis inferior) in das Ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk (VAN) ein und legten eine Involvierung des Gyrus temporalis superior in die passive Detektion auditorischer abweichender Stimuli nahe, wohingegen der Gyrus supramarginalis eher im Zusammenhang mit aufgabenbezogener Target-Stimulus Erkennung zu stehen schien.

Der Gyrus temporalis superior, in dem auch der auditorische Cortex liegt, wurde in einigen Studien spezifisch bei der Ausführung auditorischer Aufgaben aktiviert (Halgren et al., 1998; Kiehl et al., 2001; Liebenthal et al., 2003; Linden, 2005). Diesen Studien gemein ist die Tatsache, dass die Aktivierung im Gyrus temporalis superior eher der zeitlich früheren Komponente des EKPs zugeordnet wird und somit eher mit sensorischen, stimulusspezifischen Prozessen korreliert. Diese frühe Aktivierung kann im Sinne eines bottom-up Prozesses gesehen werden (Souza, Ana Cláudia de Silva et al., 2013). In einer kombinierten EEG/fMRI Analyse eines auditorischen Oddball-Paradigmas fanden Opitz et al. (1999) Aktivierungen nach Target-Stimuli im Gyrus temporalis superior beidseits. In einer Metaanalyse (Alho et al., 2014) wurde der Gyrus temporalis superior als wichtige Generatorregion des P300 Signals eingeordnet. In Bezug auf das Modell von P3a und P3b Generatoren, lässt sich insgesamt vermuten, dass der Gyrus temporalis superior eher an der Generierung der P3a Komponente beteiligt ist (Alho et al., 1998; Escera et al., 1998; Liebenthal et al., 2003).

Auch der Gyrus supramarginalis war in Studien schon häufig im Zusammenhang mit Antworten auf Target-Stimuli in Oddball-Experimenten aufgefallen (Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al., 1995; Horovitz et al., 2002; Linden, 2005; Mangalathu-Arumana et al., 2012). Auch für den Gyrus supramarginalis gibt es Hinweise dafür, dass

er an der Entstehung der P300 Welle beteiligt ist (Linden, 2005). Horowitz et al. (2002) fanden in einer kombinierten EEG/fMRI Studie eine hohe Korrelation zwischen der P300 Amplitude und der BOLD-Signaländerung im Gyrus supramarginalis. Menon et al. (1997) stellten in einer Studie fest, dass der Gyrus supramarginalis eine entscheidende Rolle in der späteren, postsensorischen Verarbeitung der Target-Stimuli spielt. Auch Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al. (1995) fand Aktivierungen im Gyrus supramarginalis in einem später aktivierten Netzwerk und vermuteten, dass die Aktivierungen in dieser Hirnregion als Teil der „Orienting Response“ angesehen werden könnten. Die P3b Welle wird als Teil verschiedener Prozesse betrachtet, die für die „Orienting Response“ verantwortlich sind (Kiehl et al., 2005) und ist eher in Zusammenhang mit Stimulusevaluation und -kategorisierung als Teil von späteren Kontextaktualisierungsprozessen im Arbeitsgedächtnis zu sehen (Donchin & Coles, 1988). In Zusammenschau stützen diese Literaturbelege die Hypothese, dass der Gyrus supramarginalis eher als Generator der P3b Welle anzusehen ist.

#### 4.3.2 Gyrus frontalis inferior

In einer fMRI Studie mit auditorischem und visuellem Odball-Paradigma konnte sowohl im Gyrus supramarginalis als auch im Frontalen Operculum unabhängig von der Stimulusart und der Aufgabe Aktivierungen gefunden werden, was darauf hindeutet, dass beide in einem Netzwerk liegen, das stimulus- und aufgabenunspezifisch an der Erkennung herausragender Stimuli beteiligt ist (Linden et al., 1999). Das linke Frontale Operculum war auch in zwei weiteren Studien mit einem nicht motorischen auditorischem Odball-Paradigma Teil eines Aktivierungsclusters (Benedict et al., 2002; Horn et al., 2003). Das Frontale Operculum liegt im Gyrus frontalis inferior, der in unserem Experiment signifikant aktiviert war. Kiehl et al. (2001) berichtete in einer kombinierten EEG/fMRI Studie über bilaterale Aktivierung im Gyrus frontalis inferior nach Target-Stimuli. In diesem Experiment war zwar eine Knopfdruck Aufgabe integriert, jedoch konnten die Aktivierungen in einer Kontrollstudie mit mentalem Zählen repliziert werden. Zudem konnte in zwei weiteren Studien mit einem auditorischen Odball-Paradigma eine Aktivierung im Gyrus frontalis inferior gefunden werden (Justen & Herbert, 2018; Mangalathu-Arumana et al., 2012). In ersterer war eine Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior zu sehen, jedoch kann nicht eindeutig festgelegt werden, ob diese Aktivierung Teil des EKP im Allgemeinen ist, oder ob sie auf einen Ansatz mit Knopfdruck zur Target-Stimulus-Auswahl zurückzuführen ist. In letzterer wurde der Gyrus frontalis inferior links aktiviert, jedoch war, wie bei Justen and Herbert (2018) auch hier ein Knopfdruck Modell

integriert, sodass kein direkter Vergleich mit unserem Versuchsmodell möglich ist. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Linden et al. (1999), Horn et al. (2003) und Benedict et al. (2002) lässt sich jedoch vermuten, dass der Gyrus frontalis inferior an der Generierung des P300 Potentials in auditorischen Odball-Paradigmen beteiligt ist. In Bezug auf die Einteilung in Generatorregionen der P3a und der P3b Komponente scheint der Gyrus frontalis inferior als Teil eines top-down Aufmerksamkeitsnetztes eher an der Generierung der P3b Komponente beteiligt zu sein (siehe 4.4.2.3.2). Nach Seydell-Greenwald et al. (2014) könnte er hierbei eine Rolle bei der Distraktorfilterung, einem übergeordneten kognitiven Prozess im Netzwerkes zur Lenkung von Aufmerksamkeit, spielen.

#### 4.3.3 Supplementär motorische Rinde und Gyrus präcentralis

In einer Studie mit zerebral implantierten Elektroden fanden Linden et al. (1999) eine Beteiligung der Supplementär motorischen Rinde, und zwar in allen Bedingungen in denen keine motorische Aufgabe involviert war. Dies deutet darauf hin, dass hier auch unabhängig von motorischen Aufgaben eine Aktivierung erfolgt. Strobel et al. (2008) beschrieben in einer auditorischen, kombinierten EEG/fMRI Studie ebenso eine Aktivierung der Supplementär motorischen Rinde im Zusammenhang mit der Verarbeitung auditorischer Target-Stimuli und deuteten die Aktivierung im Sinne eines Antwortvorbereitungsprozesses. Seydell-Greenwald et al. (2014) beobachteten eine Beteiligung von Supplementär motorischen Arealen an Aufmerksamkeitsprozessen, assoziiert mit der auditorischen Modalität. In einer weiteren Studie ohne Involvierung einer motorischen Aufgabe wurden in Supplementär motorischen Arealen Aktivierungen als Antwort auf „Neuartige (Novelty) Stimuli“ gefunden (Dien et al., 2003). Die Autoren führen dies auf eine mögliche Beteiligung der Supplementären motorischen Rinde am Prozess der Antwortauswahl zurück. Auch Horn et al. (2003) fanden signifikante Aktivierungen in einem auditorischen Odball-Experiment ohne motorische Beteiligung in der Supplementär motorischen Rinde. In einem Review zu den Funktionen der Supplementär motorischen Rinde (Nachev et al., 2008) wurde anhand einer Reihe von Studien dargelegt, dass diese Region neben motorischen Funktionen auch an einer Vielzahl weiterer Prozesse beteiligt ist, unter anderem an höheren kognitiven Prozessen und sequenziellem Lernen. Diese Annahme wird auch von einem Review von Cona and Semenza (2017) gestützt, in dem der Supplementär motorischen Rinde eine komplexere, domänenübergreifende Rolle zugeschrieben wird. Konkret sind sie der Ansicht, dass sie in unterschiedlichen

Domänen, wie Aktionsverarbeitung, zeitlicher Verarbeitung und räumlicher Verarbeitung sowie Arbeitsgedächtnis, für den Vorgang der Sequenzverarbeitung mitverantwortlich ist.

Es war ein wenig überraschend, eine Aktivierung des Gyrus präcentralis, und somit des Primären Motorcortex zu finden, obwohl keine motorische Aufgabe in das Paradigma integriert war. Es gibt verschiedene mögliche Deutungen dieses Effektes. Eine erstmals in Halgren et al. (1998) aufgestellte, und in Kiehl et al. (2001) diskutierte Hypothese könnte eine Erklärung bieten. Hier wurde argumentiert, dass das Gehirn möglicherweise die Strategie verfolge, alle potentiell nützlichen Gehirnareale in einen Prozess zu involvieren. Dies geschehe auch, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass sie für die direkten Aufgabenausführung hilfreich sind, sehr gering sei. Hintergrund könnten evolutionsbedingte Vorteile sein, da bei dieser Strategie durch eine schnelle und ausgebreitete Aktivierung die nötige neuronale Antwort besser koordiniert werden könne, wodurch Überlebensvorteile entstehen könnten. Mit seiner Theorie eines ausgedehnten Netzwerks an Aktivierungen, das an der Verarbeitung der P300 Welle beteiligt ist, stimmte Strobel et al. (2008) in gewissem Maße mit dieser Theorie überein. Auf unsere Studie bezogen, könnte man nun argumentieren, dass Neurone des Gyrus präcentralis als Teil eines größeren Netzwerkes mitaktiviert werden, um bei der Notwendigkeit einer Bewegung schneller reagieren zu können. Alternativ könnte die Aktivierung bedeuten, dass möglicherweise während der Messungen unbewusst Motorplanung oder subtile Bewegungen ausgeführt wurden, die nicht mit der Aufgabe an sich in Verbindung standen. Es gibt jedoch auch die Hinweise, dass der Primäre Motorkortex in kognitive Verarbeitung involviert ist, die nicht direkt in Zusammenhang mit motorischen Funktionen steht. Kukleta et al. (2016) fanden in einer Studie mit einem visuellen Odball-Paradigma und implantierten Elektroden bei einer erkrankten Testperson evozierte Potentiale auf Nicht-target-Stimuli in verschiedenen Loci des primären Motorkortex, obwohl keine motorische Antwort gefordert war. Potes et al. (2014) fanden eine Beteiligung an der Verarbeitung komplexer auditorischer Stimuli im prämotorischen Kortex, der teilweise mit Arealen des Gyrus Precentralis überlappt und funktionell eng mit dem Primären Motorkortex verbunden ist. Weiterhin ließ sich bei Horn et al. (2003) eine Aktivierung in Präcentralen Regionen darstellen, obwohl ein auditorisches Odball-Paradigma ohne motorische Aufgabe verwendet wurde.

#### 4.3.4 Putamen und mittlerer Gyrus cinguli

Opitz et al. (1999) fanden in einer kombinierten EEG/fMRI Studie mit auditorischem Od-ball-Paradigma während der Target-Stimulus-Erfassung Aktivierungen im Neostriatum. Abgesehen davon, gibt es bisher wenig Evidenz zur Beteiligung des Putamens sowie des mittleren Gyrus Cinguli am auditorischen EKP. Jedoch konnte in einer Studie zu auditorischer räumlicher Aufmerksamkeit (Wu et al., 2007) eine Aktivierung beider Regionen gefunden werden. Das Putamen war auch in weiteren Studien mit auditorischen Stimuli aktiviert. In einer Studie von Leaver et al. (2009) schien es vor allem eine Rolle in frühen Stadien des Sequenzlernens zu spielen, in Seydell-Greenwald et al. (2014) war eher ein Zusammenhang mit selektiver Aufmerksamkeit zu sehen. Insgesamt stehen die Ergebnisse im Einklang mit unserem Experiment, bei dem einerseits auditorische Stimuli räumlich dargeboten wurden, und andererseits gleichzeitig auch Aufmerksamkeits- und Lernprozesse eine Rolle spielten, sodass wir davon ausgehen, dass die Rolle des Putamens und auch des mittleren Gyrus Cinguli eher in höhergeordneten kognitiven Aufgaben zu finden ist.

#### 4.3.5 Zusammenfassung

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien deutet darauf hin, dass die aktivierten Areale des motorischen Systems (Gyrus Precentralis und Supplementär motorische Rinde) als Teil eines größeren Netzwerkes am Arbeitsgedächtnis oder höheren kognitiven Prozessen beteiligt sind, die jedoch nicht direkt mit motorischer Aktivität in Zusammenhang stehen. Diese Theorie wurde schon in einer Studie von Fiez et al. (1996) erwähnt. Auf der Basis der eigenen Ergebnisse und im Vergleich mit den Ergebnissen früherer Studien zum Arbeitsgedächtnis postulierten Fiez et al., dass motorische Areale in Prozessen des Arbeitsgedächtnisses mitwirken. Wir gehen in Bezug auf unsere Ergebnisse davon aus, dass die Aktivierungen in diesen Arealen dementsprechend eher aufgabenspezifisch sind und nicht als spezifische Generatorregionen des auditorischen EKP eingeordnet werden können.

Es lässt sich anhand der Fülle von Studien mit ähnlichen Ergebnissen vermuten, dass Aktivierungen im Gyrus temporalis superior, im Gyrus supramarginalis und im Gyrus frontalis inferior an der Generierung der P300 Welle beteiligt sind. Der Gyrus temporalis superior scheint eher eine Generatorregion der P3a Komponente zu sein, wohingegen der Gyrus supramarginalis und der Gyrus frontalis inferior eher Generatoren der P3b Komponente sind.

#### 4.4 Veränderung der zerebralen Antwort auf Target-Stimuli infolge von Training

Um die Effekte von Training auf die Aktivierung im Gehirn zu eruieren, wurden mit dem Target-/ zu Nichttarget-Stimulus Kontrast Second-level Kontraste im prä-post Vergleich zwischen t1 und t5 gebildet. Interessanterweise konnten wir hauptsächlich Aktivierungsabnahmen von t1 nach t5 feststellen.

##### 4.4.1 Rückblick auf Studien zum Thema auditorisches Training

Zu Interpretation dieses Befundes werfen wir zunächst einmal einen Blick auf in der Vergangenheit durchgeführte Experimente und Theorien zum Thema auditorisches Training und Lernen.

Recanzone et al. (1993) fand in Experimenten mit Primaten nach einem auditorischen Training zur Frequenzdiskriminierung eine Vergrößerung der aktivierten Areale im auditorischen Kortex, die die Frequenz repräsentieren, bei gleichzeitig verbesserter Leistung. Somit lieferte er einen Beleg für den Einfluss von Training auf die Plastizität des Gehirns. In einem Review zeigte Tremblay (2007) die physiologische Plastizität des menschlichen zentral auditorischen Systems durch Training anhand elektrophysiologischer Korrelate auf. In einer Studie von Elmer et al. (2011) mit einer nicht verbalen auditorischen Diskriminierungsaufgabe zum Einfluss von Sprachtraining, wurde eine anterior-posterior Verschiebung in der Regulierung von top-down Aufmerksamkeit beobachtet. Exakter ausgedrückt sah man eine geringere Aktivierung in frontalen Arealen zugunsten einer vermehrten Aktivierung in inferioren parietalen Arealen. Die Autoren sind der Ansicht, dass diese Verschiebung vorteilhaft ist, weil sie zu einer verminderten kognitiven Belastung des Gehirns in frontalen Netzwerken führt, da Diskriminierungs- und Kategorisierungsaufgaben von parietalen Regionen übernommen werden. Zusammengefasst stellten Elmer et al. also einen Einfluss von Training auf Prozesse der top-down Aufmerksamkeit fest. Im Gegensatz dazu wurde bei einem Experiment von Souza, Ana Cláudia de Silva et al. (2013) während des Trainings eine stärkere Aktivierung in temporalen und superioren frontalen Arealen gefunden. Die frontale Aktivierung wurde als selektive Aufmerksamkeit interpretiert, die temporale Aktivierung mit bottom-up Prozessen in Verbindung gebracht.

Ohl and Scheich (2005) gingen in einem Review auf bis dato in Experimenten beobachtete, durch Lernprozesse induzierte Veränderungen im menschlichen auditorischen Kortex ein. Sie kamen zu dem Schluss, dass abhängig von der Schwierigkeit der Aufgabe sowohl eine verstärkte Aktivierung als auch eine verminderte Aktivierung durch

das Training provoziert werden kann. Interessanterweise konnte in mehreren Studien zu auditorischem Training ein Aktivierungsabfall beobachtet werden. Einen Hinweis für eine Verminderung der Aktivierung im auditorischen Kortex liefert eine Studie von Jäncke et al. (2001), in der ein auditorisches Odball-Paradigma vor und nach Training mittels fMRI Messungen analysiert wurde. Weiterhin wurden in einer Studie zum Einfluss von Training des Arbeitsgedächtnisses auf das frontoparietale Netzwerk Deaktivierungen gezeigt (Schneiders et al., 2012). Diese fanden sich im rechten Gyrus frontalis inferior nur für die auditorische Modalität als mögliches Korrelat einer besseren Effizienz des auditorischen Arbeitsgedächtnisprozesses. Modalitätsunabhängig zeigten sich Deaktivierungen im rechten Lobus parietalis inferior und im rechten mittleren Gyrus frontalis, hier möglicherweise als Hinweis auf eine bessere Effizienz kontinuierlicher Aktualisierungsprozesse des Arbeitsgedächtnisses. Nun stellt sich die Frage, was die physiologischen Korrelate der verminderten Aktivierungen darstellen könnten. Ohl and Scheich (2005) argumentierten, dass dieser Effekt durch eine Suppression irrelevanter und eine Rekrutierung spezialisierter Neurone erklärt werden könnte.

#### 4.4.2 Analyse in einem Zeitfenster von 10 – 16 s

Wir führten zur genaueren Untersuchung der Aktivierungsabnahmen eine Analyse der hämodynamischen Antwort über die Zeit durch. Hier entdeckten wir jedoch, entgegen der Annahme von Ohl and Scheich (2005), dass in Wirklichkeit keine Abnahme der Aktivierung stattgefunden hatte, sondern durch das Training ein stärkerer Rebound Effekt induziert worden war, der eine negative Antwort vortäuschte. In unserem Versuchsaufbau nutzten wir ein Paradigma mit schneller Stimulus-Präsentation, sodass die BOLD Antwort nicht nach jedem Stimulus zur Null Linie zurückkehren konnte. Wir vermuten daher, dass in Arealen, bei denen initial eine Aktivitätsabnahme zu sehen war, aber in den Zeitverläufen ein stärkerer Rebound Effekt beobachtet werden konnte (siehe Abbildung 5) in Wirklichkeit stärkere Oszillationen der hämodynamischen Antwort für den entstandenen Effekt verantwortlich waren. Diese könnten auf einer fokussierteren Aufmerksamkeit nach Target-Stimuli am Ende des Trainings beruhen.

Wir sahen uns daraufhin den genauen Zeitverlauf in einem Zeitfenster von 10 – 16 s nach Stimulus-Beginn genauer an, um Regionen mit stärkerem Rebound Effekt besser differenzieren zu können.

#### 4.4.2.1 Rebound Effekt in Generatorregionen des P300 Potentials

In dieser Analyse ließ sich unter Verwendung des oben erklärten Ansatzes eines stärkeren Rebound Effektes, eine stärkere Aktivierung im Sinne von stärkeren Oszillationen im Gyrus temporalis superior und im Gyrus supramarginalis erkennen (siehe Abbildung 14). Interessanterweise sind beides Regionen, die mit großer Wahrscheinlichkeit als Generatorregionen des P300 Potentials angesehen werden können (Alho et al., 2014; Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois et al., 1995; Linden, 2005; Mangalathu-Arumana et al., 2012; Menon et al., 1997; Opitz et al., 1999). Elmer et al. (2011) beobachteten nach auditorischem Training eine Aktivitätszunahme in inferioren parietalen Regionen, wie auch bei uns, wo ebenso eine Aktivitätszunahme in inferioren parietalen Regionen, genauer im Gyrus supramarginalis, zu finden war. In einer auditorischen Studie zu Tonhöhengedächtnistraining (Gaab et al., 2006) konnten verstärkte Aktivierungen nach Training im Gyrus supramarginalis und im Gyrus temporalis superior gezeigt werden. Wir schließen daraus, dass das Training zu einer besseren Erkennung von Target-Stimuli in Generatorregionen der P300 Welle geführt hat. Das Korrelat davon sehen wir in einer erhöhten neuronalen Aktivität nach dem Training.

#### 4.4.2.2 Rebound Effekt im medialen Gyrus cinguli

Die einzige Region, in der eine Aktivierungszunahme im Sinne eines stärkeren Rebound Effektes nach Training gefunden werden konnte, die nicht als Generatorregion des P300 EKP angesehen wird, ist der mediale Gyrus cinguli. Die anderen Regionen, die in der Analyse der Unterschiede zwischen Target-/ und Nichttarget-Stimuli aufgefallen waren (Putamen, Supplementär-motorische Rinde, Gyrus präcentralis) zeigten in dieser Analyse keine signifikante Aktivierungsänderung. Die Aktivierung könnte ein Hinweis dafür sein, dass sich durch das Training die Fähigkeit der Testpersonen, audiotische räumliche Aufmerksamkeit Target-Stimuli zuzuordnen, verbessert hat (Wu et al., 2007).

#### 4.4.2.3 Deaktivierung in frontalen Arealen

Zwei weitere Regionen, die im  $t1 > t5$  Kontrast auffielen, waren im medialen Gyrus superior und im Gyrus frontalis inferior, beide im Lobus frontalis. In diesen beiden Arealen war jedoch tatsächlich eine Abnahme der Aktivität nach dem Training zu sehen (siehe Abbildung 14).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Studie von Schneiders et al. (2012) zum Einfluss des Trainings des Arbeitsgedächtnisses, in der wie bei uns Deaktivierungen nach Training im Gyrus frontalis inferior und im medialen Gyrus superior gefunden wurden. Auch Elmer et al. (2011) fanden ähnliche Ergebnisse wie in unserem Experiment. Sie berichten über eine anterior-posterior Verschiebung nach auditorischem Training, die sich in einer Aktivitätsabnahme in frontalen Regionen und eine Zunahme in inferioren parietalen Regionen zeigt. Diese Aktivitätsverschiebung spiegelte sich auch in unseren Ergebnissen wider. Eine weitere Studie mit auditorischem Training (Gaab et al., 2006) zeigte nach dem Training eine Deaktivierung in frontalen Arealen und eine verstärkte Aktivierung in parieto-temporalen Bereichen, vergleichbar mit unserem Ergebnis.

#### 4.4.2.3.1 Deaktivierung im medialen Gyrus superior

In den drei oben genannten Studien (Elmer et al., 2011; Gaab et al., 2006; Schneiders et al., 2012) wurden frontalen Regionen eine Beteiligung am höheren kognitiven Prozessen wie dem Arbeitsgedächtnis und der top-down Aufmerksamkeit zugeordnet. Diese oder eine ähnliche Rolle lässt sich in multiplen Studien wiederfinden, in denen ein frontoparietales Netzwerk für höhere kognitive Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis oder von top-down Aufmerksamkeit postuliert wird. In einer Metaanalyse von Wager and Smith (2003) wurden exekutive Prozesse (besonders kontinuierliches Updating und zeitliches Ordnungsgedächtnis) in frontoparietalen Netzwerken gefunden, dabei unter anderem im Sulcus frontalis superior und im dorsolateralen präfrontalen Kortex, die beide im medialen Gyrus superior liegen. Auch Dehaene et al. (1998) und Fiez et al. (1996) sahen den dorsolateralen präfrontalen Kortex als ein am Arbeitsgedächtnis beteiligtes Gehirnareal. Baudena et al. (1995) konnten in Experimenten mit intrazerebralen Elektroden P300 assoziierte Aktivität im medialen Gyrus frontalis feststellen. Sie interpretierten diese Aktivität am ehesten im Sinne eines primären Gedächtnisspeichers für kontextuale Informationen, um die Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli zu lenken. In einer kombinierten EEG/fMRI Studie ließ sich auch eine Antwort im dorsolateralen präfrontalen Kortex abbilden, die nach Interpretation der Autoren Teil der von Halgren et al. (1998) postulierten „Orienting response“ zur Lenkung der Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli ist (Kiehl et al., 2001). In einem Review zur räumlichen Ausbreitung des Arbeitsgedächtnisses kam Rämä (2008) zu dem Schluss, dass dorsale präfrontale Regionen, im speziellen der Sulcus frontalis superior, in Aufgaben mit räumlicher auditorischer Diskriminierung eine stärkere Aktivierung aufweisen. Auch in einer Studie mit Patienten mit Läsionen im medialen Gyrus superioris wurde die Beteiligung dieser Region am

Arbeitsgedächtnis und insbesondere an der räumlichen Diskriminierung deutlich (Du Boisgueheneuc et al., 2006). Diese Erkenntnis ist besonders interessant für unsere Studie, da auch wir die auditorischen Stimuli räumlich diskriminiert dargeboten haben. Die verminderte Aktivität in medialen Gyrus superior (der im Gebiet des Sulcus frontalis superior lokalisiert werden kann) deutet in diesem Zusammenhang auf eine effizientere Diskriminierung der Stimuli nach dem Training hin.

Aus der vielfältigen Literatur lässt sich in der Summe folgern, dass die reduzierte Aktivität nach Training im medialen Gyrus frontalis wahrscheinlich durch eine Optimierung aufgabenspezifischer kognitiver Prozesse zu begründen ist. Die Optimierung führt zur Verbesserung der Effizienz einer bestimmten Kombination kognitiver Prozesse, wie der selektiven Aufmerksamkeitslenkung, Stimulus-Antwort Mustern zur Entscheidungsfindung sowie der Aktualisierung des Arbeitsgedächtnisses.

Dies ist vorteilhaft, da so die kognitive Beanspruchung in frontalen Netzwerken gesenkt werden kann (Elmer et al., 2011). Auf unsere Studie bezogen, schließen wir, dass durch das Training höhere kognitive Komponenten der Aufgabe wie Erinnern des Target-Stimulus, Aufmerksamkeitslenkung auf den Target-Stimulus, Unterscheidung der räumlich verteilten Stimuli oder Ignorieren des Nichttarget-Stimulus weniger anspruchsvoll werden.

#### 4.4.2.3.2 Deaktivierung im Gyrus frontalis inferior

Die Interpretation der Deaktivierung im Gyrus frontalis inferior erscheint auf den ersten Blick etwas komplizierter. Studien mit ähnlichem Versuchsaufbau wie dem Unsen lassen vermuten, dass der Gyrus frontalis inferior ein Generator des auditorischen P300 EKP ist (siehe Abschnitt 4.3.2). Man könnte also vermuten, dass, wie im Gyrus temporalis superior und im Gyrus supramarginalis eine Aktivitätszunahme mit dem Training gefunden werden sollte. Jedoch zeigte sich in unserem Experiment in der genauen Analyse über die Zeit eine Aktivitätsabnahme nach dem Training. Eine mögliche Erklärung liefert eine Studie von Schneiders et al. (2012), in der über Deaktivierungen nach auditorischem Training im rechten Gyrus frontalis inferior berichtet wurde. Schneiders et al. vermuteten, dass die Deaktivierung für eine Verbesserung der Effizienz des auditorischen Arbeitsgedächtnisses stehe. Sie ordneten dem Gyrus frontalis inferior eine Rolle im Arbeitsgedächtnis zu, als Teil des in vielen Studien postulierten frontoparietalen Netzwerkes (Elmer et al., 2011; Wager & Smith, 2003). Diese Vermutung wird auch durch ein Studie von Kiehl et al. (2005) gestützt, in der unter anderem bilateral im Gyrus frontalis inferior mehr Aktivierung für Target- als für Novel-Stimuli beobachtet wurde. Unter

der Vermutung, dass von Novel-Stimuli eher Areale, die verantwortlich für bottom-up Aufmerksamkeit sind und von Target-Stimuli eher Netzwerke für top-down Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisbildung aktiviert werden, lässt sich vermuten, dass inferiore frontale Areale eher Teil eines übergeordneten top-down Aufmerksamkeitsnetzwerkes sind. Wir nehmen also an, dass im Gyrus frontalis inferior, ähnlich dem medialen Gyrus superior, eine Verbesserung der Effizienz übergeordneter kognitiver Prozesse stattfindet, die zu einer Verminderung der Aktivierung führt.

#### 4.4.2.4 Aktivierungsschwerpunkt in der rechten Hemisphäre

Insgesamt konnten die Deaktivierungen mit stärkerem Rebound Effekt in unserem Experiment rechtsbetont beobachtet werden. Analog findet sich auch in einer Studie mit auditorischem Training bei Schneiders et al. (2012) eine Betonung der rechten Hemisphäre. Auf der Basis einer breiteren Analyse war in einem Review zu den neurologischen Korrelaten von Aufmerksamkeit von Coull (1998) eine Lateralisierung der Aktivierung in frontalen und parietalen Arealen nach rechts zu erkennen. Corbetta and Shulman (2002) berichteten über ein rechtsbetontes temporo-parietales und inferiores frontales System, das in Verbindung mit der Entdeckung von Target-Stimuli steht. Es wurde zwar kein Training durchgeführt, jedoch lässt die Lateralisation nach rechts darauf schließen, dass insgesamt eher rechtshemisphärische Bereiche aktiviert waren, sodass auch nach Training eher eine Änderung in diesem Bereich zu sehen wäre. In gleichem Sinne lassen sich die Ergebnisse von Horowitz et al. (2002) interpretieren, der in einer Odball-Aufgabe Aktivierung nur im rechten medialen Gyrus superior beschrieb. Wir folgern aus diesen Ergebnissen, dass es neben unserem Experiment noch weitere Hinweise dafür gibt, dass auditorisches Odball-Training eher mit Veränderung in der rechten Hemisphäre einhergeht. Aufgrund der geringen Anzahl an Belegen für Training mit auditorischen Odball-Paradigmen muss diese Beobachtung jedoch noch in weiteren aussagekräftigen Studien erforscht werden.

#### 4.5 Korrelate eines besseren Lerneffektes

In einer exploratorischen vergleichenden Analyse zwischen Lernern und Nichtlernern zeigte sich eine Aktivierung des Gyrus temporalis superior, des postcentralen Kortex des Sulcus calcarinus und des Gyrus lingualis im Lobus okzipitalis.

#### 4.5.1 Aktivierung im auditorischen Kortex

In einer Studie von Jäncke et al. (2001) wurde eine Verminderung des BOLD Signals im auditorischen Cortex nach auditorischem Odball-Training gefunden. Auch hier war die Gruppe in „Lerner“ (T+) und „Nichtlerner“ (T-) eingeteilt worden. Die Verminderung zeigte sich nur in der T+ Gruppe. In einer Studie von Gaab et al. (2006) mit auditorischem Training wurden die Testpersonen in „Strong Learners“ und „Weak Learners“ eingeteilt. Bei beiden wurde eine stärkere Aktivierung im Auditorischen Kortex nach dem Training festgestellt, sodass in diesem Bereich keine signifikanten Unterschiede zu finden waren, jedoch war vor allem im linken posterioren Gyrus temporalis superior ein stärkerer Trend in der Gruppe der „Strong Learners“ zu sehen. Unabhängig davon, ob eine Aktivierung oder eine Deaktivierung stattgefunden hat, deuten beide Ergebnisse auf eine neuronale Plastizität des auditorischen Kortex bei verbesserter Leistung hin. In unserem Experiment lässt sich vermuten, dass dies in der Auswertung der elektrophysiologischen Daten in der Gruppe der Lerner zu einer eindeutigeren P300 Welle geführt haben könnte, da der auditorische Kortex als Generatorregion des P300 EKP angesehen wird (siehe Abschnitt 4.3.1). In der Folge könnte das Training das Erkennen einer richtigen Target-Stimulus Auswahl in der Onlineanalyse erleichtert haben. Dies wiederum könnte unter anderem die bessere Leistung der Lerner während des Trainings erklären.

#### 4.5.2 Aktivierung im visuellen Kortex

Etwas überraschend war die Aktivierung des Sulcus calcarinus und des Gyrus lingualis im Lobus okzipitalis. Diese beiden Areale sind im Gyrus okzipitalis gelegen, der hauptsächlich für die Verarbeitung von visuellen Informationen verantwortlich ist. In unserem Experiment gab es jedoch während des fMRI Experiments keine visuelle Stimulation. Es gibt verschiedene mögliche Erklärungen für diese Aktivierungen.

Ein Erklärungsansatz ist das Auftreten visueller Bilder während der auditorischen Aufgabe. In einer Studie zu akustischer und visueller Vorstellung (Goldenberg et al., 1991) zeigte sich eine Aktivierung inferiorer okzipitaler Regionen in beiden Bedingungen. In einem Fragebogen wurde mehrheitlich angegeben, dass in der auditorischen Bedingung neben auditorischer Vorstellung auch visuelle Vorstellung aufgetreten wäre. Visuelle Vorstellung hat eine Tendenz auch spontan aufzutreten, obwohl es nicht in der Aufgabe gefordert wird (Goldenberg et al., 1991). In unserem Experiment sollten sich die Testpersonen auf bestimmte, vorher über Kopfhörer angesagte Tierlaute konzentrieren (z.B. „Jetzt der Frosch. [Tierlaut des Frosches]“). Möglicherweise wurde in der Gruppe

der Lerner nach dem Training vermehrt ein mentales visuelles Bild des jeweiligen Tieres projiziert, das ausgewählt werden sollte, was dann zur Aktivierung in okzipitalen Regionen geführt hat. Dies wurde leider nicht explizit gefragt, da es nicht Teil der Aufgabe war, sodass wir keine Probandeninformation dazu besitzen. Um der Frage nachzugehen, müssten erneut Experimente mit Integration dieses Aspektes in unser Paradigma durchgeführt werden.

Ein weiter Erklärungsansatz wäre eine Aktivierung okzipitaler Areale bei auditorischer Aufmerksamkeit. In der Vergangenheit konnten Aktivierungen im Gyrus lingualis bei auditorischen Aufgaben ohne visuellen Input gefunden werden (Mangalathu-Arumana et al., 2012; Wu et al., 2007). In einer Studie von Cate et al. (2009) konnte gezeigt werden, dass in auditorischen Experimenten, in denen nicht nur passives Zuhören, sondern auch das Lenken der Aufmerksamkeit auf bestimmte Töne gefordert war, Regionen des visuellen Kortex aktiviert wurden. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte sein, dass Verbindungen zwischen auditorischem und visuellem Kortex bestehen. Diese könnten dazu dienen den visuellen Kortex auf die Verarbeitung von Objekten vorzubereiten, die in zeitlicher Nähe auftauchen und mit unsichtbaren Geräuschquellen assoziiert sind (in unserem Experiment Kopfhörer), sobald die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt wird (Cate et al., 2009). Bezogen auf unsere Studie wären diese okzipitalen Areale folglich bei effizienterer Aufmerksamkeitslenkung stärker aktiviert, was erklären könnte warum bei Lernern nach dem Training eine Aktivierung gefunden werden kann.

Schließlich könnte der Kontrast, im Gegensatz zur Aktivierung in den ersten beiden Theorien, auch eine Inhibierung darstellen. Dieser Effekt ließe sich über eine gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen Modalitäten bei der Detektion von Target-Stimuli erklären. Primäre sensorische Areale, die für die Target-Stimulus-Erkennung in einer bestimmten Modalität verantwortlich sind (in unserem Fall der primäre visuelle Kortex) werden demnach inhibiert, wenn die Aufmerksamkeit auf eine andere sensorische Modalität gelenkt wird (in unserem Fall der primäre auditorische Kortex) (Seydell-Greenwald et al., 2014). Da diese Beeinflussung in unserem Paradigma nicht vorgesehen war wäre die Inhibierung eher als Rauschen anzusehen.

#### 4.5.3 Postzentrale Areale

Für die Aktivierung von postzentralen Arealen in auditorischen Oddball-Paradigmen ohne motorische Komponente oder auch in rein auditorischen Experimenten konnten keine ausreichenden Nachweise gefunden werden. Man könnte vermuten, dass auch diese Bereiche ein Teil ausgedehnter Aufmerksamkeitsnetzwerke zur Entdeckung

von Target-Stimuli sind, wie in Kiehl et al. (2005), Kiehl et al. (2001) und Halgren et al. (1998) postuliert. Auch die von Mesulam (1990; 1994) aufgestellte Theorie einer Einbindung fast des kompletten Kortexes in die Modulation von Aufmerksamkeit, stützt diese Annahme.

Sieht man den Kontrast als Inhibierung an, könnte man, wie in 4.5.2 dargestellt, von einer modalitätenübergreifenden Inaktivierung primärer sensorischer Areale bei der Fokussierung der Aufmerksamkeit auf eine andere Modalität ausgehen (Seydell-Greenwald et al., 2014). In diesem Sinne würden postzentrale Areale, die Teil des primären somatosensorischen Kortex sind, bei selektiver auditorischer Aufmerksamkeit inhibiert, analog zur Inhibierung im primären visuellen Kortex.

#### 4.6 Anwendbarkeit von BCIs im CLIS

Es soll nun ein sehr aktueller Fall aufgegriffen werden, der für diese Dissertationsarbeit von Relevanz ist, da Bezug auf Kommunikation im CLIS genommen wird. Patienten mit diesem Krankheitsbild, werden hoffentlich in der Zukunft von der Forschung mit auditorischen BCIs profitieren können. Es wurde bisher eine Vielzahl von BCI Systemen an gesunden Testpersonen erprobt. Auch bei Patienten mit Erkrankungen des Motor-systems oder nach Hirnstammsinsult gibt es einige Studien zur Anwendbarkeit von BCI gestützter Kommunikation (Birbaumer & Cohen, 2007; Halder, Käthner et al., 2016; Kübler et al., 2001; Kübler & Birbaumer, 2008). Jedoch konnte bis vor Kurzem keine Kommunikation mit Patienten im CLIS hergestellt werden (Kübler & Birbaumer, 2008). Im Jahr 2017 erschien eine Studie von Chaudhary et al., in der in einem kombinierten EEG/fNIRS BCI mit binärer Antwortauswahl Kontakt mit Patienten im CLIS aufgenommen wurde. Jedoch wurde die Validität des Nachweises in Frage gestellt, denn die Ergebnisse waren in einer unabhängigen Auswertung nicht replizierbar (Spüler, 2019). Es stellt sich nun die Frage, ob tatsächlich Kontakt aufgenommen worden war, beziehungsweise, wie es zu diesen widersprüchlichen Ergebnissen kommen konnte. Scherer (2019) nahm in einem Kommentar zu dieser Problematik Stellung. Er argumentiert, dass das Fehlen von Informationen der Grund für signifikant andere Ergebnisse in Spülers Auswertung war, vor allem das Fehlen von Auswahlkriterien für Hyperparameter, die das Verhalten von Lernalgorithmen definieren. Er sieht den Grund für unvollständige Informationen in der Komplexität der Modelle, die dazu führt, dass Ergebnisse nicht schlüssig dargestellt werden. Er weist zudem auf die Gefahr einer sehr optimistischen Interpretation neuer Erkenntnisse hin, die in Bestätigungs-Bias und kontraintuitiver Natur der

Wahrscheinlichkeit begründet sein könnte (Scherer, 2019). Die Problematik der Komplexität der verwendeten Algorithmen wird in einer Antwort auf den Artikel von Spüler (2019) deutlich, in dem auf methodische Differenzen in der Auswertung Bezug genommen wird (Chaudhary et al., 2019). Der hier dargestellte Fall führt uns zu der Einsicht, dass es in der BCI Forschung nicht immer eindeutig über richtig oder falsch entschieden werden kann. Es ist unerlässlich, für neue Thesen weitere Beweise zu finden und sie in größer angelegten Studien und Metaanalysen zu bestätigen. Jede Studie kann als ein Schritt auf dem Weg zur Kommunikation mit Patienten im CLIS gesehen werden. In diesem Sinne hoffen auch wir mit unserer Studie einen Beitrag zum besseren Verständnis neuronaler Zusammenhänge zu leisten, die in der Zukunft als Basis für die Anwendung von BCI-Technologie auch bei Patienten im CLIS dienen könnten.

## 4.7 Limitationen

### 4.7.1 Stichprobengröße

In unserer Studie wurde eine relativ kleine Stichprobe von zehn Testpersonen untersucht. Eine so kleine Anzahl reduziert die Aussagekraft der Ergebnisse. Mit einer größeren Stichprobe hätten wir vor allem den Effekt von Leistung besser untersuchen können, der nur in einem exploratorischen Ansatz untersucht wurde. Leider hätte die Rekrutierung einer entscheidend größeren Anzahl an Testpersonen unsere Finanzierungsmöglichkeiten überschritten. Jedoch ist letztendlich aufgrund der kleinen Stichprobengröße die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse limitiert.

### 4.7.2 Dauer des Trainings

Die relativ kurze Dauer des Trainings ist eine weitere Schwachstelle unserer Studie. Eine Longitudinalstudie wäre ein besserer Ansatz gewesen, um eindeutig Sättigungseffekte des Trainings nachzuweisen und die Trainingskurve im Verlauf darzustellen. Auch die Anzahl der nötigen Trainingseinheiten, um möglicherweise eine weitere Verbesserung der Leistung zu erzielen konnten wir durch unseren Versuchsaufbau nicht feststellen. Wir führten je Testperson nur drei Trainingseinheiten durch. Als Grundlage für diese Entscheidung diente eine Studie von Baykara et al. (2016) mit dem gleichen Versuchsaufbau, in der bei fünf Trainingseinheiten nach dem zweiten Training ein Leistungsabfall und im weiteren Verlauf ein Einpendeln auf diesem Niveau zu sehen war. So konnten wir zumindest vermuten, dass im weiteren Verlauf keine weitere signifikante Leistungsverbesserung eintreten würde.

#### 4.7.3 Herabsetzen der Stimulus-Wiederholungen

Wir stellten in jeder Trainingssitzung von neuem die Anzahl der Stimulus-Wiederholungen ein. Sie wurde auf die Anzahl der Stimulus-Wiederholungen, bei der in der Kalibrierung 70 % Genauigkeit erzielt wurde, plus drei eingestellt, um Sättigungseffekte zu vermeiden, wie sie schon häufiger in früheren Studien aufgetreten sind. Dieses Schema war schon in mehreren unserer Studien getestet worden (Baykara et al., 2016; Halder, Käthner et al., 2016; Halder, Takano et al., 2016). Es könnte sein, dass bei den Teilnehmern dadurch aufgrund der fehlenden Verbesserung die Motivation gesunken ist, und so die Leistung beeinflusst wurde. Wir hätten, um diesen Effekt möglichst gering zu halten die Schwelle ändern können und bei 80 % oder bei 90 % ansetzen können. Jedoch hatten wir auch bei unserer Methode einen Teilnehmer, bei dem möglicherweise Sättigungseffekte die Verbesserung in der dritten Trainingseinheit gemindert haben.

#### 4.7.4 Korrelation von EEG/fMRI

Insgesamt ist eine Zuordnung von in bildgebenden Verfahren bestimmten Hirnregionen zu bestimmten Aufgaben oder elektrophysiologischen Korrelaten nicht immer eindeutig. Vor allem auch eine Zuordnung von Generator Regionen zu den beiden Subkomponenten ist letztendlich willkürlich, da sich die Gehirnregionen, von denen vermutet wird, dass sie für bestimmte Komponenten der P300 Welle verantwortlich sind, teilweise überschneiden (Linden, 2005). Zudem kann die Einteilung in eine der beiden Gruppen auf der Basis von fMRI Messungen nicht immer ganz klar vorgenommen werden. Dies beruht unter anderem auf der Tatsache, dass im EEG andere physiologische Korrelate im Gehirn gemessen werden als im fMRI und man in der Folge die gefundenen Aktivierungen im fMRT nicht eindeutig einer bestimmten Komponente der P300 Welle im EEG zuordnen kann. Zudem ist es möglich, dass im fMRI aktivierte Areale nicht zwangsläufig im EEG ein Korrelat generieren, sondern spezifisch in der hämodynamischen Bildgebung aktiviert erscheinen (Kiehl et al., 2001). Mithilfe von Berechnungen und Annäherungen zur Integration von EEG und fMRT Ergebnissen gibt heutzutage sehr vielversprechende Ansätze. Jedoch sind die Ergebnisse dieser Berechnungen bisher immer noch Hypothesen, die durch direkte Methoden bestätigt werden müssen (Halgren et al., 1998) und zeigen nur mögliche Zusammenhänge an (Strobel et al., 2008).

#### 4.7.5 Auswertung von fMRI Daten

Die Gruppenauswertung von ereigniskorrelierten fMRI Daten muss als weiterer kritischer Punkt angesehen werden. Es gibt heutzutage viele Methoden zur Aufbereitung, Normalisierung und Glättung der Daten, die es ermöglichen, die Gehirne der verschiedenen Personen möglichst gleich zu machen. Dies ermöglicht es uns eine Basis zu schaffen, auf der wir die Gehirne vergleichen können und in der funktionell gleiche Gehirnregionen aller gemittelten Gehirne an der gleichen Stelle liegen. Man sollte dabei nicht vergessen, dass jedes Gehirn anders ist und dass die Anpassung des Gehirns an eine vorgefertigte Schablone gewissermaßen nur eine Verzerrung des ursprünglichen Gehirns bewirkt. Die zur weiteren statistischen Auswertung verwendeten Daten sind also nur eine Annäherung an die Gehirne der Testpersonen und die Ergebnisse können in der Folge auch nur als eine Annäherung angesehen werden.

Es gibt zudem eine Vielzahl von Ansätzen zur statistischen Auswertung dieser vorverarbeiteten Daten. Es können verschiedene Algorithmen und Berechnungen zur Datenauswertung angewendet werden, wobei es keine klare Richtlinie gibt, welches der beste Weg ist. Dies führt dazu, dass die Vergleichbarkeit von Ergebnissen mit anderen Studien unter Umständen nicht gegeben ist.

#### 4.7.6 Einfluss psychologischer Faktoren

In unserer Studie verzichteten wir auf die Evaluation psychologischer Faktoren vor jeder Sitzung. Der Grund für dieses Vorgehen war, dass dieser Einflussfaktor schon in vielen anderen Studien erforscht wurde, weshalb wir keine Notwendigkeit sahen, ihn erneut zu evaluieren. Es wurde jedoch gezeigt, dass psychologische Faktoren wie Motivation oder Konzentrationsfähigkeit Einfluss auf die Leistung bei P300 BCIs nehmen (Baykara et al., 2016; Käthner et al., 2013; Kleih et al., 2010; Kleih & Kübler, 2015). Einen möglichen Einfluss auf unsere Ergebnisse können wir daher nicht ausschließen. Insbesondere der Faktor Konzentrationsfähigkeit könnte die Leistung in manchen Sitzungen beeinflusst haben, da einige Testpersonen punktuell in einer oder mehreren Sitzungen über Müdigkeit klagten, eine objektivierbare Evaluation von Beginn an wurde jedoch nicht vorgenommen.

### 4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass bei der Verwendung auditorischer Odoball-Paradigmen durch Training nicht nur eine Verbesserung der Leistung erreicht

werden kann, sondern, dass sich diese auch auf neuronaler Ebene widerspiegelt. Durch Training können zum einen übergeordnete, aufgabenspezifische Prozesse optimiert und somit die mentale Belastung verringert werden, zum anderen führt es zu einer verbesserten Wahrnehmung und Verarbeitung von Stimuli.

Die in unserer Studie festgestellten neuronalen Veränderungen durch das Training bestätigen somit die Annahme, dass speziell bei auditorischen BCI-Systemen Training einen wichtigen Bestandteil bei der Forschung an neuen BCI-Technologien darstellen sollte.

Da wir in unserem Experiment nur eine geringe Stichprobengröße untersuchen konnten, sollten die Ergebnisse in größer angelegten Studien reproduziert und Trainingsalgorithmen und deren neuronale Effekte systematisch weiter erforscht und getestet werden. Dies könnte in der Zukunft eine gezielte Förderung der Entwicklung individualisierter BCI-Systeme und auch eine wissenschaftlich basierte Weiterentwicklung schon existierender Paradigmen ermöglichen. So kann ein Beitrag zum besseren Verständnis der Problematik der Ineffektivität von Neurofeedback-Training geleistet werden und hoffentlich auch bei Testpersonen, die bislang Probleme mit der Steuerung von BCI-Devices hatten, ein Trainingserfolg entstehen.

Insbesondere auch bei der Entwicklung individualisierter BCI-Systeme für Patienten kann die Optimierung von Trainingsprotokollen einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung von Kommunikation leisten. Gerade in diesem vulnerablen Kollektiv könnte eine Reduzierung der mentalen Belastung eventuelle mentale Defizite teilweise kompensieren, sowie eine verbesserte Wahrnehmung und Verarbeitung der Stimuli die Kommunikation beim alltäglichen Gebrauch von BCI-Devices erleichtern. Dieser Beitrag zur systematischen Verbesserung von BCIs kann hoffentlich helfen, in der Zukunft auch Patienten, mit denen bislang keine Verständigung möglich war, zu einer neuen Stimme zu verhelfen.

# Zusammenfassung

## 5.1 Deutsche Zusammenfassung

In der BCI-Forschung wurde viel an Kommunikationssystemen für Patienten mit LIS geforscht, mit Patienten im CLIS konnte bislang keine reproduzierbare Kontaktaufnahme nachgewiesen werden.

Wir verwendeten ein in mehreren Studien entwickeltes auditorisches P300 BCI-Paradigma, bei dem zuvor ein Trainingserfolg gezeigt werden konnte. Uns interessierten Korrelate dieses Trainingseffektes auf neuronaler Ebene, um ein besseres Verständnis für die Entstehung des Lerneffektes zu bekommen. Es wurden zehn gesunde Testpersonen vor und nach einem dreimaligen EEG-Training mit einem auditorischen EKP basierten BCI-Paradigma mittels fMRI Messungen untersucht. Aus den fMRI-Daten wurden Kontraste zwischen Target-/ und Nichttarget-Stimuli gebildet und diese im Anschluss in einem prä-post Vergleich analysiert. In einem exploratorischen Ansatz evaluierten wir den Effekt von erfolgreichem Training.

Wir konnten einen Trainingseffekt und eine Beeinflussung entsprechender neuronaler Korrelate nachweisen. Interessanterweise zeigte der Target-/ Nichttarget-Stimuli Kontrast neben der Aktivierung von Generatorregionen des P300 EKP (Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis inferior) die Aktivierung von motorasoziierten Arealen (Gyrus präcentralis, supplementär-motorische Rinde). Letztere könnte auf übergeordneten kognitiven Prozessen wie Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und Aufmerksamkeitslenkung basieren. Der Kontrast des Trainingseffekts zeigte nach dem Training einen stärkeren Rebound Effekt im Sinne einer stärkeren Aktivierung in Generatorregionen des P300 EKP (Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis superior). Dies deutet auf eine verbesserte Erkennung und Verarbeitung von Target-Stimuli hin. In superioren und inferioren frontalen Bereichen dagegen nahm die Aktivierung ab. Die Involvierung frontaler Regionen in exekutive Prozesse wie Arbeitsgedächtnisbildung und Aufmerksamkeitslenkung, lässt vermuten, dass durch das Training eine Optimierung aufgabenspezifischer übergeordneter kognitiver Prozesse erreicht wurde. So könnte die Effizienz einer bestimmten Kombination von kognitiven Abläufen gesteigert und folglich die mentale Beanspruchung in frontalen Netzwerken gesenkt worden sein. Der Effekt von erfolgreichem Training war schwach und daher weniger aussagekräftig. Unsere Ergebnisse lassen eine Assoziation von besserer Leistung mit Plastizität in superioren temporalen, okzipitalen und postzentralen Arealen vermuten.

## 5.2 Abstract auf Englisch

In this dissertation we investigated the neuronal correlates of the training effect of an auditory P300-based brain-computer interface using fMRI analysis in a prae-post design in a group of ten healthy probands. We showed a training effect during three training sessions with EEG analysis of the P300 wave and found corresponding contrasts in a prae-post analysis of fMRI data, while using the same paradigm in all sessions. In the fMRI analysis we found the following results: in a target / nontarget contrast we found enhancement of activation in generator regions of the P300 wave such as temporal and inferior frontal areas and interestingly also in motor associated areas which could reflect higher cognitive processes such as attention and working memory. In the contrast of the effects of training we found a stronger rebound effect as a correlate of stronger activation after training in generator regions of P300, possibly reflecting better discrimination and processing of stimuli. The decrease of activation in frontal areas in this contrast could be explained by increased efficiency of cognitive processing and working memory through training.

## 5.3 Abstract auf Deutsch

In dieser Dissertation untersuchten wir die neuronalen Korrelate des Training-Effektes einer auditorischen P300 Gehirn-Computer Schnittstelle mittels fMRI Analyse in einem prä-post Design mit zehn gesunden Testpersonen. Wir wiesen in drei Trainingssitzungen einen Trainingseffekt in der EEG-Analyse der P300 Welle nach und fanden entsprechende Kontraste in einer prä-post Analyse von fMRI Daten, wobei in allen fünf Sitzungen das gleiche Paradigma verwendet wurde. In der fMRI Analyse fanden wir folgende Ergebnisse: in einem Target-/ Nichttarget Kontrast zeigte sich verstärkte Aktivierung in Generatorregionen der P300 Welle (temporale und inferiore frontale Regionen) und interessanterweise auch in motorassoziierten Arealen, was höhere kognitiver Prozesse wie Aufmerksamkeitslenkung und Arbeitsspeicher widerspiegeln könnte. Der Kontrast des Trainingseffektes zeigte nach dem Training einen stärkeren Rebound Effekt im Sinne einer verstärkten Aktivierung in Generatorregionen der P300 Welle, was eine verbesserte Erkennung und Prozessierung von Target-Stimuli reflektieren könnte. Eine Abnahme von Aktivierung in frontalen Arealen in diesem Kontrast könnte durch effizientere Abläufe kognitiver Prozesse und des Arbeitsgedächtnis erklärt werden.

## Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. L., & Hartmann, W. M. (2014). Testing, correcting, and extending the Woodworth model for interaural time difference. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *135*(2), 817–823. <https://doi.org/10.1121/1.4861243>
- Alho, K., Rinne, T., Herron, T. J., & Woods, D. L. (2014). Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: A meta-analysis of fMRI studies. *Hearing Research*, *307*, 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.08.001>
- Alho, K., Winkler, I., Escera, C., Huotilainen, M., Virtanen, J., Jääskeläinen, I. P., Pekkonen, E., & Ilmoniemi, R. J. (1998). Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology*, *35*(2), 211–224. <https://www.cambridge.org/core/journals/psychophysiology/article/processing-of-novel-sounds-and-frequency-changes-in-the-human-auditory-cortex-magnetoencephalographic-recordings/E1E4B6C0A7ABF9343AC7A8994C8440B6>
- Alkire, M. T., Pomfrett, C. J., Haier, R. J., Gianzero, M. V., Chan, C. M., Jacobsen, B. P., & Fallon, J. H. (1999). Functional brain imaging during anesthesia in humans: Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology*, *90*(3), 701–709.
- Alkoby, O., Abu-Rmileh, A., Shriki, D., & Toder D. (2018). Can We Predict Who Will Respond to Neurofeedback? A Review of the Inefficacy Problem and Existing Predictors for Successful EEG Neurofeedback Learning. *Neuroscience*, *378*, 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.050>
- Allison, B. Z., & Neuper, C. (2010). Could Anyone Use a BCI? In D. S. Tan (Ed.), *Human-Computer Interaction Series. Brain-Computer Interfaces: Applying our Minds to Human-Computer Interaction* (pp. 35–54). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-84996-272-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-84996-272-8_3)
- Bach, J. R. (1993). Amyotrophic lateral sclerosis. Communication status and survival with ventilatory support. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *72*(6), 343–349.
- Bashore, T. R., & van der Molen, Maurits W. (1991). Discovery of the P300: A tribute. *Biological Psychology*, *32*(2), 155–171. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(91\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0301-0511(91)90007-4)
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., & Clarke, J. M. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *94*(4), 251–264. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)98476-O](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)98476-O)
- Bauer, G., Gerstenbrand, F., & Rumpl, E. (1979). Varieties of the Locked-in Syndrome, *91*, 77–91.
- Baykara, E., Ruf, C. A., Fioravanti, C., Kathner, I., Simon, N., Kleih, S. C., Kubler, A., & Halder, S. (2016). Effects of training and motivation on auditory P300 brain-computer interface performance. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *127*(1), 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.04.054>
- Benedict, R. H. B., Shucard, D. W., Maria, M. P. S., Shucard, J. L., Abara, J. P., Coad, M. L., Wack, D., Sawusch, J., & Lockwood, A. (2002). Covert auditory attention generates activation in the rostral/dorsal anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(4), 637–645.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, *70*(1), 1–41. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.1.1>

- Birbaumer, N., Kubler, A., Ghanayim, N., Hinterberger, T., Perelmouter, J., Kaiser, J., Iversen, I., Kotchoubey, B., Neumann, N., & Flor, H. (2000). The thought translation device (TTD) for completely paralyzed patients. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering : A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 8(2), 190–193.
- Birbaumer, N. (1999). Slow cortical potentials: plasticity, operant control, and behavioral effects. *The Neuroscientist*, 5(2), 74–78.
- Birbaumer, N. (2006). Breaking the silence: Brain-computer interfaces (BCI) for communication and motor control. *Psychophysiology*, 43(6), 517–532. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00456.x>
- Birbaumer, N., & Cohen, L. G. (2007). Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *The Journal of Physiology*, 579(3), 621–636.
- Birbaumer, N., Hinterberger, T., Kubler, A., & Neumann, N. (2003). The thought-translation device (TTD): neurobehavioral mechanisms and clinical outcome. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 11(2), 120–123.
- Birbaumer, N., Murguialday, A. R., & Cohen, L. (2008). Brain-computer interface in paralysis. *Current Opinion in Neurology*, 21(6), 634–638.
- Bruno, M.-A., Nizzi, M.-C., Laureys, S., & Gosseries, O. (2016). Chapter 12 - Consciousness in the Locked-In Syndrome. In S. Laureys, O. Gosseries, & G. Tononi (Eds.), *The neurology of consciousness: Cognitive neuroscience and neuropathology* (pp. 187–202). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800948-2.00012-1>
- Casanova, E., Lazzari, R. E., Lotta, S., & Mazzucchi, A. (2003). Locked-in syndrome: Improvement in the prognosis after an early intensive multidisciplinary rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(6), 862–867.
- Cate, A. D., Herron, T. J., Yund, E. W., Stecker, G. C., Rinne, T., Kang, X., Petkov, C. I., Disbrow, E. A., & Woods, D. L. (2009). Auditory Attention Activates Peripheral Visual Cortex. *PLOS ONE*, 4(2), e4645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004645>
- Chaudhary, U., Pathak, S., & Birbaumer, N. (2019). Response to: "Questioning the evidence for BCI-based communication in the complete locked-in state". *PLoS Biology*, 17(4), e3000063. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000063>
- Chaudhary, U., Xia, B., Silvoni, S., Cohen, L. G., & Birbaumer, N. (2017). Brain-Computer Interface-Based Communication in the Completely Locked-In State. *PLoS Biology*, 15(1), e1002593. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002593>
- Choularton, S., & Dale, R. (Eds.) (2004). *User responses to speech recognition errors: consistency of behaviour across domains*. <http://www.assta.org/sst/2004/proceedings/papers/sst2004-357.pdf>
- Cona, G., & Semenza, C. (2017). Supplementary motor area as key structure for domain-general sequence processing: a unified account. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 28–42. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416303475>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Coull, J. T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55(4), 343–361. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008298000112>
- Daffner, K. R., Mesulam, M. M., Scinto, L. F. M., Acar, D., Calvo, V., Faust, R., Chabreire, A., Kennedy, B., & Holcomb, P. (2000). The central role of the prefrontal

- cortex in directing attention to novel events. *Brain*, 123(5), 927–939.  
<https://doi.org/10.1093/brain/123.5.927>
- Dale, A. M. (1999). Optimal experimental design for event-related fMRI. *Human Brain Mapping*, 8(2-3), 109–114.
- Debener, S., Makeig, S., Delorme, A., & Engel, A. K. (2005). What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 22(3), 309–321. <https://doi.org/10.1016/j.cog-brainres.2004.09.006>
- DeCharms, R. C., Christoff, K., Glover, G. H., Pauly, J. M., Whitfield, S., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *NeuroImage*, 21(1), 436–443. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903005500>
- Dehaene, S., Kerszberg, M., & Changeux, J.-P. (1998). A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), 14529–14534. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14529>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). Eeglab: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Dien, J., Spencer, K. M., & Donchin, E. (2003). Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 637–650. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641003001885>
- Doble, J. E., Haig, A. J., Anderson, C., & Katz, R. (2003). Impairment, activity, participation, life satisfaction, and survival in persons with locked-in syndrome for over a decade: Follow-up on a previously reported cohort. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 18(5), 435–444.
- Donchin, E. (1981). Surprise!... surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493–513.  
<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1469-8986.1981.tb01815.x>
- Donchin, E., & Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11(3), 357–374.  
<https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/is-the-p300-component-a-manifestation-of-context-updating/F8EE26F6C82EA63B167C6E2A497C63D6>
- Donchin, E., Ritter, W., & McCallum, W. C. (1978). Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. *Event-Related Brain Potentials in Man*, 349–411. <http://web.mit.edu/hst.722/www/Topics/Neuroimaging/Donchin78.pdf>
- Du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., Samson, Y., Zhang, S., & Dubois, B. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, 129(12), 3315–3328.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awl244>
- Dubey, A., & Ray, S. (2019). Cortical ElectroCorticogram (ECoG) Is a Local Signal. *Journal of Neuroscience*, 39(22), 4299–4311. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2917-18.2019>
- Dworschak, M. (2009). *Meine zweite Geburt*. <https://www.spiegel.de/spiegel/a-662625.html>
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, 25(4), 1325–1335.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>

- Elmer, S., Meyer, M., Marrama, L., & Jäncke, L. (2011). Intensive language training and attention modulate the involvement of fronto-parietal regions during a non-verbal auditory discrimination task. *European Journal of Neuroscience*, *34*(1), 165–175.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 590–604.
- Fabiani, M., Gratton, G., Karis, D., & Donchin, E. (1987). *Definition, identification and reliability of the P300 component of the event-related brain potential*. Ackles PK, Jennings JR, Coles MGH, editors. *Advances in psychophysiology*, vol. 2. New York, NY: JAI Press.
- Farwell, L. A., & Donchin, E. (1988). *Talking off the top of your head: towards a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials*.
- Faymonville, M.-E., Pantke, K.-H., Berré, J., Sadzot, B., Ferring, M., Tiège, X. de, Mavroudakis, N., van Bogaert, P., Lambermont, B., & Damas, P. (2004). Zerebrale Funktionen bei hirngeschädigten Patienten. *Der Anaesthetist*, *53*(12), 1195–1202. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-004-0747-4>
- Fetz, E. E., & Finocchio, D. V. (1972). Operant conditioning of isolated activity in specific muscles and precentral cells. *Brain Research*, *40*(1), 19–23.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using spss* (third edition). Sage Publications Ltd. [http://sutlib2.sut.ac.th/sut\\_contents/h124897.pdf](http://sutlib2.sut.ac.th/sut_contents/h124897.pdf)
- Fiez, J. A., Raife, E. A., Balota, D. A., Schwarz, J. P., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *The Journal of Neuroscience*. <https://psycnet.apa.org/record/2015-38277-035>
- Friston, K. J. (2004). Experimental Design and Statistical Parametric Mapping. In R. S. J. Frackowiak (Ed.), *Human brain function* (2nd ed., pp. 599–632). Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012264841-0/50033-0>
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*(4), 189–210.
- Furdea, A., Halder, S., Krusienski, D. J., Bross, D., Nijboer, F., Birbaumer, N., & Kubler, A. (2009). An auditory oddball (P300) spelling system for brain-computer interfaces. *Psychophysiology*, *46*(3), 617–625. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00783.x>
- Gaab, N., Gaser, C., & Schlaug, G. (2006). Improvement-related functional plasticity following pitch memory training. *NeuroImage*, *31*(1), 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.046>
- Glass, G., Peckham P., & Sanders J. (1972). Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. *Review of Education Research*(Volume 42), 238–288.
- Goldenberg, G., Podreka, I., Steiner, M., Franzen, P., & Deecke, L. (1991). Contributions of occipital and temporal brain regions to visual and acoustic imagery—A spect study. *Neuropsychologia*, *29*(7), 695–702. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90103-F](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90103-F)
- Guger, C., Daban, S., Sellers, E., Holzner, C., Krausz, G., Carabalona, R., Gramatica, F., & Edlinger, G. (2009). How many people are able to control a P300-based brain-computer interface (BCI)? *Neuroscience Letters*, *462*(1), 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.06.045>
- Gutling, E., Isenmann, S., & Wichmann, W. (1996). Electrophysiology in the locked-in syndrome. *Neurology*, *46*(4), 1092–1101. <https://n.neurology.org/content/46/4/1092.short>

- Halder, S., Käthner, I., & Kübler, A. (2016). Training leads to increased auditory brain-computer interface performance of end-users with motor impairments. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1288–1296. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.08.007>
- Halder, S., Rea, M., Andreoni, R., Nijboer, F., Hammer, E. M., Kleih, S. C., Birbaumer, N., & Kubler, A. (2010). An auditory oddball brain-computer interface for binary choices. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(4), 516–523. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.087>
- Halder, S., Leinfelder, T., Schulz, S. M., & Kübler, A. (2019). Neural mechanisms of training an auditory event-related potential task in a brain-computer interface context. *Human Brain Mapping*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/hbm.24531>
- Halder, S., Takano, K., Ora, H., Onishi, A., Utsumi, K., & Kansaku, K. (2016). An Evaluation of Training with an Auditory P300 Brain-Computer Interface for the Japanese Hiragana Syllabary. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 446. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00446>
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Liégeois, C., Chauvel, P., & Musolino, A. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94(3), 191–220. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)00259-N](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00259-N)
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Marinkovic, K., Devaux, B., Vignal, J.-P., & Biraben, A. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94(4), 229–250. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)98475-N](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)98475-N)
- Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(2), 156–164. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013469497001193>
- Hayashi, K., Mochizuki, Y., Takeuchi, R., Shimizu, T., Nagao, M., Watabe, K., Arai, N., Oyanagi, K., Onodera, O., Hayashi, M., Takahashi, H., & Kakita, A. (2016). Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathologica Communications*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0379-3>
- Hill, J., Lal, N., Bierig, K., Bierbaumer, N., & Schölkopf, B. (2005). *An auditory paradigm for brain-computer interfaces*. <http://papers.nips.cc/paper/2551-an-auditory-paradigm-for-brain-computer-interfaces.pdf>
- Hinterberger, T., Birbaumer, N., & Flor, H. (2005). Assessment of cognitive function and communication ability in a completely locked-in patient. *Neurology*, 64(7), 1307–1308. <https://n.neurology.org/content/64/7/1307.short>
- Hinterberger, T., Schmidt, S., Neumann, N., Mellinger, J., Blankertz, B., Curio, G., & Birbaumer, N. (2004). Brain-computer communication and slow cortical potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(6), 1011–1018.
- Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friebs, G. M., Mukand, J. A., Saleh, M., Caplan, A. H., Branner, A., Chen, D., Penn, R. D., & Donoghue, J. P. (2006). Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 442(7099), 164–171. <https://doi.org/10.1038/nature04970>

- Höhne, J., Krenzlin, K., Dähne, S., & Tangermann, M. (2012). Natural stimuli improve auditory BCIs with respect to ergonomics and performance. *Journal of Neural Engineering*, 9(4), 45003. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/9/4/045003>
- Höhne, J., & Tangermann, M. (2014). Towards user-friendly spelling with an auditory brain-computer interface: The CharStreamer paradigm. *PLoS One*, 9(6), e98322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098322>
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience*, 3(3), 284. [https://www.nature.com/articles/nn0300\\_284](https://www.nature.com/articles/nn0300_284)
- Horn, H., Syed, N., Lanfermann, H., Maurer, K., & Dierks, T. (2003). Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(3), 154–159. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0419-4>
- Horowitz, S. G., Skudlarski, P., & Gore, J. C. (2002). Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magnetic Resonance Imaging*, 20(4), 319–325. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(02\)00496-4](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(02)00496-4)
- Huang, W.-J., Chen, W.-W., & Zhang, X. (2015). The neurophysiology of P 300--an integrated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(8), 1480–1488.
- Ito, P. K. (1980). Robustness of ANOVA and MANOVA test procedures. In P. R. Krishnaiah (Ed.), *Handbook of Statistics: Vol. 1. Analysis of variance* (Vol. 1, pp. 199–236). North-Holland. [https://doi.org/10.1016/S0169-7161\(80\)01009-7](https://doi.org/10.1016/S0169-7161(80)01009-7)
- Jäncke, L., Gaab, N., Wüstenberg, T., Scheich, H., & Heinze, H.-J. (2001). Short-term functional plasticity in the human auditory cortex: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 479–485. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641001000921>
- Jennett, B. (2002). The vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(4), 355–357. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.4.355>
- Johnson, R. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30(1), 90–97. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb03208.x>
- Justen, C., & Herbert, C. (2018). The spatio-temporal dynamics of deviance and target detection in the passive and active auditory oddball paradigm: A sLORETA study. *BMC Neuroscience*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0422-3>
- Käthner, I., Ruf, C. A., Pasqualotto, E., Braun, C., Birbaumer, N., & Halder, S. (2013). A portable auditory P300 brain-computer interface with directional cues. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(2), 327–338. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.08.006>
- Kaye, V., & Brandstater, M. E. (2018, September 4). *What is vertebrobasilar stroke?* <https://www.medscape.com/answers/323409-118009/what-is-vertebrobasilar-stroke>
- Keane, J. R. (1986). Locked-in syndrome after head and neck trauma. *Neurology*, 36(1), 80–82.
- Khanna, K., Verma, A., & Richard, B. (2011). “The locked-in syndrome”: Can it be unlocked? *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 2(4), 96–99. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210833511000566>
- Kiehl, K. A., Laurens, K. R., Duty, T. L., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 38(1), 133–142. <https://www.cambridge.org/core/journals/psychophysiology/article/neural-sources-involved-in-auditory-target-detection-and-novelty-processing-an-eventrelated-fmri-study/F53F3EB9611718606E3DDCB0633BC581>

- Kiehl, K. A., Stevens, M. C., Laurens, K. R., Pearlson, G., Calhoun, V. D., & Liddle, P. F. (2005). An adaptive reflexive processing model of neurocognitive function: supporting evidence from a large scale (n = 100) fMRI study of an auditory odd-ball task. *NeuroImage*, *25*(3), 899–915. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.035>
- Kimura, T., Jiang, H., Konno, T., Seto, M., Iwanaga, K., Tsujihata, M., Satoh, A., Onodera, O., Kakita, A., & Takahashi, H. (2014). Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: A pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology : Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*, *34*(4), 392–397. <https://doi.org/10.1111/neup.12105>
- Kleih, S. C., Nijboer, F., Halder, S., & Kübler, A. (2010). Motivation modulates the P300 amplitude during brain–computer interface use. *Clinical Neurophysiology*, *121*(7), 1023–1031. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.01.034>
- Kleih, S. C., & Kübler, A. (Eds.) (2015). *Psychological factors influencing brain-computer interface (BCI) performance*. IEEE.
- Klobassa, D. S., Vaughan, T. M., Brunner, P., Schwartz, N. E., Wolpaw, J. R., Neuper, C., & Sellers, E. W. (2009). Toward a high-throughput auditory P300-based brain-computer interface. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(7), 1252–1261. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.04.019>
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *59*(1), 9–20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168559784900169>
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Undefined*. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899389904666?dgcid=api\\_sd\\_search-api-endpoint](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899389904666?dgcid=api_sd_search-api-endpoint)
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, *38*(3), 557–577.
- Kondziella, D., Friberg, C. K., Frokjaer, V. G., Fabricius, M., & Møller, K. (2016). Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(5), 485–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310958>
- Kotchoubey, B., Lang, S., Winter, S., & Birbaumer, N. (2003). Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, *10*(5), 551–558. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00647.x>
- Kraus, N., McGee, T., Carrell, T. D., King, C., Tremblay, K., & Nicol, T. (1995). Central auditory system plasticity associated with speech discrimination training. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(1), 25–32. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.1.25>
- Kronegg, J., Voloshynovskyy, S., & Pun, T. (2005). Analysis of bit-rate definitions for brain-computer interfaces. <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:47811/ATTACHMENT01>
- Krüger-Brand, H. E. (2009). Brain-Computer-Interface: Kommunikation bedeutet Lebensqualität. *Dtsch Arztebl*, *106*, A-813.
- Krusienski, D. J., Sellers, E. W., Cabestaing, F., Bayouth, S., McFarland, D. J., Vaughan, T. M., & Wolpaw, J. R. (2006). A comparison of classification techniques for the P300 Speller. *Journal of Neural Engineering*, *3*(4), 299–305. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/3/4/007>
- Kübler, A., & Birbaumer, N. (2008). Brain-computer interfaces and communication in paralysis: Extinction of goal directed thinking in completely paralysed patients?

- Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(11), 2658–2666.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.06.019>
- Kübler, A., Kotchoubey, B., Salzmann, H. P., Ghanayim, N., Perelmouter, J., Homberg, V., & Birbaumer, N. (1998). Self-regulation of slow cortical potentials in completely paralyzed human patients. *Neuroscience Letters*, 252(3), 171–174.
- Kübler, A., Neumann, N., Kaiser, J., Kotchoubey, B., Hinterberger, T., & Birbaumer, N. P. (2001). Brain-computer communication: Self-regulation of slow cortical potentials for verbal communication. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(11), 1533–1539.
- Kübler, A., Furdea, A., Halder, S., Hammer, E. M., Nijboer, F., & Kotchoubey, B. (2009). A brain-computer interface controlled auditory event-related potential (p300) spelling system for locked-in patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1157, 90–100. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.04122.x>
- Kübler, A., & Neumann, N. (2005). Brain-computer interfaces — the key for the conscious brain locked into a paralyzed body. *Progress in Brain Research*, 150, 513–525. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50035-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50035-9)
- Kübler, A., Nijboer, F., Mellinger, J., Vaughan, T. M., Pawelzik, H., Schalk, G., McFarland, D. J., Birbaumer, N., & Wolpaw, J. R. (2005). Patients with ALS can use sensorimotor rhythms to operate a brain-computer interface. *Neurology*, 64(10), 1775–1777. [https://n.neurology.org/content/64/10/1775.short?casa\\_token=BDfdwndJ9xYAAAAA:jWLM1IrpYrK8Ls98yRp52UKQgiSXso-scDzmy9w0YFF0p9bgJddOsUA4bgMqKhcb1m37vZ9xgfBHE-e1P4](https://n.neurology.org/content/64/10/1775.short?casa_token=BDfdwndJ9xYAAAAA:jWLM1IrpYrK8Ls98yRp52UKQgiSXso-scDzmy9w0YFF0p9bgJddOsUA4bgMqKhcb1m37vZ9xgfBHE-e1P4)
- Kübler, A., Winter, S., Ludolph, A. C., Hautzinger, M., & Birbaumer, N. (2005). Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 19(3), 182–193.
- Kühn, C., Mrosak, G., Pantke, K.-H., & Scharbert, G. (Eds.). (2005). *Metamorphose: Bd. 3. " ... ich lebe gerne!": Stellungnahmen von Betroffenen zur sogenannten "Sterbehilfe" und zur Problematik von Patientenverfügungen sowie Resolution zum Europäischen Jahr der Menschen mit Behinderungen*. LIS e.V.
- Kukleta, M., Damborská, A., Roman, R., Rektor, I., & Brázdil, M. (2016). The primary motor cortex is involved in the control of a non-motor cognitive action. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1547–1550.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.049>
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual Review of Psychology*, 62, 621–647. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.131123>
- Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, 3(9), 537–546.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444220400852X>
- Laureys, S., Pellas, F., van Eeckhout, P., Ghorbel, S., Schnakers, C., Perrin, F., Berr, J., Faymonville, M. E., Pantke, K. H., Damas, F., Lamy, M., Moonen, G., & Goldman, S. (2005). The locked-in syndrome: What is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Progress in Brain Research*, 150(05), 495–511.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50034-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50034-7)
- Leaver, A. M., van Lare, J., Zielinski, B., Halpern, A. R., & Rauschecker, J. P. (2009). Brain activation during anticipation of sound sequences. *Journal of Neuroscience*, 29(8), 2477–2485. <http://www.jneurosci.org/content/29/8/2477.short>
- Lebedev, M. A., & Nicolelis, M. A. L. (2006). Brain-machine interfaces: Past, present and future. *Trends in Neurosciences*, 29(9), 536–546.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.07.004>

- Leon-Carrion, J., van Eeckhout, P., Dominguez-Morales, M. D. R., & Perez-Santamaria, F. J. (2002). The locked-in syndrome: A syndrome looking for a therapy. *Brain Injury*, *16*(7), 571–582. <https://doi.org/10.1080/02699050110119781>
- Leuthardt, E. C., Freudenberg, Z., Bundy, D., & Roland, J. (2009). Microscale recording from human motor cortex: implications for minimally invasive electrocorticographic brain-computer interfaces. *Neurosurgical Focus*, *27*(1), E10. <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/27/1/article-pE10.xml>
- Levy, D. E., Sidtis, J. J., Rottenberg, D. A., Jarden, J. O., Strother, S. C., Dhawan, V., Ginos, J. Z., Tramo, M. J., Evans, A. C., & Plum, F. (1987). Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Annals of Neurology*, *22*(6), 673–682.
- Liebenthal, E., Ellingson, M. L., Spanaki, M. V., Prieto, T. E., Ropella, K. M., & Binder, J. R. (2003). Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *NeuroImage*, *19*(4), 1395–1404. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00228-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00228-3)
- Lindauer, U. (2001). *Mechanismen und Mediatoren der neurovaskulären Kopplung im Gehirn*. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité. <https://edoc.hu-berlin.de/bitstream/18452/14416/1/Lindauer.pdf>
- Linden, D. E. J. (2005). The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *The Neuroscientist*, *11*(6), 563–576.
- Linden, D. E. J., Prvulovic, D., Formisano, E., Völlinger, M., Zanella, F. E., Goebel, R., & Dierks, T. (1999). The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex*, *9*(8), 815–823.
- Logan, G. D. (2002). An instance theory of attention and memory. *Psychological Review*, *109*(2), 376–400.
- Logothetis, N. K. (2002). The neural basis of the blood–oxygen–level–dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *357*(1424), 1003–1037.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Lotte, F., Fujisawa, J., Touyama, H., Ito, R., Hirose, M., & Lécuyer, A. (2009). *Towards ambulatory brain-computer interfaces: a pilot study with P300 signals*. ACM. [http://dl.acm.org/ft\\_gateway.cfm?id=1690452&type=pdf](http://dl.acm.org/ft_gateway.cfm?id=1690452&type=pdf)
- Lulé, D., Häcker, S., Ludolph, A., Birbaumer, N., & Kübler, A. (2008). Depression and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, *105*(23), 397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696844/>
- Lulé, D., Zickler, C., Häcker, S., Bruno, M.-A., Demertzi, A., Pellas, F., Laureys, S., & Kübler, A. (2009). Life can be worth living in locked-in syndrome. *Progress in Brain Research*, *177*, 339–351. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612309177233>
- Mak, J. N., McFarland, D. J., Vaughan, T. M., McCane, L. M., Tsui, P. Z., Zeitlin, D. J., Sellers, E. W., & Wolpaw, J. R. (2012). EEG correlates of P300-based brain-computer interface (BCI) performance in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neural Engineering*, *9*(2), 26014. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2560/9/2/026014/meta>
- Mangalathu-Arumana, J., Beardsley, S. A., & Liebenthal, E. (2012). Within-subject joint independent component analysis of simultaneous fMRI/ERP in an auditory oddball paradigm. *NeuroImage*, *60*(4), 2247–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.030>
- Marchetti, M., & Priftis, K. (2014). Effectiveness of the P3-speller in brain-computer interfaces for amyotrophic lateral sclerosis patients: a systematic review and

- meta-analysis. *Frontiers in Neuroengineering*, 7, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneng.2014.00012>
- Matuz, T., Birbaumer, N., Hautzinger, M., & Kübler, A. (2010). Coping with amyotrophic lateral sclerosis: an integrative view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(8), 893–898. [https://jnnp.bmj.com/content/81/8/893.short?casa\\_token=2YBfkiEDJncAAAAA:AcgQqQdLj03OVKv1Mnp-fuhqN56RwAv9ZhaeCpMRbBTcGt9GRP8QIWaDvHVwV9mI80w3HyVbBF8M](https://jnnp.bmj.com/content/81/8/893.short?casa_token=2YBfkiEDJncAAAAA:AcgQqQdLj03OVKv1Mnp-fuhqN56RwAv9ZhaeCpMRbBTcGt9GRP8QIWaDvHVwV9mI80w3HyVbBF8M)
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., . . . Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1412), 1293–1322. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>
- McCane, L. M., Heckman, S. M., McFarland, D. J., Townsend, G., Mak, J. N., Sellers, E. W., Zeitlin, D., Tenteromano, L. M., Wolpaw, J. R., & Vaughan, T. M. (2015). P300-based brain-computer interface (BCI) event-related potentials (ERPs): People with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) vs. age-matched controls. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2124–2131. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571500067X>
- McFarland, D. J., Miner, L. A., Vaughan, T. M., & Wolpaw, J. R. (2000). Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topography*, 12(3), 177–186. [https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect\\_uri=https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023437823106&casa\\_token=ocbzxU7wh9EAAAAA:eDWENIELL0RA2fmEoYXfVo2xtVwfvPT\\_W5vA-mevpEENBLxs6hDjiabUx9uPy63qkx\\_NidLPUATgKBPjJ](https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023437823106&casa_token=ocbzxU7wh9EAAAAA:eDWENIELL0RA2fmEoYXfVo2xtVwfvPT_W5vA-mevpEENBLxs6hDjiabUx9uPy63qkx_NidLPUATgKBPjJ)
- Medici, C., Gonzalez, G., Cerisola, A., & Scavone, C. (2011). Locked-in syndrome in three children with guillain-barré syndrome. *Pediatric Neurology*, 45(2), 125–128. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.03.005>
- Menon, V., Ford, J. M., Lim, K. O., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal—parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8(14), 3029–3037.
- Mesulam, M. (1994). Neurocognitive networks and selectively distributed processing. *Revue Neurologique*. <https://psycnet.apa.org/record/1995-45721-001>
- Mesulam, M.-M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 28(5), 597–613.
- Miranda, R. A., Casebeer, W. D., Hein, A. M., Judy, J. W., Krotkov, E. P., Laabs, T. L., Manzo, J. E., Pankratz, K. G., Pratt, G. A., Sanchez, J. C., Weber, D. J., Wheeler, T. L., & Ling, G. S. F. (2015). Darpa-funded efforts in the development of novel brain-computer interface technologies. *Journal of Neuroscience Methods*, 244, 52–67. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.07.019>
- Müller, M. M., Andersen, S., Trujillo, N. J., Valdés-Sosa, P., Malinowski, P., & Hillyard, S. A. (2006). Feature-selective attention enhances color signals in early visual areas of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(38), 14250–14254. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606668103>
- Murguialday, A. R., Hill, J., Bensch, M., Martens, S., Halder, S., Nijboer, F., Schoelkopf, B., Birbaumer, N., & Gharabaghi, A. (2011). Transition from the locked in to the completely locked-in state: A physiological analysis. *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 925–933. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.08.019>
- Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive

- function. *Behavioral and Brain Sciences*, 13(2), 201–233. <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/role-of-attention-in-auditory-information-processing-as-revealed-by-event-related-potentials-and-other-brain-measures-of-cognitive-function/7216C1ADDD75A666FFAB497ED44FECF3>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856. <https://www.nature.com/articles/nrn2478>
- Naci, L., Monti, M. M., Cruse, D., Kübler, A., Sorger, B., Goebel, R., Kotchoubey, B., & Owen, A. M. (2012). Brain–computer interfaces for communication with nonresponsive patients. *Annals of Neurology*, 72(3), 312–323.
- Neuper, C., Wörtz, M., & Pfurtscheller, G. (2006). Erd/ers patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. In C. Neuper (Ed.), *Progress in Brain Research: Vol. 159. Event related dynamics of brain oscillations* (1st ed., Vol. 159, pp. 211–222). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59014-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59014-4)
- Ng, K. S., Yang, H.-J., & Kim, S.-H. (2009). Hidden pattern discovery on event related potential EEG signals. *Biosystems*, 97(1), 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2009.03.007>
- Nicolas-Alonso, L. F., & Gomez-Gil, J. (2012). Brain Computer Interfaces, a Review. *Sensors*, 12(2), 1211–1279. <https://doi.org/10.3390/s120201211>
- Niedermeyer, E. (2005). The normal EEG of the waking adult. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 167, 155–164. <https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=tnd-qYGPHQdEC&oi=fnd&pg=PA167&dq=The+normal+EEG+of+the+waking+adult+aus+Electroencephalography:+Basic+principles,+Clinical+Applications+and+Related+Fields&ots=GOAr7953lv&sig=pBiHe9-zWYi6lzLhZzvlCc1QMMY>
- Nijboer, F., Sellers, E. W., Mellinger, J., Jordan, M. A., Matuz, T., Furdea, A., Halder, S., Mochty, U., Krusienski, D. J., Vaughan, T. M., Wolpaw, J. R., Birbaumer, N., & Kübler, A. (2008). A P300-based brain–computer interface for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 119(8), 1909–1916. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.034>
- Nijboer, F., Furdea, A., Gunst, I., Mellinger, J., McFarland, D. J., Birbaumer, N., & Kübler, A. (2008). An auditory brain–computer interface (BCI). *Journal of Neuroscience Methods*, 167(1), 43–50. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027007000726>
- Ohl, F. W., & Scheich, H. (2005). Learning-induced plasticity in animal and human auditory cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(4), 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.07.002>
- Oliveira, A. S. B., & Pereira, R. D. B. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 67(3A), 750–782. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2009000400040&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2009000400040&script=sci_arttext)
- Opitz, B., Mecklinger, A., Cramon, D. Y. von, & Kruggel, F. (1999). Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology*, 36(1), 142–147. <https://www.cambridge.org/core/journals/psychophysiology/article/combining-electrophysiological-and-hemodynamic-measures-of-the-auditory-oddball/828B959895005850C7839C364157878E>
- Pantke, K.-H., & Birbaumer, N. (2012). *Die Lebensqualität nach einem Schlaganfall mit Locked-in-Syndrom*. na. <http://locked-in-syndrom.com/birbaumer%20296-300.pdf>
- Patterson, J. R., & Grabis, M. (1986). Locked-in syndrome: A review of 139 cases. *Stroke*, 17(4), 758–764.

- Pfurtscheller, G., Guger, C., Muller, G., Krausz, G., & Neuper, C. (2000). Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic. *Neuroscience Letters*, 292(3), 211–214.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842–1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pfurtscheller, G., & Neuper, C. (1997). Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience Letters*, 239(2-3), 65–68.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Guger, C., Harkam, W., Ramoser, H., Schlogl, A., Obermaier, B., & Pregenzer, M. (2000). Current trends in Graz Brain-Computer Interface (BCI) research. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering : A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 8(2), 216–219.
- Pham, M., Hinterberger, T., Neumann, N., Kübler, A., Hofmayer, N., Grether, A., Wilhelm, B., Vatine, J.-J., & Birbaumer, N. (2005). An auditory brain-computer interface based on the self-regulation of slow cortical potentials. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 19(3), 206–218.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456–479. [https://www.researchgate.net/profile/Terence\\_Picton/publication/21690394\\_The\\_P300\\_Wave\\_of\\_the\\_Human\\_Event-Related\\_Potential/links/5a26b8800f7e9b71dd0c6388/The-P300-Wave-of-the-Human-Event-Related-Potential.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Terence_Picton/publication/21690394_The_P300_Wave_of_the_Human_Event-Related_Potential/links/5a26b8800f7e9b71dd0c6388/The-P300-Wave-of-the-Human-Event-Related-Potential.pdf)
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Posner, J. B., & Plum, F. (2007). *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma* (4th ed.). *Contemporary neurology series: Vol. 71*. Oxford University Press.
- Potes, C., Brunner, P., Gunduz, A., Knight, R. T., & Schalk, G. (2014). Spatial and temporal relationships of electrocorticographic alpha and gamma activity during auditory processing. *NeuroImage*, 97, 188–195. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914003140>
- Rämä, P. (2008). Domain-dependent activation during spatial and nonspatial auditory working memory. *Cognitive Processing*, 9(1), 29–34. <https://doi.org/10.1007/s10339-007-0182-y>
- Recanzone, G. H., Schreiner, C. E., & Merzenich, M. M. (1993). Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *Journal of Neuroscience*, 13(1), 87–103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-01-00087.1993>
- Richard, I., Pereon, Y., Guiheneu, P., Nogues, B., Perrouin-Verbe, B., & Mathe, J. F. (1995). Persistence of distal motor control in the locked in syndrome. Review of 11 patients. *Paraplegia*, 33(11), 640–646. <https://doi.org/10.1038/sc.1995.135>
- Ruiz, S., Buyukturkoglu, K., Rana, M., Birbaumer, N., & Sitaram, R. (2014). Real-time fMRI brain computer interfaces: Self-regulation of single brain regions to networks. *Biological Psychology*, 95, 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.010>
- Salkind, N. J. (2010). *Encyclopedia of Research Design*. SAGE.
- Schalk, G., McFarland, D. J., Hinterberger, T., Birbaumer, N., & Wolpaw, J. R. (2004). Bci2000: A general-purpose brain-computer interface (BCI) system. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 51(6), 1034–1043. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827072>
- Scherer, R. (2019). Thought-based interaction: Same data, same methods, different results? *PLoS Biology*, 17(4), e3000190. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000190>

- Schnakers, C., Majerus, S., Goldman, S., Boly, M., van Eeckhout, P., Gay, S., Pellas, F., Bartsch, V., Peigneux, P., Moonen, G., & Laureys, S. (2008). Cognitive function in the locked-in syndrome. *Journal of Neurology*, *255*(3), 323–330. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0544-0>
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Hustinx, R., Majerus, S., Moonen, G., Boly, M., Vanhauzenhuysse, A., Bruno, M.-A., & Laureys, S. (2009). Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm. *Neurocase*, *15*(4), 271–277.
- Schneider, F. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2nd ed.). Springer.
- Schneiders, J., Opitz, B., Tang, H., Deng, Y., Xie, C., Li, H., & Mecklinger, A. (2012). The impact of auditory working memory training on the fronto-parietal working memory network. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 173. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00173>
- Schreuder, M., Blankertz, B., & Tangermann, M. (2010). A new auditory multi-class brain-computer interface paradigm: Spatial hearing as an informative cue. *PLoS One*, *5*(4), e9813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009813>
- Schreuder, M., Rost, T., & Tangermann, M. (2011). Listen, You are Writing! Speeding up Online Spelling with a Dynamic Auditory BCI. *Frontiers in Neuroscience*, *5*, 112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00112>
- Schreuder, M., Riccio, A., Cincotti, F., Riseti, M., Blankertz, B., Tangermann, M., & Mattia, D. (2011). *Putting AMUSE to work: an end-user study*. [http://www.academia.edu/download/48853199/putting\\_amuse\\_to\\_work\\_an\\_end-user\\_study20160915-20596-325y6f.pdf](http://www.academia.edu/download/48853199/putting_amuse_to_work_an_end-user_study20160915-20596-325y6f.pdf)
- Sellers, E. W., Arbel, Y., Donchin, E., Wolpaw, J., & Wolpaw, E. W. (2012). BCIs that use P300 event-related potentials. *Brain-Computer Interfaces: Principles and Practice*, *12*, 215–226. <https://oupub.etsu.edu/cas/psychology/bcilab/documents/sellersbcibookch12.pdf>
- Sellers, E. W., & Donchin, E. (2006). A P300-based brain-computer interface: initial tests by ALS patients. *Clinical Neurophysiology*, *117*(3), 538–548. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245705004608>
- Seydell-Greenwald, A., Greenberg, A. S., & Rauschecker, J. P. (2014). Are you listening? Brain activation associated with sustained nonspatial auditory attention in the presence and absence of stimulation. *Human Brain Mapping*, *35*(5), 2233–2252.
- Shannon, C. E., & Weaver, W. (1971). *The mathematical theory of communication* (12. print). Univ. of Illinois Pr.
- Shokoueiadjad, M., Park, D.-W., Jung, Y. H., Brodnick, S. K., Novello, J., Dingle, A., Swanson, K. I., Baek, D.-H., Suminski, A. J., & Lake, W. B. (2019). Progress in the Field of Micro-Electrocorticography. *Micromachines*, *10*(1), 62. <https://www.mdpi.com/2072-666X/10/1/62>
- Simon, N., Kathner, I., Ruf, C. A., Pasqualotto, E., Kubler, A., & Halder, S. (2014). An auditory multiclass brain-computer interface with natural stimuli: Usability evaluation with healthy participants and a motor impaired end user. *Frontiers in Human Neuroscience*(8), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01039>
- Smith, E., & Delargy, M. (2005). Locked-in syndrome, *330*(February), 3–6.
- Soekadar, S. R., Born, J., Birbaumer, N., Bensch, M., Halder, S., Murguialday, A. R., Gharabaghi, A., Nijboer, F., Schölkopf, B., & Martens, S. (2013). Fragmentation of Slow Wave Sleep after Onset of Complete Locked-In State. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *09*(09), 951–953. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3002>
- Soltani, M., & Knight, R. T. (2000). Neural Origins of the P300. *Critical Reviews & Trade; in Neurobiology*, *14*(3-4). <https://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v14.i3-4.20>

- Souza, Ana Cláudia de Silva, Yehia, H. C., Sato, M.-a., & Callan, D. (2013). Brain activity underlying auditory perceptual learning during short period training: simultaneous fMRI and EEG recording. *BMC Neuroscience*, *14*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-8>
- Spüler, M. (2019). Questioning the evidence for BCI-based communication in the complete locked-in state. *PLoS Biology*, *17*(4), e2004750. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004750>
- Stevens, A. A., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., & Gore, J. C. (2000). Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, *18*(5), 495–502. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(00\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(00)00128-4)
- Strobel, A., Debener, S., Sorger, B., Peters, J. C., Kranczioch, C., Hoehstetter, K., Engel, A. K., Brocke, B., & Goebel, R. (2008). Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: A simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, *40*(2), 869–883. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.065>
- Sutter, E. E. (1992). The brain response interface: communication through visually-induced electrical brain responses. *Journal of Microcomputer Applications*, *15*(1), 31–45. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0745713892900457>
- Sutton, S. (1979). P300--thirteen years later. In *Evoked brain potentials and behavior* (pp. 107–126). Springer. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-3462-0\\_4](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-3462-0_4)
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, *150*(3700), 1187–1188. <http://science.sciencemag.org/content/150/3700/1187.short>
- Tavalaro, J., & Tayson, R. (1998). *Look up for yes*. Penguin Books.
- Tremblay, K., Kraus, N., McGee, T., Ponton, C., & Otis, B. (2001). Central auditory plasticity: Changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear and Hearing*, *22*(2), 79–90.
- Tremblay, K. (2007). Training-Related Changes in the Brain: Evidence from Human Auditory-Evoked Potentials. *Seminars in Hearing*, *28*(2), 120–132. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973438>
- Turkeltaub, P. E., & Coslett, H. B. (2010). Localization of Sublexical Speech Perception Components. *Brain and Language*, *114*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.03.008>
- Vansteensel, M. J., Pels, E. G. M., Bleichner, M. G., Branco, M. P., Denison, T., Freudenburg, Z. V., Gosselaar, P., Leinders, S., Ottens, T. H., Van Den Boom, Max A, van Rijen, P. C., Aarnoutse, E. J., & Ramsey, N. F. (2016). Fully Implanted Brain-Computer Interface in a Locked-In Patient with ALS. *The New England Journal of Medicine*, *375*(21), 2060–2066. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608085>
- Vidal, J. J. (1973). Toward direct brain-computer communication. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering*, *2*(1), 157–180. <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.bb.02.060173.001105>
- Vigand, P., & Vigand, S. (1999). *Only the eyes say yes: A love story* (1st English language ed.). Arcade Pub.
- Vos, M. de, Gandras, K., & Debener, S. (2014). Towards a truly mobile auditory brain-computer interface: Exploring the P300 to take away. *International Journal of Psychophysiology*, *91*(1), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.08.010>
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(4), 255–274. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.4.255>
- Wang, W., Degenhart, A. D., Collinger, J. L., Vinjamuri, R., Sudre, G. P., Adelson, P. D., Holder, D. L., Leuthardt, E. C., Moran, D. W., Boninger, M. L., Schwartz, A.

- B., Crammond, D. J., Tyler-Kabara, E. C., & Weber, D. J. (2009). Human motor cortical activity recorded with Micro-ECoG electrodes, during individual finger movements. *Conference Proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2009*, 586–589. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5333704>
- Wang, W., Collinger, J. L., Degenhart, A. D., Tyler-Kabara, E. C., Schwartz, A. B., Moran, D. W., Weber, D. J., Wodlinger, B., Vinjamuri, R. K., Ashmore, R. C., Kelly, J. W., & Boninger, M. L. (2013). An electrocorticographic brain interface in an individual with tetraplegia. *PloS One*, 8(2), e55344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055344>
- Weber, E., Köberl, A., Frank, S., & Doppelmayr, M. (2011). Predicting successful learning of SMR neurofeedback in healthy participants: methodological considerations. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(1), 37–45. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10484-010-9142-x>
- Weinberger, N. M. (1995). Dynamic regulation of receptive fields and maps in the adult sensory cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 18(1), 129–158. <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.ne.18.030195.001021>
- Weiskopf, N., Scharnowski, F., Veit, R., Goebel, R., Birbaumer, N., & Mathiak, K. (2004). Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Journal of Physiology-Paris*, 98(4-6), 357–373. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928425705000239>
- Weiskopf, N., Veit, R., Erb, M., Mathiak, K., Grodd, W., Goebel, R., & Birbaumer, N. (2003). Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *NeuroImage*, 19(3), 577–586. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903001459>
- Wijesekera, L. C., & Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4, 3. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>
- Wolpaw, J. R., Ramoser, H., McFarland, D. J., & Pfurtscheller, G. (1998). Eeg-based communication: Improved accuracy by response verification. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering : A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 6(3), 326–333.
- Wolpaw, J. R., Birbaumer, N., Heetderks, W. J., McFarland, D. J., Peckham, P. H., Schalk, G., Donchin, E., Quatrano, L. A., Robinson, C. J., & Vaughan, T. M. (2000). Brain-computer interface technology: a review of the first international meeting. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 8(2), 164–173. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.331.2636&rep=rep1&type=pdf>
- Wolpaw, J. R., Birbaumer, N., McFarland, D. J., Pfurtscheller, G., & Vaughan, T. M. (2002). Brain-computer interfaces for communication and control. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(6), 767–791.
- Wolpaw, J. R., McFarland, D. J., Vaughan, T. M., & Schalk, G. (2003). The Wadsworth Center brain-computer interface (BCI) research and development program. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 11(2), 1–4.
- Wronka, E. A., Kaiser, J., & Coenen, A.M.L. (2012). *Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b*. <https://repository.ubn.ru.nl/bit-stream/2066/102730/1/102730.pdf>
- Wu, C.-T., Weissman, D. H., Roberts, K. C., & Woldorff, M. G. (2007). The neural circuitry underlying the executive control of auditory spatial attention. *Brain*

- Research*, 1134, 187–198. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899306034627>
- Yoo, S.-S., Fairney, T., Chen, N.-K., Choo, S.-E., Panych, L. P., Park, H., Lee, S.-Y., & Jolesz, F. A. (2004). Brain–computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts. *Neuroreport*, 15(10), 1591–1595. [https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2004/07190/Brain\\_computer\\_interface\\_using\\_fmri\\_\\_spatial.12.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/2004/07190/Brain_computer_interface_using_fmri__spatial.12.aspx)
- Yoshimine, T., Yanagisawa, T., Sawada, J., Hazama, T., Mochizuki, H., & Hirata, M. (2013). Communication with ALS patients: neurosurgical approach. *Rinsho Shinkeigaku= Clinical Neurology*, 53(11), 1405–1407.
- Zeman, A. (2003). What is consciousness and what does it mean for the persistent vegetative state. *Adv Clin Neurosci Rehabil*, 3, 12–14. <http://acnr.co.uk/pdfs/volume3issue3/v3i3reviewart2.pdf>

## Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Formelverzeichnis

V Danksagung

VI Lebenslauf

VII Eigene Veröffentlichungen

VIII Anhang

Anhang A Demographie und Krankheitsgeschichte

Anhang B Probandenformular MRB

Anhang C Einverständniserklärung EEG

Anhang D Ergebnisse im EEG-Training

Anhang E Ethikvotum des Instituts für Psychologie

Anhang F Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät

Anhang G Einverständniserklärung Dr. Sebastian Halder

Anhang H Lizenz für die Nutzung von Abbildungen aus Halder et al. (2019)

## I Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyelotrophe Lateralsklerose
ANOVA	Varianzanalyse
ANOVARM	ANOVA mit Messwiederholung innerhalb der Subjekte = repeated measures ANOVA
BA	Brodman Areal
BCI	Brain-Computer Interface
BOLD	blood oxygen level dependent
CLIS	absolute LIS = „complete“ LIS
EEG	Elektroencephalogramm
ECoG	Elektrokortikogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EP	Evoziertes Potential
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ISI	Interstimulus Intervall
ITR	Information Transfer Rate
LIP	Locked-in Patient
LIS	Locked-in Syndrom
LIZ	Locked-in Zustand
μECoG	micro-Elektrokortikographie
MRI	Magnetresonanztomographie
fNIRS	Nahinfrarotspektroskopie
ROI	Region of Interest
SCP	Slow cortical potential
SD	Standardabweichung
SMR	Sensomotorische Rhythmen
SOA	Stimulus Onset Asynchronität
SPM	statistical parametric mapping
TR	Repetitionszeit
VS	Vegetativer Zustand

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Typischer BCI-Kreislauf
Abbildung 2	(A) Darstellung des visuellen Feedbacks (B) Räumliche Darstellung der Positionen der Tierstimmen
Abbildung 3	Vorverarbeitung
Abbildung 4	Räumliche Neuausrichtung (Realign)
Abbildung 5	Zeitliche Neuausrichtung (Slice timing)
Abbildung 6	Strukturelles und funktionelles Bild
Abbildung 7	Segmentierung (Segment)
Abbildung 8	Normalisierung (Normalise)
Abbildung 9	Glättung (Smooth)
Abbildung 10	Histogramme und Q-Q Plots
Abbildung 11	Durchschnittliche ITR aller Testpersonen
Abbildung 12	Durchschnittliche ITR im Vergleich
Abbildung 13	Target versus Nichttarget Kontraste (a) Darstellung der T-Kontraste von Target Stimuli versus Nicht-target Stimuli in einer gemittelten Abbildung zwischen t1 und t5 (b) Darstellung der T-Kontraste von Target Stimuli versus Nicht-target Stimuli separat für t1 und t5 (c) Darstellung des Kontrastes von Target Stimulus gegen Nicht-target Stimulus im t1 zu t5 Kontrast

Abbildung 14 T1 > t5 Kontrast und Signalveränderung zwischen 10 s und 16 s (Darstellung des t1 > t5 Kontrastes im oberen Drittel Darstellung der Zeitverläufe des BOLD Signals in einem Zeitfenster von 10 bis 16 s in den unteren zwei Dritteln)

Abbildung 15 Haupteffekt von Leistung

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Schema für die Auswahl eines Buchstabens während des Trainings im EEG am Beispiel K
Tabelle 2	Ablauf der Messungen in den einzelnen Sitzungen t1 bis t5
Tabelle 3	Schema für die Auswahl eines Buchstabens während des fMRI Experiments am Beispiel A

#### IV Formelverzeichnis

Formel 1            Anzahl der übertragenen bits pro Auswahl eines Buchstabens

## V Danksagung

Für ihre Hilfe bei dieser Dissertationsarbeit möchte ich mich an dieser Stelle bei vielen wichtigen Menschen sehr herzlich bedanken. An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Jens Volkmann für die Übernahme der Betreuung meiner Dissertationsarbeit. Er hat mich während der gesamten Zeit begleitet, mir bei schwierigen Fragestellungen geholfen und mich bei organisatorischen Schwierigkeiten unterstützt und beraten. Auch meiner Doktormutter Frau Prof. Kübler möchte ich meinen Dank aussprechen für die Vergabe eines sehr interessanten Dissertationsthemas, für ihre konstruktive Kritik und Motivation, sowie für ihre Zuverlässigkeit und sofortige Erreichbarkeit in jeder Situation. Mein großer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Sebastian Halder, der mir mit viel Geduld zur Seite gestanden hat, mich bei Fragestellungen immer ausführlich beraten hat, und immer Zeit für mich hatte. Auch für seine statistische Beratung und die Durchführung der Matlab Analysen, sowie die Bereitstellung der Ergebnisse dieser Analysen für meine Dissertationsarbeit möchte ich mich bei ihm bedanken. Mein großer Dank gilt auch meiner Mutter Monika Leinfelder für ihr großes Interesse an meiner Dissertationsarbeit und das Weiterleiten von aktuellen Artikeln zu meinem Dissertationsthema. Weiterhin bedanke ich mich bei Rebekka Loeff für Ihre Beratung in statistischen Fragen, sowie für viele motivierende Gespräche in den gemeinsamen Stunden in der Bibliothek. Miriam Lukas danke ich für die Korrektur meiner Dissertationsarbeit. Mein Dank gilt auch Marion Lang für ihre Unterstützung mit dem Zitierprogramm Citavi. Auch der Sekretärin meines Doktorvaters Prof. Volkmann, Annegret Hauck, möchte ich meinen Dank aussprechen für das geduldige Weiterleiten meiner vielen Emails und Beantworten meiner Fragen. Jhonatan Escobar danke ich dafür, dass er mir bei Computerproblemen immer geholfen hat, für seine Geduld mit mir und für das leckere Essen in den Schreibpausen. Ich danke auch all den freundlichen Menschen aus Kundendiensten und Beratungsstellen, die mir bei EDV-Problemen per E-Mail und Telefon immer zuverlässig geholfen haben. Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mir während der ganzen Zeit zur Seite gestanden haben, mich motiviert haben, meine manchmal schlechte Laune ertragen haben und mich immer wieder aufgebaut haben. Ohne all diese Menschen wäre meine Dissertationsarbeit nicht entstanden, deshalb noch einmal ein großes Dankeschön!

## VII Eigene Veröffentlichungen

Halder, Sebastian; Leinfelder, Teresa; Schulz, Stefan M.; Kübler, Andrea (2019): „Neural mechanisms of training an auditory event-related potential task in a brain-computer interface context“

(Halder et al., 2019)

## VIII Anhang

### Anhang A Demographie und Krankheitsgeschichte

CODE	DATUM	ZEIT
------	-------	------

*Datenschutz ist uns sehr wichtig.*

*Deshalb versichern wir Ihnen, die folgenden Informationen streng vertraulich zu behandeln und ausschließlich für diese Studie zu verwenden.*

### **Daten zu Ihrer Person**

#### Demographisches

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Geschlecht: männlich  weiblich

Familienstand: ledig  verheiratet  geschieden   
verwitwet  eingetragene Partnerschaft

Händigkeit: links  rechts  beide Hände

Schulabschluss: \_\_\_\_\_

Beruf: \_\_\_\_\_

Muttersprache: \_\_\_\_\_

Wenn nicht Deutsch: Seit wann leben Sie in Deutschland? \_\_\_\_\_

#### Krankheitsgeschichte

1. Haben Sie schon einmal einen schweren Schlag auf Ihren Kopf bekommen? Ja  Nein

Wenn ja, wann war das? \_\_\_\_\_

Haben Sie dabei ihr Bewusstsein verloren? Ja  Nein

Wenn ja, für wie lange? \_\_\_\_\_

Kam es hierbei zu einem Gedächtnisverlust? Ja  Nein

Wenn ja, für wie lange? \_\_\_\_\_

Waren Sie deswegen im Krankenhaus? Ja  Nein

Wenn ja, für wie lange? \_\_\_\_\_

2. **Haben Sie schon einmal unter neurologischen oder psychiatrischen Störungen gelitten?** (z.B. Schlaganfall, alkoholbedingte Probleme, Depression)

Ja  Nein

Wenn ja, welcher Art? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bestehen diese Probleme gegenwärtig? Ja  Nein

Wenn ja, welcher Art? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3. **Haben Sie schon einmal einen epileptischen Anfall gehabt?**

Ja  Nein

4. **Haben Sie schon einmal eine andere chronische Krankheit gehabt?** (z.B. Diabetes, Allergien)

Ja  Nein

Wenn ja, welcher Art? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. **Rauchen Sie?**

Ja  Nein

6. **Trinken Sie Alkohol?**

Ja  Nein

7. **Hatten Sie jemals Probleme mit dem Gehör?** (z.B. Tinnitus, Hörsturz)

Ja  Nein

Wenn ja, welcher Art? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bestehen diese Probleme gegenwärtig? Ja  Nein

Wenn ja, welcher Art? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8. **Haben Sie Schwierigkeiten, im Alltag Geräusche zu lokalisieren?**

Ja     Nein

9. **Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?**

Ja     Nein

Wenn ja, welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?

---

---

### Allgemeines

10. **Sind Sie musikalisch? (z.B. Spielen eines Instrumentes, Singen im Chor)**

Ja     Nein

Wenn ja, welcher Art? \_\_\_\_\_

Seit wie vielen Jahren? \_\_\_\_\_ Jahre

11. **Haben Sie Erfahrung mit Gehirn-Computer-Schnittstellen?**

sehr viel     viel     mittel     kaum     gar keine

Wenn ja, welcher Art?

---

---

Auch mit auditorischen Gehirn-Computer-Schnittstellen?

sehr viel     viel     mittel     kaum     gar keine

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

## Anhang B Probandenformular MRB



**Forschungszentrum  
Magnet-Resonanz-Bayern e.V.**

Am Hubland  
D-97074 Würzburg

Patientennummer (Nur für den Untersucher): \_\_\_\_\_

Zum Einsatz kommen folgende Kontrastmittelsubstanzen bzw. Medikaments:

keine  orales Kontrastmittel  intravenöses Kontrastmittel  Adenosin   
Dipyridamol  Andere:

Medizinische Atemgasgemische: Sauerstoff  Carbogen   
(Die Verabreichung von medizinischen Atemgasen erfolgt über eine Atemmaske)

Um eine gefahrlose Untersuchung zu gewährleisten, bitten wir Sie vor dem Betreten der Anlage folgende Fragen zu beantworten:

- |   |    |      |
|---|----|------|
| 1. Tragen Sie einen Herzschrittmacher oder eine Insulinpumpe?   | Ja | Nein |
| 2. Leiden Sie an epileptischen Anfällen ?   | Ja | Nein |
| 3. Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden ?   | Ja | Nein |
| 4. Tragen Sie eine Zahnprothese oder nichtentfernbare kieferorthopädische Hilfsmittel (Retainer, Implantate, Spangen, o.ä.)?  | Ja | Nein |
| 5. Befinden sich in oder auf Ihrem Körper Metallteile/-partikel ?<br>(z. B. Prothesen, OP-Clips, Splitter, Verhütungsspirale, Tätowierungen, Piercings, "Glitzer-Make-Up" o.ä.) | Ja | Nein |
| 6. Könnten Fremdkörper im Auge sein ?   | Ja | Nein |
| 7. Besteht eine Schwangerschaft ?   | Ja | Nein |
| 8. Haben oder hatten Sie beruflich mit Metallverarbeitung zu tun ?  | Ja | Nein |

Vor Betreten des Magnetraumes:

Da Metallteile im Magnetfeld gefährlich sind und die Messung stören können, **müssen sämtliche ferromagnetischen Gegenstände abgelegt werden**. Hierzu zählen vor allem:

- Geldbeutel einschließlich Karten mit Magnetstreifen (Scheckkarten, Telefonkarten etc.)
- Schmuck, Haarspangen, Festivalarmbändchen, lose Metallteile (Schlüssel, Münzen, Kugelschreiber, Feuerzeug)
- Gürtel, Brille, Zahnspange, oder entfernbare Zahnprothesen, Hörgeräte
- Taschenmesser oder Werkzeuge aller Art
- BH mit Metallteilen

Unsere Mitarbeiter sind verpflichtet, Sie auf diesen Punkt noch einmal gesondert hinzuweisen. Bitte bedenken Sie, dass ferromagnetische Objekte im Magneten eine extrem hohe Kraftwirkung erfahren und zur Gefahr für Leib und Leben werden können.

**Mit Ihrer Unterschrift**

- **erklären Sie ihr Einverständnis zur Untersuchung.**
- **bestätigen Sie, dass Sie über einen möglichen Zufallsbefund von unserem Mitarbeiter informiert werden wollen**
- **erklären Sie sich einverstanden, dass die im Rahmen der obigen Messung von Ihnen erhobenen Daten (ermittelte Ergebnisse) in anonymisierter Form benutzt und verarbeitet werden dürfen**

Bitte erklären Sie durch Ihre Unterschrift Ihr Einverständnis zur Untersuchung zu Erprobungszwecken.

Name: \_\_\_\_\_

geb. am: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_

Name des Mitarbeiters

Würzburg, den \_\_\_\_\_

Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift der Versuchsperson

## Anhang C Einverständniserklärung EEG



Prof. Dr. Andrea Kübler  
Institut für Psychologie I  
Arbeitsbereich Interventionspsychologie  
Versuchsleiter:  
Dr. Sebastian Halder  
Tel. 0931 31-89338  
sebastian.halder@uni-wuerzburg.de

### Einwilligungserklärung

Universität Würzburg, Lehrstuhl für Psychologie I

**Titel der Studie: Untersuchung von Trainingseffekten bei der Verwendung einer auditorischen P300-basierten EEG Gehirn-Computer-Schnittstelle mittels fMRI-Analyse**

Ich (Name des Teilnehmers /der Teilnehmerin in Blockschrift)

\_\_\_\_\_

bin mündlich und schriftlich über die Studie und den Versuchsablauf aufgeklärt worden. Ich habe alle Informationen vollständig gelesen und verstanden. Sofern ich Fragen zu dieser vorgesehenen Studie hatte, wurden sie von Herrn/Frau \_\_\_\_\_ vollständig und zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Mit der beschriebenen Handhabung der erhobenen Daten bin ich einverstanden. Die Aufzeichnung und Auswertung der Daten erfolgt pseudonymisiert, d. h. unter Verwendung einer Nummer und ohne Angabe meines Namens. Es existiert eine Kodierliste auf Papier, die meinen Namen mit dieser Nummer verbindet. Diese Kodierliste ist nur dem Versuchsleiter zugänglich und wird nach Abschluss der Datenauswertung gelöscht. Mir ist bekannt, dass ich mein Einverständnis zur Aufbewahrung bzw. Speicherung dieser Daten widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ich bin darüber informiert worden, dass ich jederzeit eine Löschung all meiner Daten verlangen kann, solange die Kodierliste existiert. Wenn die Kodierliste gelöscht ist, sind meine Daten anonymisiert, und ich kann eine Löschung nicht mehr verlangen. Ich bin einverstanden, dass meine anonymisierten Daten zu Forschungszwecken weiter verwendet werden können und mindestens 10 Jahre gespeichert bleiben.

Sollten behandlungsbedürftige Auffälligkeiten im EEG/in der Testdiagnostik erkannt werden, bin ich damit einverstanden, dass mir diese mitgeteilt werden, so dass ich diese ggf. weiter abklären lassen kann. Ich wurde darüber informiert, dass die Information über auffällige Befunde u.U. mit versicherungsrechtlichen Konsequenzen verbunden sein kann.

Ich hatte genügend Zeit für eine Entscheidung und bin bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen. Ich weiß, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich die Teilnahme jederzeit ohne Angaben von Gründen beenden kann.

Eine Ausfertigung der Teilnehmerinformation über die Untersuchung und eine Ausfertigung der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Die Teilnehmerinformationen sind Teil dieser Einwilligungserklärung.

Ort, Datum & Unterschrift des Teilnehmers:

\_\_\_\_\_

Name des Teilnehmers in Druckschrift:

\_\_\_\_\_

Ort, Datum & Unterschrift des Versuchsleiters:

Name des Versuchsleiters in Druckschrift:

**Zusatzvereinbarung für künftige Kontaktaufnahmen im Rahmen dieser Studie**

Ich gebe mein Einverständnis, dass im Falle einer Fortführung dieser Studie oder von Anschlussstudien meine personenbezogenen Daten für eine erneute Kontaktaufnahme weiter verwendet werden dürfen. Ich bin darüber informiert, dass meine Daten bis zum endgültigen Abschluss der Auswertung weiterhin in pseudonymisierter Form (Kodierliste) vorliegen und nur die Studienleitung darauf Zugriff hat. Nach spätestens 10 Jahren werden meine personenbezogenen Daten gelöscht. Bis dahin kann ich jederzeit Auskunft über meine personenbezogenen Daten erhalten und die Löschung meiner Daten verlangen.

JA      NEIN.

**Rückmeldung von Ergebnissen**

Ich bin daran interessiert, etwas über die Ergebnisse der Studie zu erfahren, und bitte hierzu um Übersendung entsprechender Informationen.

JA      NEIN.

Bei Fragen oder anderen Anliegen kann ich mich an folgende Personen wenden:

<p>Versuchsleiter:</p> <p><b>Dr. Sebastian Halder</b> Lehrstuhl für Psychologie I Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg, Tel. 0931 31-89338 sebastian.halder@uni-wuerzburg.de</p>	<p>Projektleiterin:</p> <p><b>Dr. Sebastian Halder</b> Lehrstuhl für Psychologie I Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg, Tel. 0931 31-89338 sebastian.halder@uni-wuerzburg.de</p>
---	--

## Anhang D Ergebnisse des EEG-Trainings

<b>Proband</b>	<b>t2 Wieder- holungen</b>	<b>t2 Präzision in %</b>	<b>t3 Wieder- holungen</b>	<b>t3 Präzision in %</b>	<b>t4 Wieder- holungen</b>	<b>t4 Präzision in %</b>
AMRI01	7	68,5	5	56	6	64
AMRI02	7	62,4	6	71,2	6	72
AMRI03	6	58,2	6	74,1	4	54,1
AMRI04	11	68	5	47	6	53,3
AMRI05	11	74	5	91	5	76,2
AMRI06	5	96	5	98	4	98
AMRI07	10	38,6	9	41	8	35
AMRI08	5	51,8	6	76,3	5	66,6
AMRI09	9	35,5	6	72,2	8	31,1
AMRI10	5	51,1	5	99,9	4	98