

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen
Sektion Funktionelle und Restaurative Neurochirurgie

**Die Bedeutung kognitiver Belastung und
adaptiver Schwierigkeitsanpassung
für Neurofeedback-basiertes Training**

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

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

vorgelegt von

Fels, geb. Huppertz, Meike Louise

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Löwenheim

Tag der Disputation: 06.09.2017

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1. EINLEITUNG	1
1.1 SCHLAGANFALL.....	1
1.2 NEUROPLASTIZITÄT.....	1
1.3 REHABILITATION MITTELS FEEDBACK	3
1.3.1 <i>Elektromyographisches Feedback</i>	4
1.3.2 <i>Elektroenzephalographie im Ruhezustand (Resting State EEG)</i>	4
1.3.3 <i>Brain-Machine-Interface (BMI)</i>	5
1.3.4 <i>Motor Imagery und Motor Execution</i>	7
1.3.5 <i>Die Unfähigkeit einiger Menschen Motor Imagery zu nutzen</i>	9
1.3.6 <i>Motorisches Lernen</i>	11
1.4 INFORMATIONSAUFNAHME UND –VERARBEITUNG / ARBEITSBELASTUNG.....	11
1.4.1 <i>Die kognitive Belastung durch eine Aufgabe (Task Load)</i>	11
1.4.2 <i>Der NASA Task Load Index (NASA-TLX)</i>	13
1.5 ZIELSETZUNG.....	14
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 STUDIENAUFBAU.....	16
2.2 PROBANDEN	18
2.3 GERÄTE, PROGRAMME UND STATISTIK	19
2.3.1 <i>Elektroenzephalographie</i>	19
2.3.2 <i>Ruhe (Resting State) EEG</i>	21
2.3.3 <i>Aufgabenbezogenes EEG</i>	23
2.3.4 <i>BMI / BRI (Brain Robot Interface)</i>	24
2.3.5 <i>EMG mit Amadeo Handroboter</i>	25
2.3.6 <i>Bewertung des Schwierigkeitsgrades</i>	25
2.3.7 <i>Analyse der Leistung und allgemeine Statistik</i>	26
2.4 FRAGEBÖGEN	26
2.4.1 <i>AUDIT / DUDIT (Alkohol-/Drogenkonsum Identifikationstest)</i>	26
2.4.2 <i>Edinburgh Handedness Inventory</i>	26
2.4.3 <i>Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ)</i>	27
2.4.4 <i>NASA-TLX</i>	28
2.5 TRAININGSMETHODEN	29
2.5.1 <i>SMR-Feedback mit BMI</i>	29

2.5.2	<i>BMI mit Adaptation der Schwelle</i>	30
2.5.3	<i>Handroboter für Visuomotor Integration</i>	32
2.5.4	<i>EMG-Feedback für tonische Kontraktion</i>	32
3.	ERGEBNISSE	35
3.1	MOTOR IMAGERY UND MOTOR EXECUTION IM RESTING STATE EEG	35
3.2	BEWERTUNG DER TASKS MIT DEM NASA-TLX	37
3.3	ADAPTATION	43
4.	DISKUSSION	47
4.1	INDIVIDUALISIERUNG DER REHABILITATION NACH SCHLAGANFALL	47
4.2	RESTING STATE EEG ALS SCREENING PARAMETER ZUR AUSWAHL DER BESTEN THERAPIE	51
4.3	ADAPTATION DER SCHWELLE BEIM BMI	54
5.	ZUSAMMENFASSUNG	56
6.	LITERATURVERZEICHNIS	57
7.	TABELLEN UND FRAGEBÖGEN	77
8.	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	84
9.	VERÖFFENTLICHUNGEN	85

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BCI	Brain Computer Interface, siehe BMI
BMI	Brain Machine Interface, Gehirn-Maschinen-Schnittstelle
BRI	Brain Robot Interface, siehe BMI
CIMT	Constraint-Induced Movement Therapy (Behandlung durch erzwungenen Gebrauch nach Taub)
DC	Direct Current, Gleichstrom
DUDIT	Drug Use Disorders Identification Test
EHI	Edinburgh Handedness Inventory (Test zum Ausmaß der Dominanz einer Hand)
EKG	Elektrokardiographie
EDA	Elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
ERD	Event-Related Desynchronization (Ereigniskorrelierte Desynchronisierung)
GSP	Goldstandard Prädiktor
Hz	Hertz
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
KIS	Kinesthetic Imagery Score (Maß des visuellen Vorstellungsvermögens)

KVIQ	Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (Fragebogen zum kinästhetischen und visuellen Vorstellungsvermögen)
MOC	Muscle Output Control
ms	Millisekunde
NASA-TLX	NASA-Task Load Index
PSI	Phase Slope Index
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standard Deviation
SMR	Sensorimotor Rhythm, Sensorimotorische Rhythmen
VIS	Visual Imagery Score (Maß des visuellen Vorstellungsvermögens)
VMI	Visuomotor Integration
VMIQ	Vividness of Movement Imagery Questionnaire
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 Schlaganfall

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall und Herzinfarkt gehören zu den weltweit führenden Todesursachen (Lozano et al., 2012, Murray and Lopez, 1997, WHO, 2012), und nehmen im Rahmen des demographischen Wandels weiter zu (Roth et al., 2015, Forouzanfar et al., 2015). Andererseits überleben immer mehr Patienten einen schweren Schlaganfall. Hierdurch bedingt ist er zu einer der führenden Ursachen für eine erworbene lebenslange Behinderung geworden (Dobkin, 2005, Sharma et al., 2006, Lai et al., 2002). Vor allem ältere Patienten leiden an bleibenden Einschränkungen nicht nur körperlicher, sondern auch kognitiver und sozialer Art (Rachpukdee et al., 2013) mit teilweise einschneidenden Einbußen der Lebensqualität (Tengs et al., 2001) durch Lähmungen von Gesicht, Arm und Hand einer Körperseite (Langhorne et al., 2009) und damit dem Verlust eines unabhängigen, selbstbestimmten Lebens (Clarke and Black, 2005). Trotz intensiver Rehabilitationsarbeit bleiben oft motorische Funktionseinschränkungen zurück, welche eine Rückkehr ins Arbeitsleben, als wichtigen Ort sozialer Interaktion, unmöglich machen (Nowak et al., 2008).

1.2 Neuroplastizität

Das menschliche Gehirn muss in seiner Entwicklung und der Aufrechterhaltung seiner Funktion eine konstante Anpassung an Umweltfaktoren durchführen (Buonomano and Merzenich, 1998, Rossini, 2009). Viele komplexe neuronale Vorgänge können nicht in einem bestimmten Areal des Gehirns verortet werden. Viel mehr basieren sie auf einem umfassenden Netzwerk aufeinander abgestimmter und kooperierender Zentren, welche über das Gehirn verteilt sind. Sobald ein Teil dieses Netzwerkes ausfällt, versucht der Organismus den Verlust durch andere Teile des Gehirns auszugleichen, die die verlorenen Funktionen im Sinne einer neuronalen Reorganisation übernehmen (Shaw, 2001). Dies ist die wichtigste biologische Basis für die

sogenannte Neuroplastizität. Ein Umfeld mit einer Vielzahl von externen Stimuli (Murphy and Corbett, 2009, Sale et al., 2009), wie allgemeinsensorischem und motorischem Input, Lernen und spezifischen Hirnstimulationen befeuert die Neuroplastizität und damit die Reorganisation. Diese Plastizität kann in Form von physiologischen und psychologischen Parametern gemessen werden (Kolb and Gibb, 2011, Stuss et al., 2008).

Plastische Veränderungen des Gehirns brauchen dabei nicht nur Zeit, sondern auch einen regelmäßig wiederholten Strom von Informationen, der genau diesen Nerv und diesen Pfad als wichtig und damit erhaltenswert identifiziert, da inaktive Synapsen allmählich abgebaut werden. Für Schlaganfallpatienten heißt das: die Pfade, die ursprünglich für die Motorik der nun gelähmten Extremität verantwortlich waren, sind nun von dem Netzwerk motorischer Bewegungsmuster abgeschnitten und damit der Gefahr des Abbaus ausgesetzt. Durch dieses „Hebb’sche Lernen“ (Sterr and Conforto, 2012) kann hier die Rehabilitation von Patienten nach einem Schlaganfall verbessert werden (Soekadar et al., 2015).

Unmittelbar nach dem ischämischen Ereignis ist das Gehirn besonders vulnerabel für Folgeschäden des Schlaganfalls, andererseits ist es aber auch besonders empfänglich (Askim et al., 2014, Bernhardt et al., 2013, Biernaskie et al., 2004, Kwakkel et al., 2003) für Trainings, die sich diese erhöhte Neuroplastizität zunutze machen (Dancause et al., 2005, Dancause and Nudo, 2011, Shindo et al., 2011). Es ist daher sinnvoll, rasch nach dem Ereignis mit einem breiten Spektrum an verschiedenen Rehabilitationsansätzen einzusteigen (Pollock et al., 2014). Folgende rehabilitative Ansätze haben sich dabei als besonders günstig erwiesen (Langhorne et al., 2009): *Constraint-induced movement therapy* (CIMT) (Taub and Morris, 2001, Taub et al., 1999, Taub et al., 2002) bei der der gelernte Nichtgebrauch der gelähmten Extremität unterbrochen wird, *elektromyographisches Feedback*, welches das haptische Feedback der Muskelanspannung mit einem anderen Sinnesorgan, zum Beispiel durch visuelle oder auditorische Reize verbindet (Armagan et al., 2003, Dipietro et al., 2011, Doğan-Aslan et al., 2012, Hu et al., 2009, Woodford and

Price, 2007), *mentales Training* (Malouin and Richards, 2010) unter Einbeziehung von Motor Imagery, also die kognitive Simulation einer Handlung (Lotze and Halsband, 2006) und die *Robotik*, die über neuronale Impulse gesteuerte Maschinen einsetzt und damit nicht nur die Rehabilitation beschleunigt, sondern auch irreversible Funktionseinschränkungen im täglichen Leben überbrückt (Mehrholz et al., 2012, Yanagisawa et al., 2011, Kutner et al., 2010).

In der Praxis hat sich vor allem die Kombination mehrerer neurorehabilitativer Verfahren als effektiv erwiesen. Beispielsweise kann ein Motor Imagery Training mit visuellem, auditorischem oder haptischem Feedback (Gomez-Rodriguez et al., 2011, Ramos-Murguialday et al., 2013, Boe et al., 2014) durch ein Brain-Machine Interface (BMI, Gehirn-Maschinen-Schnittstelle) (Ang et al., 2011, Kaiser et al., 2011, Soekadar et al., 2011, Cincotti et al., 2012) unterstützt oder mit einem Roboter gekoppelt werden (Ang et al., 2010, Hogan and Krebs, 2011, Lo et al., 2010, Ang et al., 2014).

1.3 Rehabilitation mittels Feedback

Beim Biofeedback, oder auch - wenn es um neuronale Prozesse geht – Neurofeedback wird Patienten ein eigentlich unbewusst ablaufender, eventuell viszeraler Prozess bewusst und damit steuerbar gemacht, indem er auf einem Computerbildschirm aufgezeichnet wird. Die therapeutische Anwendung von Biofeedback-Verfahren reicht von psychiatrischen Erkrankungen über ADHS, Bluthochdruck und Asthma bis zu chronischen Schmerzen (Dornhege et al., 2007, Rief, 2006). Eine besondere Bedeutung aber kommt dem Neurofeedback in der Rehabilitation von Lähmungen der oberen Extremität nach Schlaganfällen zu.

1.3.1 Elektromyographisches Feedback

Die Elektromyographie (EMG) ist eine nützliche Methode um Muskelaktivität nachzuweisen. Dabei werden die elektrischen Ströme, die Muskelzellen beim Zusammenziehen und Entspannen aussenden, aufgezeichnet und in einem Elektromyogramm (ebenfalls EMG) dargestellt. Besonders wenn viele Muskelzellen gleichzeitig die gleichen Spannungen emittieren zeigen sich Wellen myoelektrischer Aktivität in Potenzialen. Eine besondere Bedeutung hat das EMG zum Beispiel in der Unterscheidung von Nervenerkrankungen versus Muskelerkrankungen. Viele Schlaganfallpatienten mit einer akuten oder chronischen Hemiplegie haben die Fähigkeit, den Arm zu bewegen, vollständig verloren. Oft genügt jedoch die verbliebene elektrische Aktivität in dem betreffenden Muskel, um von einem EMG aufgenommen zu werden. Studien haben gezeigt, dass das EMG-Feedbacktraining die Rehabilitation nach Schlaganfall auf diverse Arten unterstützen und vorantreiben kann: es hat einen deutlichen Effekt auf den Wiederaufbau der Muskelkraft und die funktionelle Wiederherstellung (van Gerven et al., 2009). Zudem können die reflexartigen Versteifungen während aktiver und passiver Bewegungstherapien gemindert werden (Forbes et al., 2011, Hoffmann et al., 2009, Kamper et al., 2003). Andererseits hat sich gezeigt, dass im Gegensatz zu der reinen Muskelermüdung (Guillot et al., 2005) die Ermüdung nach längerer komplexer Muskelarbeit die Fähigkeit zu Motor Imagery einschränken kann, was zu einer deutlichen Diskrepanz zwischen rascher mentaler Planung und zeitlich versetzter motorischer Ausführung von Bewegungen führen kann (Demougeot and Papaxanthis, 2011).

1.3.2 Elektroenzephalographie im Ruhezustand (Resting State EEG)

Die verschiedenen Neuronen des Gehirns kommunizieren mit Hilfe von elektrophysiologischen Wellen miteinander. Die Elektroenzephalographie (EEG)

(Schomer and da Silva, 2012) wird genutzt, um diese Hirnwellen aufzunehmen und daraus ein charakteristisches Muster von Linien, das Enzephalogramm, zu schreiben. Je nach Amplitude und Frequenz der Wellen können Rückschlüsse auf die Aktivität des Gehirns gezogen werden. Die EEG-Wellen werden in verschiedene Bänder nach ihrer Frequenz eingeteilt: α -Rhythmus (8-13 Hz) zeigen wache, entspannte Menschen bei geschlossenen Augen. Der β -Rhythmus (14-40 Hz) ist ein Hinweis auf Aufmerksamkeit und Aktivierung. Ein Ausschnitt daraus, die sensorimotorischen Rhythmen (SMR) (12-15 Hz), hat Bedeutung in der Neurofeedback-Forschung. Ein μ -Rhythmus (7-11 Hz) erscheint bei Entspannung und wird bei Bewegung oder sensorischen Stimuli unterdrückt. Augen öffnen hat keinen Einfluss auf diesen Rhythmus. Der θ -Rhythmus (4-7 Hz) tritt physiologisch bei schläfrigen Jugendlichen und bei der bewussten Unterdrückung von Bewegung auf. Der δ -Rhythmus (<4 Hz) findet sich wiederum bei Kindern, meist über dem okzipitalen Kortex (Ebner and Deuschl, 2010).

Ein wichtiger Aspekt in der Analyse von EEG Wellen und ihrer Verbindung mit Lernen ist der sogenannte Resting State, ein Ruhezustand des Gehirns. Resting State EEG Ableitungen können genutzt werden, um motorisches Lernen vorherzusagen (Wu et al., 2014) und Störungen im kortikalen Netzwerk nach Schlaganfall aufzudecken (Dijkhuizen et al., 2014). Sie sind sehr individuell ausgeprägt (De Vico Fallani et al., 2011). Resting State Netzwerke sind bei der Konsolidierung von motorischem Lernen involviert (Albert et al., 2009a): ihre Verbindungsstärke gibt einen Hinweis auf die individuelle Befähigung, Motor Skills zu erlernen (Albert et al., 2009b), und auf die Begabung bei Motor Tasks (Lee et al., 2011, Zhou et al., 2012), abhängig von persönlichen Eigenschaften (Langer et al., 2012, Putman, 2011).

1.3.3 Brain-Machine-Interface (BMI)

Das Brain-Machine-Interface (BMI, Gehirn-Maschinen Schnittstelle) wird auch Brain-Computer-Interface (BCI) (Wolpaw et al., 2002), genannt. Es ist ein

System, welches vor allem in der Neurotechnik genutzt wird und es Patienten erlaubt, einen Computer nur mit der Kraft der durch ihre Vorstellungskraft ausgelösten Hirnwellen zu steuern (Fetz, 2007). Das BMI bedient sich in seiner Funktion unbewusst ablaufender körperlicher Prozesse. Werden die Prozesse auf einem Bildschirm sichtbar gemacht, kann der Patient in diese eingreifen.

Damit bietet das BMI eine gute Möglichkeit mit hochgradig gelähmten und locked-in Patienten zu kommunizieren und mit ihnen zu trainieren (Ang et al., 2011, Hochberg et al., 2012, Collinger et al., 2013). Das BMI kann unterschieden werden in das assistive BMI, welches verlorene Körperfunktionen durch eine Maschine ersetzt, und in das restorative BMI, welches die Symptome einer Erkrankung durch Lernen zu lindern versucht (Gharabaghi, 2016).

Besonders wichtig für das Neurofeedback ist hier der Sensorimotorische Rhythmus (SMR) (Vernon et al., 2003): wenn eine Bewegung ausgeführt oder sich nur vorgestellt wird, können die korrespondierenden Hirnwellen über dem Motorkortex aufgezeichnet werden. Ein SMR-Feedback (Boulay et al., 2011) kann die Rehabilitation der oberen Extremität unterstützen (Prasad et al., 2010, Buch et al., 2008), vor allem in Verbindung mit einem Amadeo Handroboter (Vukelic and Gharabaghi, 2015a, Brauchle et al., 2015). Es hat sich gezeigt, dass der Handroboter durch haptisches und propriozeptives Feedback, welches dem visuellen Feedback in diesem Zusammenhang überlegen ist (Koritnik et al., 2010, Darvishi et al., 2017), die willentliche Beeinflussung von Hirnaktivität durch die Detektion von Bewegungsplanung fördert (Gomez-Rodriguez et al., 2011). Neurofeedback kann Schlaganfallpatienten damit ein gewisses Maß an Kontrolle und Selbständigkeit im täglichen Leben zurückgeben (Nelson, 2007). Ein Cochrane Review hat gezeigt, dass mentales Training einen positiven Effekt auf die Rehabilitation der oberen Extremität nach Schlaganfall hat (Braun et al., 2006, Silvoni et al., 2011). Das BMI ist eine praktische Herangehensweise, um Motor Imagery zu üben (Hwang et al., 2009): die Probanden stellen sich hierbei vor, sie würden eine bestimmte Bewegung wieder und wieder ausüben, ohne jemals einen Muskel bewegen zu müssen.

Dies ist für Schlaganfallpatienten eine sehr elegante Möglichkeit, die Bewegungen und Beweglichkeit der betroffenen Extremität zu üben, auch wenn sie die Kontrolle über die Muskulatur verloren haben.

1.3.4 Motor Imagery und Motor Execution

Motor Imagery ist eine mentale Trainingsmethode, die schon lange im Spitzensport und in der Physiotherapie verbreitet ist (Dickstein and Deutsch, 2007), denn sie erfordert sowohl motorisches als auch perzeptuelles Lernen (Ingram et al., 2016). Sie hilft, die interne Repräsentation des eigenen Körpers zu verbessern, führt zu einer Stärkung neuronaler Netzwerke am Ort einer Läsion, ebenso wie in umgebenden Hirnbereichen (Sharma et al., 2009) und ist zudem eine wirksame Methode, um ein BMI zu steuern (Curran and Stokes, 2003, Pfurtscheller and Neuper, 1997).

Wenn jemand eine Bewegung ausführt, ist dafür eine komplexe Kaskade von Prozessen in primären (Motorkortex) (Ehrsson et al., 2003) und sekundären motorischen Zentren (Prämotorkortex) (Decety, 1996a, Holper et al., 2010) verantwortlich. Ähnliche Vorgänge laufen auch schon bei der geistigen Simulation einer Bewegungsausführung ab (Gerardin et al., 2000), nur dass der letzte Teil dieser Kaskade, die effektive Ausführung der Bewegung, ausbleibt (Neuper et al., 2006). Diese Planung von Bewegung nennt sich Motor Imagery und findet in posterioparietalen und motorischen Zentren der linken Hemisphäre statt (Creem-Regehr, 2009, Haller et al., 2009, Johnson-Frey et al., 2005, Lewis, 2006, Rushworth et al., 2003). Dem gegenüber steht die Motor Execution, also die eigentliche Ausführung der Bewegung, welche über ein beide Hemisphären umspannendes Netzwerk (Grefkes et al., 2008, Shibasaki, 2012) läuft und auf Signale aus dem kontralateralen primären Motorkortex hin in der tatsächlichen Bewegung kumuliert (Chouinard and Paus, 2006).

Studien haben belegt, dass Motor Imagery und Motor Execution auf sogenannten latenten Fähigkeiten aufbauen, welche unabhängig voneinander

existieren und damit auch getrennt durch ein traumatisches Ereignis geschädigt werden oder erhalten bleiben können (Wiese et al., 2005, de Vries et al., 2011). Allerdings hat sich auch gezeigt, dass Motor Imagery und Motor Execution beide in ähnlichen Bereichen des Gehirns Veränderungen der Oszillationen im α - (8-14 Hz) und im β -Band (15-30 Hz) des EEGs hervorrufen (Decety, 1996a, Ehrsson et al., 2003, Gao et al., 2011, Jeannerod, 1995, Kaiser et al., 2011, Miller et al., 2012, Miller et al., 2010). Besonders ereignisbezogene spektrale Turbulenzen (ERSP: event-related spectral perturbations) im β -Band über dem sensorimotorischen Kortex (Kilavik et al., 2013, Brittain et al., 2014, Herrojo Ruiz et al., 2014, Kraus et al., 2016b) scheinen einen wichtigen Einfluss auf die motorische Rehabilitation nach Schlaganfall (Naros and Gharabaghi, 2015) zu haben.

Es hat sich ein Unterschied zwischen visuellem und kinästhetischem mentalem Training (Guillot, 2004) gezeigt: nur das kinästhetische Motor Imagery scheint zu einer erhöhten Erregbarkeit im Motorkortex zu führen (Stinear et al., 2006), ein nötiges Prärequisit für Neuroplastizität und Neurorehabilitation. Während einige Studien ergaben, dass kurz nach einem Schlaganfall Motor Imagery ohne nachfolgende Bewegung nur einen geringeren Effekt hat (Ietswaart et al., 2011), sehen andere einen besonders starken Trainingseffekt durch Unterlassung der eigentlichen Bewegung (Jeannerod, 1995). In gesunden Vergleichsprobanden aktiviert Motor Imagery sekundär-motorische Strukturen wie Prämotorikortex und parietale Bereiche mit nur einer geringen Stimulation der primär-motorischen Bereiche. Das ist bei Schlaganfallpatienten anders: hier hängt die Qualität des Motor Imagery stark vom Ort der Läsion ab, sodass es zu chaotischem Motor Imagery kommen kann (Kuhlman, 1978). Andererseits hat sich bei einigen Schlaganfallpatienten eine besondere Präzision bei Motor Imagery Übungen mit der kontraläsionalen Extremität im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobanden gezeigt (Johnson et al., 2002).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob ein Motor Imagery Training nicht als alternativer Zugang zur Rehabilitation motorischer Fähigkeiten (Sharma et al., 2006, Zimmermann-Schlatter et al., 2008) und speziell der nach

Schlaganfällen häufigen hochgradigen Lähmung der oberen Extremität (Ietswaart et al., 2011) genutzt werden könnte. Wie stehen Motor Imagery und Motor Execution in Verbindung zueinander? Und haben diese beiden latenten Fähigkeiten einen Einfluss auf die Steuerung eines BMIs?

1.3.5 Die Unfähigkeit einiger Menschen Motor Imagery zu nutzen

Für eine erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen Mensch und Maschine beim BMI ist ein gewisses Maß an Übung nötig. Der Mensch auf der einen Seite muss lernen, welche Hirnwellen der Computer aufnehmen und umwandeln kann, der Computer auf der anderen Seite, welche Hirnwellen der Mensch aussenden wird, um eine bestimmte Bewegung auszuführen. Die vom Menschen ausgesandten Hirnwellen sind im täglichen Leben nicht nachvollziehbar. Deshalb scheint es sowohl gesunden Probanden, als auch Schlaganfallpatienten schwer zu fallen, auf Zuruf in einen gewissen Zustand ihres Gehirn einzutreten (Lotte et al., 2013). Das kann zu einer verringerten Klassifikationsgenauigkeit in der Interaktion zwischen Proband und Klassifikator (erkennt erwünschte EEG-Impulse und wandelt sie in Bewegungsbefehle für den Roboter um) führen. Darunter kann die Konzentration leiden (Hammer et al., 2012) und erhöhter kognitiver Load entstehen (Bauer and Gharabaghi, 2015a, Kirschner, 2002, Schnitzler and Kirschner, 2007). Es kann mit Hilfe von operantem Konditionieren gelingen, zerebrale Netzwerke zu verändern und neu aufzubauen (Bauer and Gharabaghi, 2015b, Naros and Gharabaghi, 2015, Sherlin et al., 2011), wenn das restorative BMI es ermöglicht, dem Patienten bestimmte Hirnzustände zurückzumelden.

Ein wichtiger Aspekt ist hier, dass Patienten nach Schlaganfall nur noch eingeschränkt Bewegungen mit der gelähmten Extremität durchführen können. Bewegungsansätze können aber selbst in vollständig gelähmten Extremitäten sichtbar gemacht werden, um dadurch auf der Basis von Motor Imagery zu lernen EEG-Wellen im α - und β -Wellenbereich zu manipulieren (Decety,

1996b). Allerdings hat sich dabei auch gezeigt, dass es eine sehr große interindividuelle Bandbreite in der Fähigkeit zur Steuerung eines BMIs (Vidaurre and Blankertz, 2010, de Vries et al., 2011, Hammer et al., 2012) gibt, teilweise in anatomischen (Buch et al., 2012, Halder et al., 2011, Varkuti et al., 2013), teilweise in funktionellen Eigenschaften des Gehirns (Blankertz et al., 2010, Grosse-Wentrup et al., 2011, Vukelic et al., 2014, Ahn and Jun, 2015) begründet. Das BMI ist ein bilaterales System, in dem beide Seiten zusammenpassen müssen und der menschliche Anteil kann dazu führen, dass Patienten einem Cognitive Load (kognitive Belastung, s.u.) ausgesetzt sind (de Jong, 2010, Schnotz and Kürschner, 2007).

Sensorimotorische Rhythmen (SMR) sind Wellen im EEG, die durch Desynchronisation unterdrückt werden und so Bewegung oder Motor Imagery anzeigen. Sie liegen im Bereich von 12-15 Hz und damit im α -Band. Studien haben gezeigt, dass die lokalen SMRs im Resting State (Albert et al., 2009b), also in Ruhe bei geschlossenen Augen, bei bis zu einem Drittel der Probanden die willkürliche Modulation von lokalen im β -Wellenbereich liegenden SMRs bei Bewegung vorhersagen können (Blankertz et al., 2010). Andere Studien prognostizierten die Leistung in einem BMI Training (Grosse-Wentrup and Scholkopf, 2012) durch Analyse der γ -Oszillationen (Grosse-Wentrup et al., 2011) im fronto-parietalen Netzwerk. Besonders das Neurofeedbacktraining im α -Band verspricht die Desynchronisation von SMR zu verbessern (Lopez-Larraz et al., 2012). Die Fähigkeit zum Motor Imagery scheint abhängig zu sein von einem Netzwerk zwischen regionalen sensomotorischen Oszillationen im β -Band und distalen Bereichen von α -Band Oszillationen. Probanden zeigten kürzlich in einer Studie ein leistungsabhängiges Muster von α -Band Netzwerken in Abhängigkeit ihres individuellen β -Modulationsbereiches (Vukelic et al., 2014). Es gibt bereits einige Ansätze, um dieser Unfähigkeit mit Hilfe von Lerntechniken und Algorithmen zu begegnen (Bryan et al., 2013, Vidaurre et al., 2011b). Können diese Versuche auch beim restorativen BMI nützlich sein, oder behindern sie den Rehabilitationserfolg? Die Identifikation von neurophysiologischen Korrelaten für die Unfähigkeit ein BMI zu nutzen würde

auf jeden Fall den individualisierten Zuschnitt eines Trainings für Schlaganfallpatienten basierend auf Neurofeedback deutlich erleichtern.

1.3.6 Motorisches Lernen

Das motorische Lernen (engl. motor learning) wird im Deutschen auch Bewegungslernen genannt. Wenn wir eine Bewegung neu oder wieder erlernen, findet motorisches Lernen statt. Auch während wir bereits vertraute Bewegungen ausführen, lernt der Körper ständig durch das taktile und propriozeptive Feedback dazu. Sensorische Plastizität und perzeptuelles Lernen können motorisches Lernen also unterstützen (Ostry and Gribble, 2016, Vahdat et al., 2014). Dabei scheint motorisches Lernen mit einer passiven Bewegung durch einen Roboterarm vor allem in der ersten Phase ebenso effektiv zu sein, wie das Lernen gepaart mit einer aktiven Bewegung (Bernardi et al., 2015). Das Gehirn lernt dabei nach dem Trial-and-Error-Prinzip aus Fehlern und auf Grund stetiger Wiederholung der gleichen Bewegung (Diedrichsen et al., 2010, Hirano et al., 2015). Unterstützt werden kann das motorische Lernen durch belohnendes, sensorisches Feedback (Nikooyan and Ahmed, 2015) und transkranielle Stimulation (Kang et al., 2016).

1.4 Informationsaufnahme und –verarbeitung / Arbeitsbelastung

1.4.1 Die kognitive Belastung durch eine Aufgabe (Task Load)

In der Lernforschung ist die Theorie des Cognitive Loads (Sweller, 1988), also der kognitiven Belastung, formuliert worden. Sie stellt einen Teil des Workloads, der Arbeitsbelastung, dar und ist eine wichtige Variable in der Beurteilung von Leistung bei einer Lernaufgabe. Sie ist definiert als das Verhältnis von Anforderungen einer Aufgabe zu den Ressourcen, die ein Mensch zur Verfügung hat. Jede Aufgabe erfordert eine bestimmte Mischung von

Eigenschaften und Fähigkeiten um sie erfolgreich zu erledigen. Der Workload für eine bestimmte Aufgabe nennt sich manchmal Task Load, teilweise werden beide Begriffe jedoch auch synonym verwandt. Man muss drei verschiedene Arten von Task Load unterscheiden: intrinsischen Load (beispielsweise die Komplexität einer Aufgabe), extrinsischen Load (dieser Load ist der Bewältigung der Aufgabe abträglich und wird durch eine für den Lernenden als sehr komplex empfundene Aufgabenstellung, wenig geeignetes Lernmaterial oder andere Distraktoren hervorgerufen) und lernbezogenen Load (dieser Load ist dem Lernen zuträglich, er misst den mentalen Aufwand, den der Lernende der Aufgabe widmet) (Plass et al., 2010, van Merriënboer and Sweller, 2005).

Der extrinsische Anteil des Workload scheint ein wichtiger Störfaktor in allen Lernprozessen zu sein und besonders die Fähigkeit zur Problemlösung einzuschränken (Sweller, 1988). Andererseits ist der Workload eine wichtige Variable in der Beurteilung von Leistung. Er kann auf drei Arten gemessen werden: durch objektive Leistungsevaluation, durch subjektive Befragung oder mit Hilfe physiologischer Messmethoden. Unterschiedliche Workloads können unterschiedliche physiologische Reaktionen hervorrufen (Dimitrova and Dimitrov, 2003, Novak et al., 2011b, Novak et al., 2010, Schnotz and Kürschner, 2007). Um ein Optimum an Sensitivität, Selektivität und Trennschärfe zu erreichen und gleichzeitig die inhärenten Fehler dieser drei Methoden auszugleichen, können sie miteinander kombiniert werden. Dabei scheint es eine Verbindung zwischen hohem Workload und schlechter Leistung zu geben. Der Workload sollte also in einem optimalen Fenster zwischen Unter- und Überforderung gehalten werden (Schnotz and Kürschner, 2007, Bauer and Gharabaghi, 2015a). Aber wie trifft man diesen schmalen Grat?

Es hat sich gezeigt, dass selbst initial schlechte Leistungen im adaptiven Motorlernen mit BMI durch eine Anpassung des Schwierigkeitsniveaus deutlich verbessert werden können (Bauer and Gharabaghi, 2015a). Ein wichtiger Aspekt beim Lernen scheint die Zone der proximalen Entwicklung (Zone of Proximal Development, ZPD) (Allal and Pelgrims Ducrey, 2000), zu sein. Diese

stellt einen Bereich des Stoffes dar, den der Lernende noch nicht beherrscht, der sich aber in seiner Reichweite befindet (Vygotsky and Cole, 1978).

Ein BMI-Feedbacktraining, welches von den Patienten fordert in einen bestimmten Hirnzustand einzutauchen, ist sehr anspruchsvoll und die Gefahr suboptimaler Ergebnisse ist groß, wenn das Training nicht an den jeweiligen Menschen angepasst wird (Lotte et al., 2013). Der Patient sollte deshalb umfassende Unterstützung durch externe Faktoren wie Belastungskontrolle und Anstrengungsmessung erhalten (Hammer et al., 2012, Kubler et al., 2014, Lorenz et al., 2014). Der Task Load hat sich bei einem Lauftraining für Schlaganfallpatienten als gutes Maß für das Anforderungslevel (Koenig et al., 2011) erwiesen. Bei einigen Schlaganfallpatienten kommt es allerdings zu tiefgreifenden Veränderungen in den kognitiven und neurologischen Prozessen und selbst basale Neurofeedback-Mechanismen funktionieren durch die große Heterogenität der Patienten sehr unterschiedlich gut (de Vries et al., 2011, Schaapsmeeders et al., 2013). Es scheint daher sinnvoll, zuerst bei gesunden Probanden zu eruiieren, wie diese auf verschiedene Neurofeedback-Trainings reagieren. Ein zweiter Schritt sollte dann sein, ein Training zu entwerfen, das auf den einzelnen Patienten und dessen individuellen Load in der aktuellen Situation zugeschnitten ist.

1.4.2 Der NASA Task Load Index (NASA-TLX)

Subjektive Methoden, wie Fragebögen und Selbsteinschätzungs-Tests, haben sich als verlässlich und sensitiv bei der Messung des subjektiv empfundenen Task Loads erwiesen (Stiensmeier-Pelster and Rheinberg, 2003). Besonders herauszustellen ist hier der NASA-Task Load Index (NASA-TLX) (Cao et al., 2009, Rubio et al., 2004), der unter anderem für die Evaluation der kognitiven Belastung während eines BMI Tasks genutzt werden kann (Felton et al., 2012). Physiologische Parameter, wie Hautleitfähigkeit, Lidschlagrate, Herzschlag und Herzratenvariabilität können selbst über längere Zeit subtile Veränderungen im Workload detektieren und sichtbar machen (Cegarra and Chevalier, 2008). Die

Hautleitfähigkeit kann beispielsweise herangezogen werden, um eine hohe kognitive Belastung bei geringer körperlicher Belastung zu erkennen (Kohlisch and Schaefer, 1996). In Studien bewährte es sich, mehrere physiologische Workload Messmethoden miteinander zu kombinieren, um zwischen unterfordernden, angemessenen und überfordernden Aufgaben zu unterscheiden (Novak et al., 2011a).

Eine andere Möglichkeit, Workload zu messen ist die Analyse des EEGs, beispielsweise die der ereigniskorrelierten Potenziale (ERPs) (Kok, 2001).

1.5 Zielsetzung

Die vorliegende Studie verfolgte das übergeordnete Ziel, ein Neurofeedback Training zu entwickeln, das langfristig in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten mit motorischen Einschränkungen der Hand eingesetzt werden kann. Deswegen wurden zunächst grundlegende Eigenschaften und Wirkungen eines Brain-Machine-Interfaces, das im EEG gemessene Hirnaktivität in Bewegungen einer Handorthese umsetzt, bei gesunden Probanden untersucht.

In der ersten Studie wurden die kortikalen Netzwerke von Probanden mittels EEG untersucht, bevor sie unterschiedliche motorische Aufgaben durchführten: Bewegungsvorstellung (Motor Imagery, MI), tatsächliche Bewegungen (Motor Execution, ME) und die Benutzung eines BMI (d.h. MI mit Feedback durch die Handorthese). Hier sollten folgende Fragen geklärt werden:

- Können Ruhe Netzwerke die anschließende Fähigkeit in den unterschiedlichen motorischen Aufgaben vorhersagen?
- Wie unterscheiden sich die kortikalen Netzwerke von MI, ME und BMI-Anwendung?

In der zweiten Studie wurde das BMI Training mit einem etablierten EMG-basierten Neurofeedback Training verglichen, um die jeweilige kognitive Belastung zu ermitteln. Im Einzelnen wurden folgende Fragen untersucht:

- Unterscheiden sich diese Trainingsmethoden im Hinblick auf die jeweilige kognitive Belastung (Workload)?
- Kann die kognitive Belastung anhand kortikaler Netzwerke im EEG bestimmt werden?

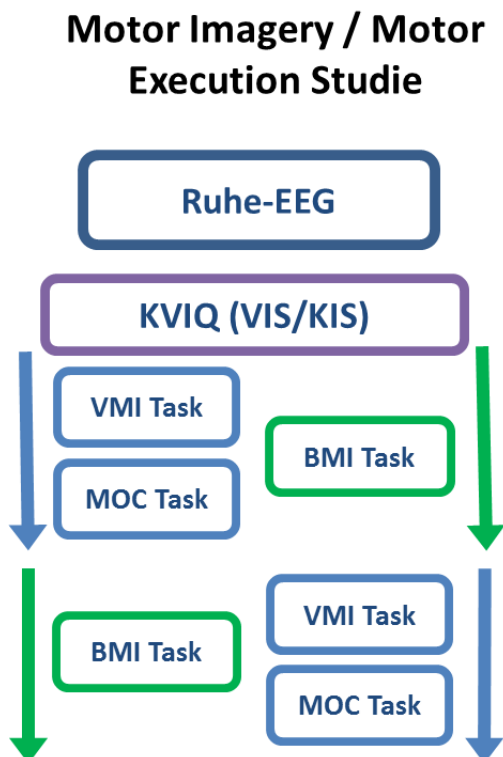
In der dritten Studie erfolgte schließlich eine Schwierigkeits-Adaptation auf der Basis der kognitiven Belastung der Teilnehmer. Hierbei sollte untersucht werden:

- Wie ist der Zusammenhang zwischen der kognitiven Belastung der Teilnehmer und dem Schwierigkeitsgrad des BMI?
- Wie beeinflusst die Schwierigkeitsanpassung die Leistung und die kognitive Belastung?

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

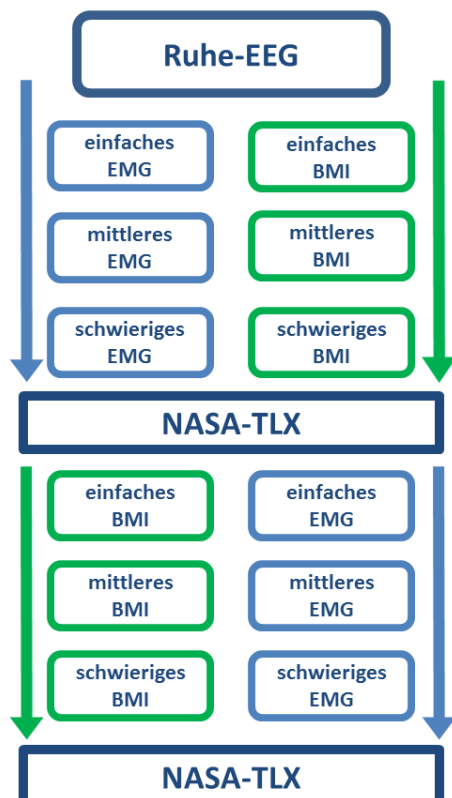
Die ersten beiden Fragen wurden in der Motor Imagery / Motor Execution Studie (Bauer et al., 2015) adressiert. Im Einzelnen wollten wir zeigen, dass sowohl Motor Imagery als auch Motor Execution nötig sind, um ein BMI zu steuern. Deshalb testeten wir beide Komponenten unabhängig voneinander: Motor Imagery mit Hilfe eines Fragebogens zum kinästhetischen und visuellen Vorstellungsvermögen (Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire KVIQ) (Malouin et al., 2007) und Motor Execution im Rahmen von zwei motorischen Aufgaben: die erste Aufgabe fand an einem Amadeo Handroboter statt und testete die visuomotorische Integration (VMI), die zweite Aufgabe maß die tonische Kontraktion (muscle output control, MOC) mit einem EMG. Um eine Benachteiligung durch Ermüdungseffekte auszuschließen, wurden die beiden Aufgaben in einem cross-over Design aneinandergereiht. Zusätzlich durchliefen alle Probanden eine BMI Aufgabe, wie in Grafik 1 dargestellt:



Grafik 1: genereller Versuchsaufbau Motor Imagery / Motor Execution Studie. Motor Imagery lila: KVIQ (Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire), Motor Execution blau: VMI (visuomotorische Integration) und MOC Task (muscle output control), BMI (Brain Machine Interface) grün dargestellt.

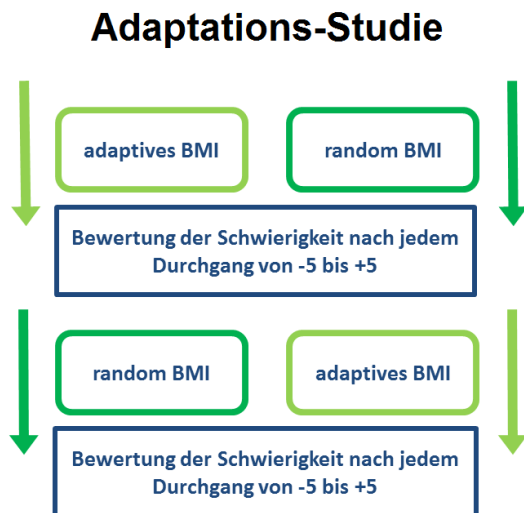
In der Workload Studie (Fels et al., 2015) adressierten wir die dritte und vierte Frage. In dieser Studie durchliefen gesunde Probanden ein Training bestehend aus den beiden Rehabilitationsansätzen, die sich in den letzten Jahren als am vielversprechendsten erwiesen haben: BMI Training und EMG Feedback. Alle Probanden wurden zu Beginn des Trainings an ein 31-Kanal-EEG angeschlossen. Auf eine 5-minütige Phase der Ruhe mit Resting State EEG (geschlossene Augen) folgten in zufälliger Reihenfolge entweder ein EMG-Feedback Training oder ein SMR-Feedback, eingebettet in einen BMI Aufbau. Gleichzeitig war es unser Ziel, an Probanden zu simulieren, welche Rolle Einschränkungen in der Rehabilitation von Schlaganfallüberlebenden spielen und ob diese eher an die Person gebunden sind (zum Beispiel Motivation), oder von der Aufgabe ausgehen (Komplexität der Aufgabenstellung). Um also taskgebundene von probandeneigenen Störfaktoren beim Lernen von Aufgaben zu unterscheiden, erfragten wir nach jeder Aufgabe den Task Load mit Hilfe des NASA-TLX (Hart, 2006). Danach erledigten die Probanden die jeweils andere Aufgabe, ebenfalls gefolgt von einem NASA-TLX (siehe Grafik 2):

Workloadstudie



Grafik 2: genereller Versuchsaufbau der Workload Studie, Elektromyographie (EMG) Task hellblau dargestellt, Brain Machine Interface (BMI) Task grün dargestellt.

Die Adaptations-Studie (Bauer et al., 2016a) adressierte die Fragen 5 und 6 und ist in Grafik 3 dargestellt. Sie bestand aus zwei Blöcken von kinästhetischem Motor Imagery Training am Amadeo Handroboter in einem BMI Aufbau, dem adaptiven Block mit angepasster Schwierigkeit und dem random Block mit zufälliger Schwierigkeit. In beiden Blöcken wurden die Probanden nach jedem Durchgang gebeten, auf einer Skala von -5 bis +5 anzugeben, ob die Aufgabe zu leicht, gerade richtig oder zu schwierig war. Im adaptiven Block wurde daraufhin die Schwierigkeit nach dem Urteil der Probanden angepasst, im random Block wurde eine zufällige Schwierigkeitsstufe gewählt. Die Probanden wussten nicht, in welchem Block sie sich gerade befanden.



Grafik 3: genereller Versuchsaufbau der Adaptations-Studie. Zwei Brain Machine Interface (BMI) Tasks, der adaptive Block in hellgrün, der random Block in dunkelgrün dargestellt.

2.2 Probanden

Für die Motor Imagery-Studie rekrutierten wir 20 dominant rechtshändige (≥ 75 im Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) zur Evaluation der Händigkeit) gesunde Probanden (11 weiblich, 9 männlich) im Alter von 20 bis 58 Jahren (mittleres Alter 28,5 Jahre, SD 10,5) ohne Hinweise auf Drogen- oder Alkoholkonsum (DUDIT (Berman et al., 2005), AUDIT (Babor T, 2001)).

An der Workload-Studie nahmen 21 rechtshändige (≥ 75 im Edinburgh Handedness Inventory) gesunde Probanden (13 weiblich, 8 männlich) im Alter zwischen 20 und 58 Jahren mit einem mittleren Alter von 28,5 Jahren (SD 10,3) teil.

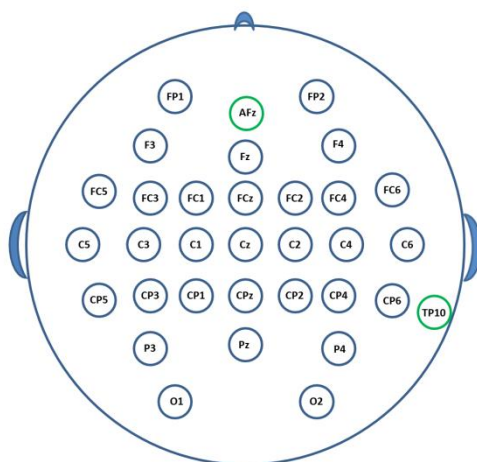
Für die Adaptations-Studie rekrutierten wir ebenfalls 21 gesunde, rechtshändige Probanden (13 weiblich, 8 männlich), mit einem mittleren Alter von 27 Jahren (SD 7,5 Jahre).

Alle drei Studien wurden von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt und alle Probanden unterschrieben nach einer eingehenden Erläuterung vor der Teilnahme eine Einverständniserklärung zur jeweiligen Studie.

2.3 Geräte, Programme und Statistik

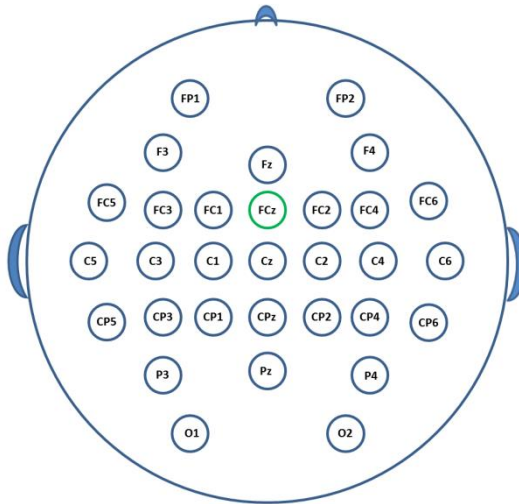
2.3.1 Elektroenzephalographie

Wir nutzten ein 31-Kanal-EEG mit Ag / AgCl Ableitungen über FP1, FP2, F3, Fz, F4, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, P3, Pz, P4, O1 und O2, auf TP10 über dem rechten Mastoid referenziert für die ersten beiden Studien. Die Erdung erfolgte zu AFz, wie in Grafik 4 zu sehen ist:



Grafik 4: EEG-Aufbau für die Motor Execution / Motor Imagery Studie und die Workload Studie, Ableitungen blau dargestellt, Referenzierung grün dargestellt.

In der Adaptations-Studie nutzten wir 30 Ag / AgCl Ableitungen über FP1, FP2, F3, Fz, F4, FC5, FC3, FC1, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, P3, Pz, P4, O1 und O2, auf FCz referenziert, dargestellt in Grafik 5:



Grafik 5: EEG-Aufbau für die Adaptations-Studie, Ableitungen blau dargestellt, Referenzierung grün dargestellt.

Wir nutzten für die Messungen Brain Products (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) Verstärker bei einer Aufnahme rate von 1000 Hz und DC Korrektur mit einer Zeitkonstanten von 10 Sekunden. Alle Daten wurden zur weiteren Verarbeitung und Speicherung online zum BCI2000 (Schalk et al., 2004), einem System zur simultanen Bearbeitung der verschiedenen Daten eines BMIs, geschickt. Die Analyse mit Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) erfolgte dann offline mit selbst geschriebenen oder adaptierten Skripts für MatLab. Ein Versuchsaufbau ist schematisch in Grafik 6 dargestellt.



Grafik 6: Darstellung eines Probanden während des BMI Tasks, in den Amadeo Handroboter eingespannt.

Wir nutzten in unseren ersten Studien zwei Arten von EEG: das EEG während einer Aufgabe, und das Resting State EEG. In der adaptiven Studie nutzten wir nur das EEG während der Aufgabe.

2.3.2 Ruhe (Resting State) EEG

Zu Beginn unserer Untersuchungen wurde ein 5-minütiges Resting State EEG aufgezeichnet. Die Probanden wurden dafür gebeten, in bequemer Position im Stuhl zu sitzen und die Augen zu schließen.

Die Stärke im α -Bereich über den sensorimotorischen Arealen während des Resting State EEGs hat sich als guter Prädiktor für das Funktionieren eines BMI erwiesen (Lopez-Larraz et al., 2012), sodass wir sowohl die korrekte Anwendung von BMI durch die Probanden als auch die Stärke der Sensorimotor Rhythmen nachweisen wollten.

Für die Studie zum Motor Imagery wandten wir verschiedene Filter auf das Resting State EEG an (Epochen, also EEG-Abschnitte gleicher Dauer, von 4 Sekunden, lowpass Filter von 45 Hz, zero-phase lag FIR Filter erster Ordnung, spatial Laplacian Filter (Oostenveld et al., 2011)). Das Signal wurde geschnitten und Epochen mit Artefakten verworfen. Die Stärke der Signale über C3 und C4 wurde dann für den Bereich von 1-35 Hz in den übrigen Epochen mit der Welsh-Methode geschätzt. Wir trennten das Hintergrundrauschen von den zwei Peaks über C3 und C4 mit einem 9-Parameter Model (Blankertz et al., 2010). Die maximale Geräusch-Elevation über dem Hintergrundlevel an beiden Elektroden hat sich als guter Prädiktor für BMI erwiesen (Blankertz et al., 2010), sodass wir sie als Goldstandard Prädiktor (GSP) verwendeten.

Darauf aufbauend reduzierten wir die EEG-Aufzeichnungen und wandten zur Einschätzung der Stärke der sensomotorischen Rhythmen auf den Bereich von 6-16 Hz wieder einen zero-phase lag FIR Filter erster Ordnung an. Artefakte wurden sowohl individuell von Hand als auch automatisch eliminiert (Hyvarinen, 1999).

Für die Workload-Studie schnitten wir das Datenmaterial in sich nicht überschneidende Epochen von 2 Sekunden und eliminierten alle Epochen mit Artefakten. Um das Signal weiter zu filtern und zu schärfen nutzten wir einen spline interpolation spatial Laplacian Filter (Oostenveld et al., 2011). Dann errechneten wir für dieses von Artefakten befreite Signal den Phasenverlaufsindex (Phase Slope Index, PSI).

Der PSI kann die Richtung von Informationsströmen zwischen zwei Signalen anzeigen, unter anderem also Informationen darüber liefern, ob ein Signal Sender oder Empfänger ist, und zeitliche Zusammenhänge aufdecken (Nolte et al., 2008, Haufe et al., 2013). Er hat sich als widerstandsfähig gegenüber Verfälschung wirklich interagierender zusammenhängender Systeme durch Störsignale und Rauschen erwiesen (Nolte et al., 2010). Der PSI erleichtert die Evaluation der non-linearen Interaktion zweier Signale von unabhängigen Quellen. Eine Erhöhung der Phasenverschiebung bei steigenden Frequenzen

zwischen zwei Signalen erlaubt es uns, die systematische Phasenverschiebung von zwei Signalen zu ermitteln. Dies führt zu einem positiven Phase Slope.

Wir haben die bei Nolte et. al. (Nolte et al., 2010) beschriebene Methode etwas abgewandelt, um nicht nur einen Durchschnitt über die Epochen zu erreichen, sondern auch zu erfahren, ob ein Kanal Sender (positiv) oder Empfänger (negativ) ist (Bauer et al., 2015). Wir unterteilten das Signal in Epochen und errechneten die Stabilität und Richtung von Verbindungen zwischen den Kanälen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Lateralisation von centro-parietalen Verbindungen im α -Bereich während eines BMI Tasks zunimmt (Vukelic et al., 2014).

2.3.3 Aufgabenbezogenes EEG

Das sogenannte task-related EEG während einer Aufgabe wurde für die erste Studie reduziert und in 2-sekündige Epochen geschnitten. Diese wurden dann gefiltert (two-pass Butterworth low-pass filter, Ordnungszahl 4, <48 Hz). Alle Epochen, die Artefakte aufwiesen, wurden verworfen. Einige Kanäle konnten mit spherical spline interpolation repariert werden. Um die Frequenzstärke von 1-40 Hz zu evaluieren nutzten wir multitaper frequency transformation und discrete spheroidal sequences mit einer Frequenzglättung von 2 Hz.

Für die adaptive Studie nutzten wir ein autoregressives Modell mit einer Ordnungszahl von 32 und einer Fensterspanne von 500 ms. Die β -Stärke wurde alle 40 ms reevaluiert (Gharabaghi et al., 2014b, Gharabaghi et al., 2014c, Gharabaghi et al., 2014d). Das EEG-Signal wurde auf 500 Hz heruntergetaktet, die Auflösung also reduziert und das Signal zugeschnitten. Wir errechneten den Phase Slope Index ψ jeder Epoche für die α -, β - und θ -Bereiche (Nolte et al., 2008). Die Höhe von ψ ist unabhängig von der Signalstärke und damit ein gutes Maß für die Stärke der Verbindung zwischen zwei Elektroden. Desgleichen errechneten wir die Stärke im α -, β - und θ -Bereich über alle Durchgänge und Epochen für jeden Probanden.

Eine genauere Beschreibung der Berechnung des aufgabenbezogenen EEGs folgt im Rahmen des BMI.

2.3.4 BMI / BRI (Brain Robot Interface)

Ein linearer Klassifikator (Aloise et al., 2012) kann diese mit dem EEG aufgenommenen Hirnwellen in einen Bewegungsbefehl an eine Maschine umwandeln (van Gerven et al., 2009, Bai et al., 2008), der einfachsten Form eines BMI (Wolpaw et al., 2002, Birbaumer and Cohen, 2007).

Wir konzentrierten uns mit unserem Klassifikator auf das β -Spektrum, da Ereignis-bezogene spektrale Turbulenzen in diesem Bereich einen Hinweis auf das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen (Rossiter et al., 2014) im Sinne von herabgesetzter kortikospinaler Aktivität (Takemi et al., 2013) liefern können. Der Vorteil des von uns genutzten restaurativen BMI Aufbaus (Faller et al., 2014, Kaiser et al., 2011) bei gesunden Probanden als Modell für Patienten mit Schlaganfall besteht in der besseren Förderung von Plastizität im Gehirn durch Benutzung und Bewegung der gelähmten Extremität im Rahmen spezieller Muster von Aktivität im Gehirn (Bauer and Gharabaghi, 2015b, Daly and Wolpaw, 2008). Bei dem assistiven, unterstützenden BMI dagegen steuern Patienten nur eine externe Maschinerie, ohne dass die eigentlich damit verbundene Bewegung der Extremität ausgeführt wird.

In unserem Fall bestand die Computer- / Maschine-Hälfte aus einem Amadeo Handroboter, in den die linke Hand der Probanden eingespannt war, Hirnwellen wurden über ein EEG aufgenommen. Dabei reagierte der Computer speziell auf die Sensorimotor Rhythmen, welche Motor Imagery ausführende Probanden unbewusst aussenden.

2.3.5 EMG mit Amadeo Handroboter

Wir nutzten in unseren Versuchen nur Oberflächenelektroden, um die Muskelpotenziale aufzunehmen. Dabei wird eine Elektrode auf die Haut über dem zu untersuchenden Muskel aufgeklebt.

Wir untersuchten in unserer Studie die motorische Aktivität in folgenden Muskeln: Abductor pollicis brevis, Flexor pollicis brevis, Flexor digitorum superficialis und Extensor digitorum communis des linken Armes, bzw. der linken Hand bei einer Aufnahmerate von 1000 Hz. Wir klebten jeweils Paare von Elektroden: eine über dem Muskel selbst und eine über den Knochen als Referenz. Anschließend wurden die Probanden an den Amadeo Handroboter von Tyromotion angeschlossen (Tyromotion GmbH, Graz, Österreich).

2.3.6 Bewertung des Schwierigkeitsgrades

Wir errechneten Pearsons Korrelationskoeffizient, um den Zusammenhang zwischen Bewertung des Schwierigkeitsgrades und der Schwelle für das BMI aufzudecken. Dabei konzentrierten wir uns auf den random Block, da die Schwellen im adaptiven Block sehr viel weiter auseinander lagen. Wir verglichen die Schwellenprogression beider Blöcke mit den Probanden als zufälligem Faktor mit einer Varianzanalyse. Des Weiteren verglichen wir die Bewertungen des Schwierigkeitsgrades beider Blöcke mit der Schwelle als festem Faktor. Da die Schwellen im random Block nur einen eingeschränkten Umfang hatten, konnten die beiden Blöcke nicht direkt miteinander verglichen werden. Wir führten deshalb eine Bootstrap Simulation durch, um sicher zu gehen, dass die gemessenen Effekte valide waren und nicht durch unser Setup zustande kamen. Dabei versuchten wir mit einem linearen Modell vorherzusagen, welche Bewertung des Schwierigkeitsgrades Probanden im random Block bei einer bestimmten Schwellensetzung vornehmen würden. Dies übertrugen wir auf den adaptiven Block. Zusammen mit der Simulation hatten wir folglich drei Blöcke, die wir miteinander vergleichen konnten: random, adaptiv und simuliert.

2.3.7 Analyse der Leistung und allgemeine Statistik

Um die Leistung unserer Probanden in der adaptiven Studie zu messen, nutzten wir die Klassifikationsgenauigkeit (Thomas et al., 2013, Thompson et al., 2013) als Maßstab. Wir ermittelten die mittlere Klassifikationsgenauigkeit pro Proband mit Hilfe der Richtig- und Falsch-Positiven für jede Epoche und teilten diese durch die maximalen Positiven in dem Zeitabschnitt, um die Richtig-Positiv- (TPR) und Falsch-Positiv-Rate (FPR), sowie den positiven prädiktiven Wert (PPV) (Altman and Bland, 1994) zu errechnen. Um eine Normalverteilung aller Befunde zu garantieren, nutzten wir einen Kolmogorow-Smirnow-Test für alle Verhaltenstests (KIS, VIS, VMI, MOC), für Resting State Prädiktoren (Ψ , Ψ_{net} und GSP) und für die Fähigkeit zur Kontrolle eines BMI. Wir teilten die Probanden mit Hilfe des MatLab-eigenen Algorithmus je nach Workload Profilen in zwei Gruppen oder Cluster ein.

Zusätzliche statistische Parameter sind in der Publikation der Adaptionsstudie Bauer et al, 2016 (Bauer et al., 2016a) genannt.

2.4 Fragebögen

2.4.1 AUDIT / DUDIT (Alkohol-/Drogenkonsum Identifikationstest)

Zum Ausschluss von Alkohol- oder Drogenproblemen führten wir mit allen Probanden einen AUDIT (Babor T, 2001) (Alcohol Use Disorder Identification Tool) und DUDIT (Berman et al., 2005) (Drug Use Disorder Identification Tool) wie in Grafik 7 dargestellt durch.

2.4.2 Edinburgh Handedness Inventory

Alle Patienten machten zu Beginn ein Edinburgh Handedness Inventory (EHI), in dem der Grad der Händigkeit bei Patienten abgefragt werden kann. All







unsere in die Studie eingeschlossenen Probanden zeigten Werte über 70% und waren damit dominant rechtshändig. Das Formular ist in Grafik 8 dargestellt.

2.4.3 Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ)

Um Motor Imagery zu evaluieren haben sich zwei Fragebögen als besonders geeignet erwiesen, der Vividness of Movement Imagery Questionnaire (VMIQ) (Isaac et al., 1986) und der Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) (Malouin et al., 2007). Der VMIQ beruht eher auf großen Bewegungen des ganzen Körpers. Da die Probanden jedoch in unseren Trainings eher feine Bewegungen der individuellen Extremitäten durchführen mussten, entschieden wir uns für den KVIQ. Klassischerweise werden Probanden angewiesen, sich Bewegungen von Armen, Beinen und Nacken der dominanten und non-dominanten Seite vorzustellen (Malouin and Richards, 2010). Wir verkürzten den Test auf die neun Fragen zur oberen Extremität und Achse, da wir uns in unserem Training auf die linke obere Extremität beschränkten. Jede der neun Bewegungsanweisungen wurde vom Untersucher vorgelesen und demonstriert. Der Proband führte dann die Bewegung einmal aus und stellte sich einmal vor, sie auszuführen. In dem folgenden Fragebogen gaben die Probanden an, wie gut sie sich das Gefühl vorstellen können, die Bewegung auszuführen (kinästhetische Vorstellungskraft) und wie gut sie sich vorstellen können, wie es für einen anderen aussieht, wenn sie die Bewegung ausführen (visuelle Vorstellungskraft). Die Skala reicht von 1 (keine Vorstellung vom Gefühl / keine Vorstellung vom Aussehen) bis 10 (Gefühl so stark wie Ausführen / Bild so deutlich wie Sehen). Wir sammelten also Daten über die kinästhetische (KIS) und visuelle (VIS) Imagery für die linke obere Extremität, wie in Grafik 9 zu sehen.

2.4.4 NASA-TLX

Nach jedem Task hatten die Probanden die Möglichkeit, den Einfluss der sechs im NASA-TLX (Cao et al., 2009) festgehaltenen Komponenten auf den Task zu bewerten. Diese wurden aus der amerikanischen Originalversion folgendermaßen für die deutschen Probanden übersetzt: Konzentration, Kraft, Zeit, Erfolg, Gutes Gefühl und Anstrengung. Jeder Begriff wurde mit einem Piktogramm, wie in Grafik 10 gezeigt, gepaart. Dann wurden die Begriffe in 15 Paaren einander auf dem Computerbildschirm mit der Aufgabe gegenübergestellt, jeweils die Komponente zu wählen, die für den soeben erfüllten Task als wichtiger eingestuft wurde.

Ursprüngliche Bezeichnung	Piktogramm	Deutsche Übersetzung
Mental Demand		Konzentration
Physical Demand		Kraft
Temporal Demand		Zeit
Performance		Erfolg
Frustration		Gutes Gefühl
Effort		Anstrengung

Grafik 10: Darstellung der 6 Aspekte des NASA Task Load Index (NASA-TLX) mit Piktogramm und deutscher Übersetzung.

2.5 Trainingsmethoden

2.5.1 SMR-Feedback mit BMI

Die Probanden wurden zu Anfang des SMR-Feedback Trainings mit der linken Hand in den Amadeo Handroboter eingespannt, und eine individuell angenehme Handposition mit locker gebeugten Fingern als Ausgangsposition eingestellt. Jeder Finger der Hand ruhte auf einem separat beweglichen Schlitten. Der Motor Task mit BMI bestand aus 3 gleichen Durchgängen, jeweils etwa 5 Minuten lang und erneut unterteilt in 20 Einzelübungen nach dem folgenden Schema: 2 Sekunden Vorbereitungsphase, 6 Sekunden Öffnungsphase der linken Hand und 6 Sekunden Entspannungsphase.

In der Vorbereitungsphase sollten die Probanden sich auf das Stichwort (Walter et al., 2012) „Linke Hand“ hin vorbereiten. Die Öffnungsphase wurde mit den Worten „Los“ angekündigt. Nun sollten sich die Probanden vorstellen, sie würden die Hand öffnen. Sobald der lineare Klassifikator in der Motor Imagery Phase die mit überschwelligem Desynchronisationen bei Motor Imagery assoziierten kortikalen Oszillationen im β -Bereich (Vukelic et al., 2014) bemerkte, wurde der Amadeo Handroboter aktiv und extendierte passiv die Finger der linken Hand als propriozeptives Feedback über die Leistung der Probanden. Ein Abbrechen der Desynchronisation führte zu einem Anhalten des Roboters. Die drei Durchgänge unterschieden sich in der zu erreichenden Schwelle zunehmender Schwierigkeit, zuerst von 0, dann auf 0,9 und schließlich auf 1,4.

Die Entspannungsphase wurde auditorisch mit dem Wort „Entspannen“ angekündigt. Der Handroboter glitt anschließend wieder in seine Ausgangsposition zurück. Der lineare Klassifikator teilte die Epochen je nach ereigniskorrelierter Desynchronisierung oder Ruhephase in Ruhe und Motor Imagery Phasen auf. Für die Motor Imagery-Studie wurden die β -Frequenzen (16-22 Hz) alle 40 ms über den rechtsseitigen Sensorimotorarealen C4, FC4 und CP4 (kontralateral zur linken Hand) (Gharabaghi et al., 2014a, Vukelic et al., 2014, Vukelic and Gharabaghi, 2015b) basierend auf den jeweils letzten

500 ms (McFarland and Wolpaw, 2008) analysiert. Wir nutzten für unsere Vorhersagen ein autoregressives Modell mit Model Order 32 basierend auf dem Burg Algorithmus.

Als Indikator für die Motor Imagery Performance in der Workload-Studie zogen wir ebenfalls die Zeit der überschwelligen willentlichen Desynchronisation in der Motor Imagery Phase heran, die als Hinweis auf eine hohe Klassifikationspräzision dient. Wir wählten eine etwas engere Frequenzspanne von 17-21 Hz und errechneten wieder alle 40 ms die mittlere Stärke über FC4, C4 und CP4 mit einem autoregressiven Modell ähnlich dem Burg Algorithmus, jedoch mit einer Modellordnung von 16. Alle Kanäle wurden gleich gewichtet und das sensorimotorische Gewicht über die 40 ms kumuliert, was der Rationale hinter der Rehabilitation, mit BMI die ereignis-korrelierten Desynchronisationen im β -Bereich (β -ERDs) zu fördern, entgegenkommt (Bauer and Gharabaghi, 2015b).

Die genauen Methoden für die Motor Imagery und Motor Execution-Studie Bauer et al, 2015 (Bauer et al., 2015), sowie für die Workload-Studie Fels et al, 2015 (Fels et al., 2015) können den beiden Publikationen entnommen werden.

2.5.2 BMI mit Adaptation der Schwelle

Es hat sich gezeigt, dass bestärkendes Lernen (reinforcement learning) ein neuroprothetisches Trainingsmodell unterstützen (Mahmoudi et al., 2013) und der Lerneffekt durch Adaptation der Schwierigkeit verbessert werden kann (Bauer and Gharabaghi, 2015b). In dem Adaptationstask wurde deshalb mit Hilfe der Anpassung der Schwelle für Erkennung von Motor Imagery der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe variiert.

Der Aufbau des BMIs mit einem Amadeo Handroboter, welcher bei ERDs im β -Bereich des EEGs als Zeichen für Motor Imagery mit einer Öffnung der eingespannten linken Hand reagiert, war der gleiche wie oben beschrieben. Es gab bei diesem Task erneut zwei Gruppen, die jeweils zwei Blöcke von Training

durchführten. Die erste Gruppe erledigte einen BMI Task mit 9 Durchgängen von jeweils 15 Einzelübungen, also 135 insgesamt. Nach jedem Durchgang wurden die Probanden gefragt wie schwierig sie den Task erlebt hatten. Dafür wurde eine Skala von -5 „viel zu schwierig“ bis +5 „viel zu einfach“ verwendet. Auf der Basis dieser Einschätzung wurde die Schwelle des BMIs angepasst. Wir begannen den ersten Durchgang mit einer Schwelle von +0,6. Bewertete der Proband den Durchgang mit einem negativen Wert auf der Skala als zu schwierig, setzten wir die Schwelle um 0,2 herunter, bewertete er ihn mit einem positiven Wert auf der Skala, also als zu einfach, setzten wir den Wert um 0,2 hoch. Bewertete der Proband den Durchgang als optimal mit einer 0 auf der Skala, veränderten wir den Schwellenwert nicht. Für diese Gruppe folgte daraufhin der random Block. Die Probanden wussten nicht in welcher Gruppe sie sich befinden. Erneut erledigten sie einen Task und wieder mussten sie daraufhin auf der Skala von -5 bis +5 bewerten, wie schwierig sie den Task fanden. Diesmal jedoch wurde ohne ihr Wissen die nächste Schwelle nicht auf Grund ihrer Bewertung gewählt, sondern nach einem vorher festgelegten Plan an zufällig zugewiesenen Werten zwischen -0,2 und +1,4 (-0,2, 0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2 oder 1,4).

Die zweite Gruppe erledigte erst den random Task und dann den adaptiven Task.

Wir verrechneten die Signalstärken der aktiven Phasen so mit dem EEG in Ruhephasen, dass positive Schwellen eine stärkere Desynchronisation erforderten (Bauer et al., 2016a). Des Weiteren stellten wir eine Funktion $D(x)$ für jeden Vektor x auf, um eine Gruppenzugehörigkeit (Theodoridis and Koutroumbas, 2009a) zu ermitteln. Damit konnte der Untersucher die Spezifität, Sensitivität und Genauigkeit in dem geringen Verarbeitungsumfang des Klassifikators beeinflussen (Theodoridis and Koutroumbas, 2009b). Die Schwelle wurde für jeweils einen Durchgang von 15 Einzelübungen definiert.

Wie schon in den beiden anderen Studien wurde in der Adaptations-Studie die Neuromodulation des Probanden alle 40 ms mit der Schwelle abgeglichen und

als genügend bewertet, wenn mindestens in den letzten 5 Epochen, entsprechend 200 ms, die Schwelle erreicht oder überschritten wurde. Nur dann bewegte sich die Hand des Amadeo Handroboters. Sollte in der Ruhephase die Schwelle erreicht oder überschritten werden, wurde dies als falsch positiv gewertet und verworfen.

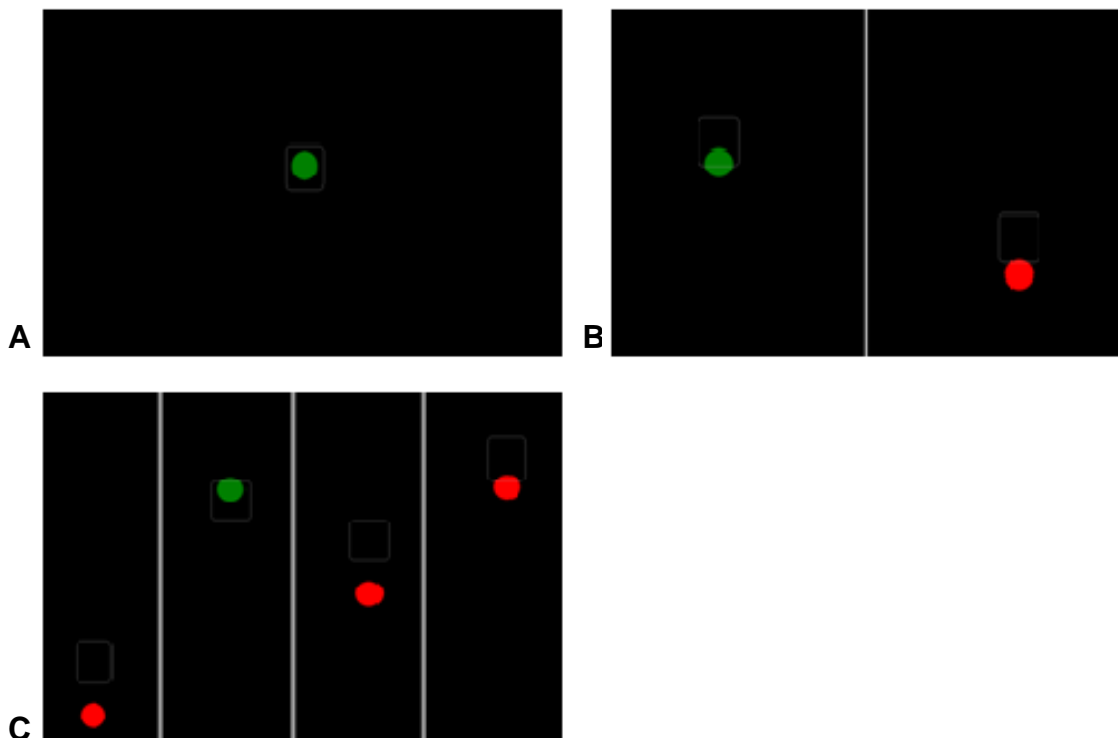
2.5.3 Handroboter für Visuomotor Integration

Bei der Aufgabe zur Auge-Hand-Koordination sahen Probanden einen horizontalen Balken auf einem Computerbildschirm. Der Balken bewegte sich mit einer regelmäßigen Geschwindigkeit von oben nach unten (sinusoidaler Rhythmus mit 0,1 Hz). Gleichzeitig erschien auf dem Bildschirm ein Ball von ca. 3 cm Durchmesser, den die Probanden mit Hilfe des Handroboters steuern konnten: eine Anspannung des Muskels führte zu einer Hebung des Balls auf dem Bildschirm, eine Entspannung des Muskels führte dazu, dass der Ball nach unten sank. Ziel der Aufgabe war es nun, den Ball immer durch langsame, kontrollierte Anspannung und Entspannung der Muskeln auf dem sich bewegenden Balken zu halten. Wir errechneten Pearsons Korrelationskoeffizienten zwischen der Bewegung des Balkens und der Position des Balls, um damit bei den Probanden die Fähigkeit zu visuomotorischer Integration (VMI) zu messen.

2.5.4 EMG-Feedback für tonische Kontraktion

Bei der Aufgabe zur Muskelkontrolle erschien wieder ein Ball auf dem Bildschirm. Die Probanden konnten auch diesen durch Anspannung eines Muskels heben und durch Entspannung des Muskels sinken lassen. Statt eines Balkens erschien diesmal ein weißes Rechteck mittig auf dem Bildschirm. Ziel war es, den Ball durch die richtige Stärke der Anspannung innerhalb dieses Rechteckes zu halten. Je höher der Kasten angezeigt wurde, desto mehr Anspannung war nötig. Im Gegensatz zu der eher variablen, feinen Motorik der

Aufgabe zuvor musste hier eine konstante, tonische Kontraktion gezeigt werden. Sobald der Ball auf Höhe des Kastens gehalten wurde, änderte er seine Farbe von rot zu grün. Entfernte er sich von dem Niveau des Kastens, wurde er wieder rot. Diese Aufgabe beinhaltete 4 Schwierigkeitsstufen: auf der ersten Stufe mussten die Probanden nur einen Muskel anspannen und sahen auch nur einen Korb auf dem Bildschirm. Sie hatten 10 Sekunden Zeit, den Ball im Kasten zu halten, es folgten 5 Sekunden Pause. Dann rutschte der Kasten auf eine andere Höhe, sodass ein anderes Ausmaß von Anspannung nötig war. Nach 6 Durchgängen folgte die nächste, schwierigere Stufe: es erschienen 2 Bälle und auch 2 Kästen auf dem Bildschirm, welcher jetzt in der Mitte vertikal geteilt war, wie in Grafik 11 gezeigt:



Grafik 11: Beispiele für die Darstellung des EMG-Feedbacks für tonische Kontraktion auf dem Bildschirm bei A einem, B zwei oder C vier Muskeln.

Jeder Ball konnte nur mit einem Muskel gesteuert werden, das heißt der Ball für den Abductor pollicis brevis reagierte nicht auf die Anspannung des Flexor

digitorum communis und umgekehrt. Wieder hatten die Probanden in 6 Durchgängen jeweils 10 Sekunden Zeit, die beiden Bälle auf den Niveaus der beiden Körbe zu halten. Da die beiden Niveaus sehr unterschiedlich sein konnten, war dieses Level eine große Herausforderung. Zum Schluss folgte die höchste Stufe mit vier Kästen und vier Bällen gleichzeitig. Zu Beginn der Aufgabe wurde der gesamte Umfang der Muskelkraft des Probanden in diesen vier Muskeln evaluiert, indem der Proband gebeten wurde, fest die Faust zu schließen und die Hand dann zu entspannen. Der weiße Kasten war mit einer 5%-Toleranzspanne dieser individuellen Kraft berechnet. Die Kraft der 4 Muskeln wurde alle 40ms als die Zahl der Nulldurchgänge in den letzten 500 ms nach Airaksinen et al berechnet (Airaksinen et al., 2001, Inbar et al., 1986). Die durchschnittliche Zeit, während der die Muskelanspannung auf dem gewünschten Niveau blieb, wurde als Indikator für die tonische Muskelkontrolle (muscle output control, MOC) gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Motor Imagery und Motor Execution im Resting State EEG

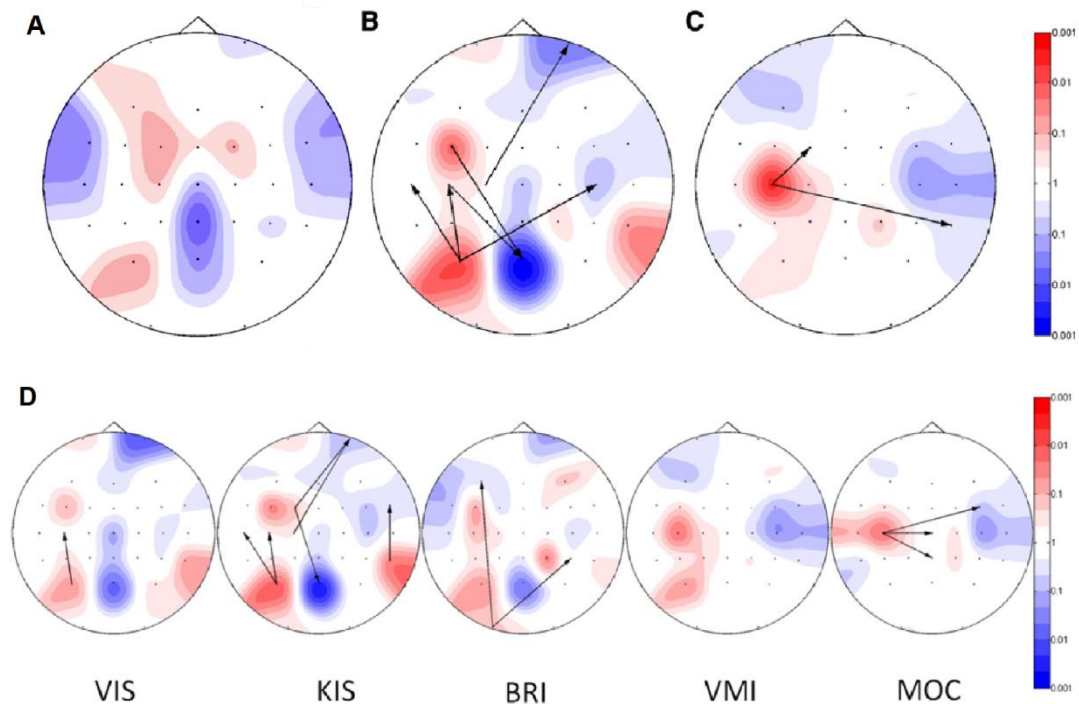
Die erste Studie kam zu folgenden Ergebnissen:

- Ruhe EEG-Netzwerke können die anschließende Fähigkeit der Probanden zu MI, ME und BMI-Anwendung vorhersagen.
- Die Netzwerke für MI und ME überlappen sich zum Teil, zeigen jedoch auch relevante Unterschiede. Die BMI-Anwendung kann die Netzwerke und Fähigkeiten von MI und ME überbrücken.

Diese Ergebnisse sind in folgende Publikation eingeflossen:

Bauer R, Fels M, Vukelić M, Ziemann U, Gharabaghi A. Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain-robot interface. Neuroimage. 2015 Mar;108:319-27.

Im Einzelnen wurden folgende Befunde erhoben: In Resting State Phasen zeigten sich ganz spezifische kortikale Transmissions- und Empfangsmuster. Insgesamt korrelierte die Netzwerkaktivität beider Hemisphären (siehe Grafik 12 A) (Bauer et al., 2015) signifikant.



Grafik 12: A EEG-Aktivität im Resting State. B Pearsons Korrelation zwischen dem Netzwerk der ersten latenten Fähigkeit und der Fähigkeit zu Motor Imagery bzw. C Motor Execution. D Beziehung von Resting State Netzwerk und Leistung in den 5 Tasks: VIS = Visual Imagery Score, KIS = Kinesthetic Imagery Score, BRI = Brain-Robot-Interface, VMI = Visuomotorische Integration, MOC = Muscle Output Control. Rote Farbe zeigt positive Werte, blaue Farbe zeigt negative Werte. Grafik modifiziert nach Bauer, et al. (Bauer et al., 2015).

Schon die visuelle Analyse der Korrelationsmatrix zeigte zwei Cluster als Hinweise für zwei latente Fähigkeiten (Bauer et al., 2015). Dies bestätigte sich im Screeplot von Kaisers Eigenvalue und Horns Parallelanalyse (Bauer et al., 2015).

Im KVIQ zeigten die Probanden höhere Werte im Visuellen Imagery als im Kinästhetischen Imagery mit einer deutlichen Korrelation zwischen beiden. Auch zeigte sich eine deutliche Symmetrie zwischen dominanter und nicht-dominanter Extremität wie bereits in der Literatur beschrieben (Randhawa et al., 2010, Malouin et al., 2007). Im Resting State EEG zeigten sich bei Motor Imagery Transmissionen bilateral im postero-parietalen Bereich und in den

linken Prämotorarealen. Empfangsmuster zeigten sich um die Mittellinie und im rechten Frontalbereich. Diesem Bereich konnte durch Komponentenladungen und durch eine ganz ähnliche Lokalisation der korrespondierenden Netzwerke, die erste latente Fähigkeit zugeordnet werden (siehe Grafik 12 B) (Bauer et al., 2015).

Bezüglich der Motor Execution zeigte sich folgende Situation: beim VMI Task unterschieden sich die Probanden in ihrer Präzision am meisten im Bereich des Richtungswechsels oben und unten im Bildschirm (Bauer et al., 2015). Im MOC Task stieg die Leistung der Probanden von einer Zufallswahrscheinlichkeit von 5% bei Beginn des Tasks auf 60% nach ca. 3 Sekunden (Bauer et al., 2015).

Das Resting State EEG zeigte Ströme vom linken zum rechten Motorkortex (siehe Grafik 12 D) (Bauer et al., 2015). In diesem Bereich hatte auch die zweite latente Fähigkeit ein hohes Aktivitätslevel (siehe 12 C) (Bauer et al., 2015). Dabei zeigte sich die höchste Korrelation zwischen Motor Execution und latenter Fähigkeit in der Transmission von C3 zu C6 und von C3 zu FC1. Diese Verbindungen konnten 68% der Motor Imagery Fähigkeiten und 84% der Motor Execution Fähigkeiten vorhersagen (Bauer et al., 2015).

Ebenso stieg die Klassifikationsgenauigkeit im Verlauf des BMI Tasks (Bauer et al., 2015). Der üblicherweise genutzte Goldstandard Prädiktor (Blankertz et al., 2010) beinhaltet die EEG- Ableitung über 2 Laplace-Kanäle über C3 und C4 bei geöffneten Augen. Dieser zeigte eine hohe Korrelation mit der Fähigkeit ein BMI zu steuern, konnte aber nur 21% der Motor Imagery Fähigkeit und 15% der Motor Execution Fähigkeit vorhersagen.

3.2 Bewertung der Tasks mit dem NASA-TLX

Die zweite Studie kam zu folgenden Ergebnissen:

- Die kognitive Belastung des BMI-Feedbacks unterscheidet sich vom EMG-Feedback und kann insbesondere zu Frustration führen. Das

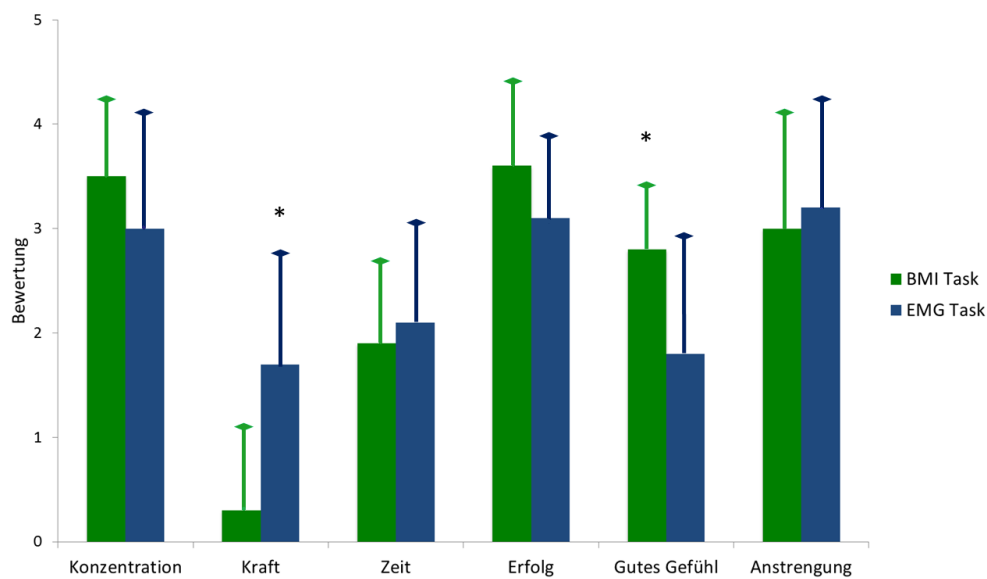
Frustrationserleben korreliert aber über die verschiedenen Feedback-Aufgaben hinweg und legt daher eine spezifische Eigenschaft des Teilnehmers (personal trait) nahe.

- Die kognitive Belastung kann unabhängig von der jeweiligen Aufgabe anhand kortikaler Netzwerke im EEG sowohl in Ruhe als auch während der Aufgabe bestimmt werden.

Diese Ergebnisse sind in folgende Publikation eingeflossen:

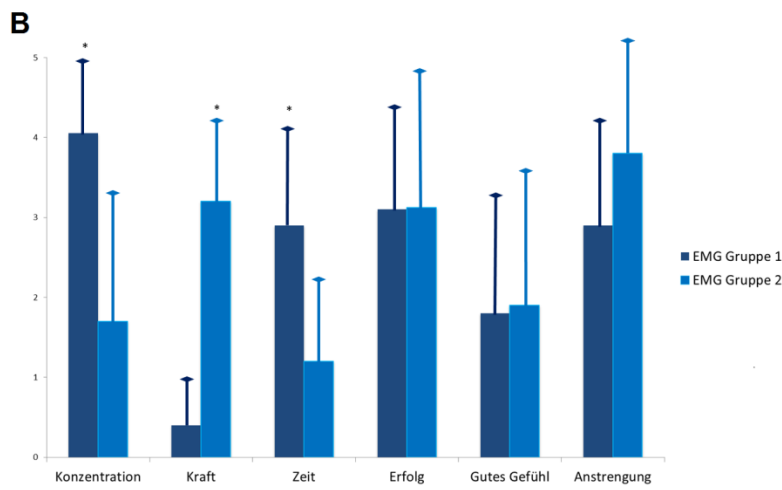
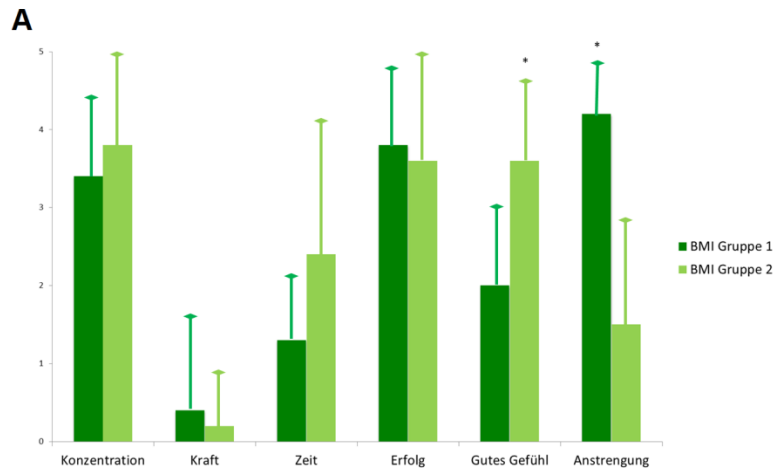
Fels M, Bauer R, Gharabaghi A. Predicting workload profiles of brain-robot interface and electromyographic neurofeedback with cortical resting-state networks: personal trait or task-specific challenge? J Neural Eng. 2015 Aug;12(4):046029.

Im Einzelnen wurden folgende Befunde erhoben: In der von den Probanden wahrgenommenen Schwierigkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Tasks, BMI und EMG. Auch die Performance der Probanden war ausgeglichen, sodass ihnen offensichtlich zwei unterschiedliche Anforderungen zu Grunde lagen. Die Probanden beurteilten die körperliche Kraft als wichtiger im EMG Task, während sie für den BMI Task die Frustration höher einschätzten (siehe Grafik 13) (Fels et al., 2015). Andererseits gab es eine tasküberspannende Korrelation des Fehlens von Frustration, in unserer deutschen Übersetzung positiv gedeutet und „Gutes Gefühl“ genannt, sodass hier eine probandenspezifische Komponente naheliegt.

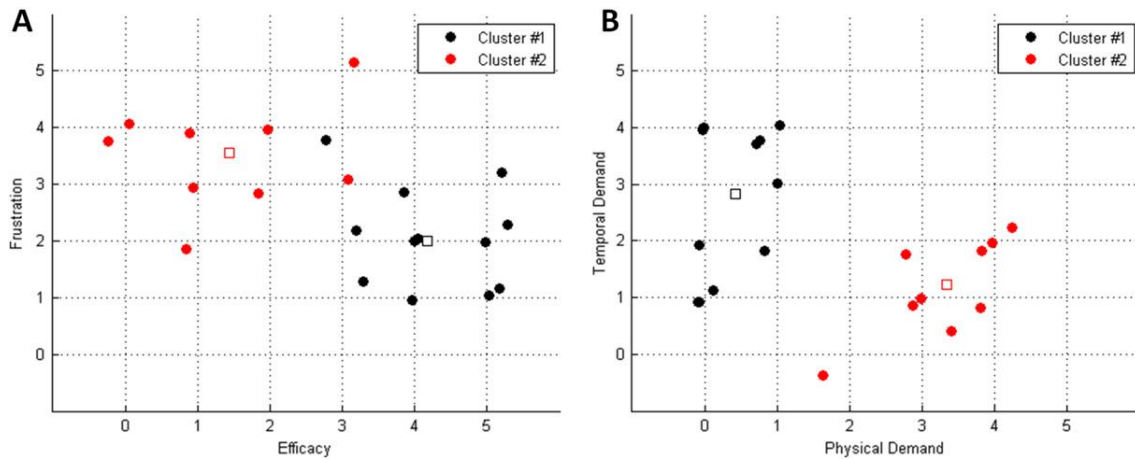


Grafik 13: Vergleich der Taskload-Profile für Brain Machine Interface (BMI) Task und Elektromyographie (EMG) Task. Signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet.

Es zeigten sich für den BMI Task zwei Cluster, BMI₁ und BMI₂, mit zwei unterschiedlichen neuronalen Netzwerken. Die Ergebnisse der Probanden unterschieden sich bezüglich ihrer Performance in dem BMI Task nicht. Allerdings war für BMI₁ Probanden die Beurteilung von „Gutes Gefühl“ weniger bedeutend und „Anstrengung“ wichtiger, während es in Gruppe BMI₂ genau umgekehrt war (Grafik 14 A) (Fels et al., 2015).



Grafik 14: Workload-Profile der beiden Cluster, jeweils für (A) Brain Machine Interface (BMI) in grün, unterteilt in BMI₁ und BMI₂, und (B) Elektromyographie (EMG) Task in blau, unterteilt in Untergruppen EMG₁ und EMG₂. Signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet.

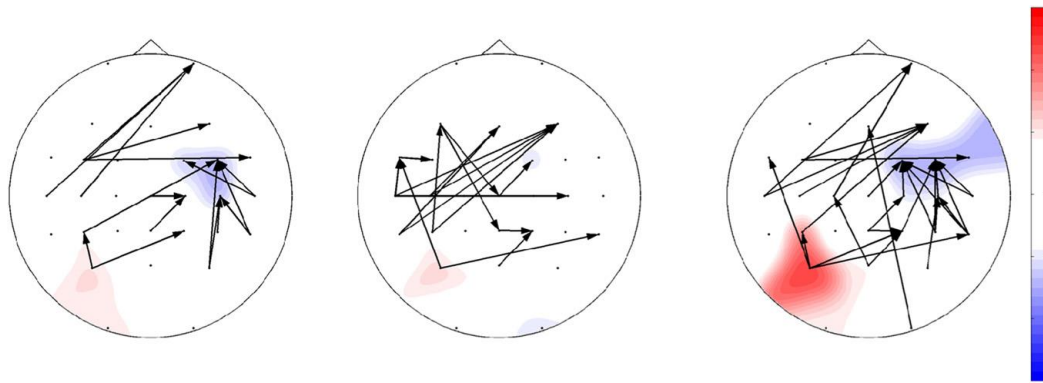


Grafik 15: Darstellung der beiden Cluster, jeweils für die beiden in der Befragung herausstechenden Aspekte des NASA-TLX, A während des BMI-Tasks mit niedrigerer Bewertung der Frustration und höherer Bewertung der Anstrengung für BMI₁ gegenüber BMI₂ (BMI₁ in schwarz, BMI₂ in rot dargestellt) und B während des EMG-Tasks mit deutlich höherer Bewertung von zeitlichen Zwängen, während körperliche Anstrengung als nachgeordnet gesehen werden in EMG₁ gegenüber EMG₂. (EMG₁ in schwarz, EMG₂ in rot dargestellt)

Grafik unverändert übernommen aus Fels, et al. (Fels et al., 2015)

Ebenso verhielt es sich mit den Ergebnissen aus dem EMG Task mit zwei Gruppen EMG₁ und EMG₂, wobei die Probanden der Gruppe EMG₁ weniger Kraft in den Mittelpunkt stellten, sondern eher Zeit und Konzentration als wichtig erachteten (Grafik 14 B, Tabelle 1). Dies bestätigte sich in der visuellen Analyse, wie in Grafik 15 zu sehen ist (Fels et al., 2015).

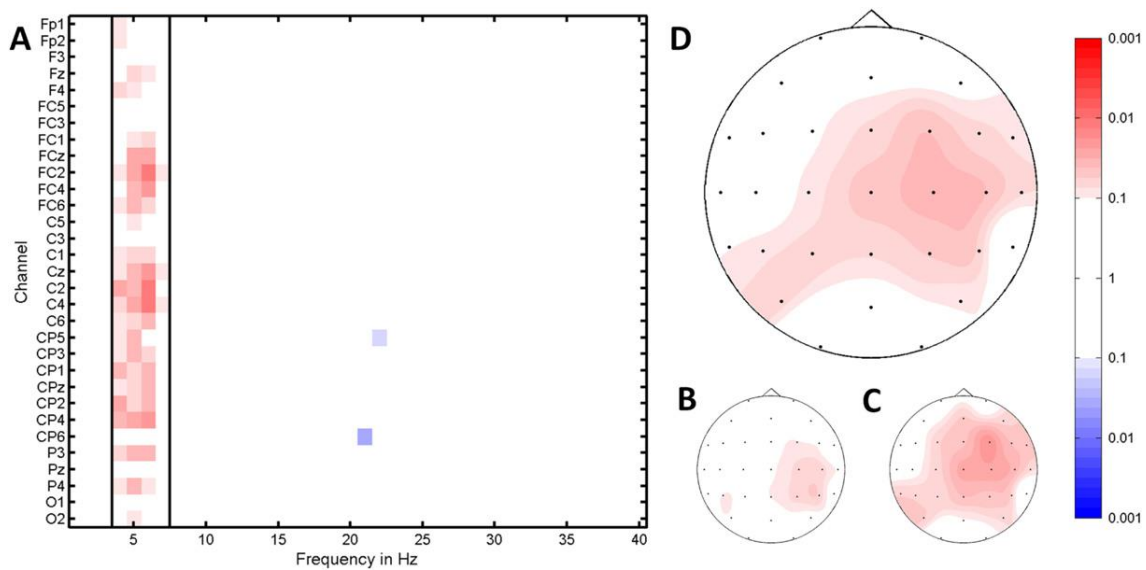
In der Analyse der Resting State EEGs zeigten sich stärkere Netzwerke von links parietal nach rechts frontal und nach zentral in den Gruppen BMI₁ und EMG₁ im Vergleich zu BMI₂ und EMG₂ (Grafik 16) (Fels et al., 2015).



Grafik 16: Unterschiede in α -Netzwerken während des Resting State EEGs je nach Cluster: A BMI₁ gegenüber BMI₂, B EMG₁ gegenüber EMG₂ und C BMI₁ / BMI₂ gegenüber EMG₁ / EMG₂.

Grafik unverändert übernommen aus Fels, et al. (Fels et al., 2015)

Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen den Mustern von EMG Task und BMI Task.



Grafik 17: A: Vergleich der neurophysiologischen Aktivität zwischen BMI₁ / EMG₁ und BMI₂ / EMG₂, dabei erhöhte Aktivität im θ -Bereich bei 4-7 Hz. B: BMI₁ gegenüber BMI₂ im θ -Bereich. C: EMG₁ gegenüber EMG₂ im θ -Bereich. D: BMI₁ / EMG₁ gegenüber BMI₂ / EMG₂, ebenfalls im θ -Bereich. In blau abnehmende, in rot zunehmende Aktivität.

Grafik unverändert übernommen aus Fels, et al. (Fels et al., 2015)

Dabei zeigten die Gruppen BMI₁ und EMG₁ gegenüber den Gruppen BMI₂ und EMG₂ erhöhte θ -Aktivität, vor allem in den primären Motorarealen kontralateral zur bewegten Hand (Grafik 17 A-C) (Fels et al., 2015). Auch dieses Muster korrelierte zwischen Tasks (Fels et al., 2015).

Acht der Probanden waren sowohl in Gruppe BMI₁ als auch EMG₁ vertreten und formierten dadurch eine neue Gruppe BMI₁ / EMG₁ mit geringer Frustration im BMI Task und niedriger Kraftanstrengung im EMG Task. Demgegenüber waren 5 Probanden Teil von sowohl BMI₂ als auch EMG₂. Die entstehende Gruppe BMI₂ / EMG₂ zeichnete sich durch eine hohe Bewertung von Gutem Gefühl, bzw. Frustration, im BMI-Task und eine hohe Bewertung von Kraft im EMG Task aus. Auch im Vergleich der θ -Aktivität war zwischen BMI₁ / EMG₁ und BMI₂ / EMG₂ eine deutliche Korrelation zu verzeichnen (Grafik 17 D) (Fels et al., 2015).

3.3 Adaptation

Die dritte Studie kam zu folgenden Ergebnissen:

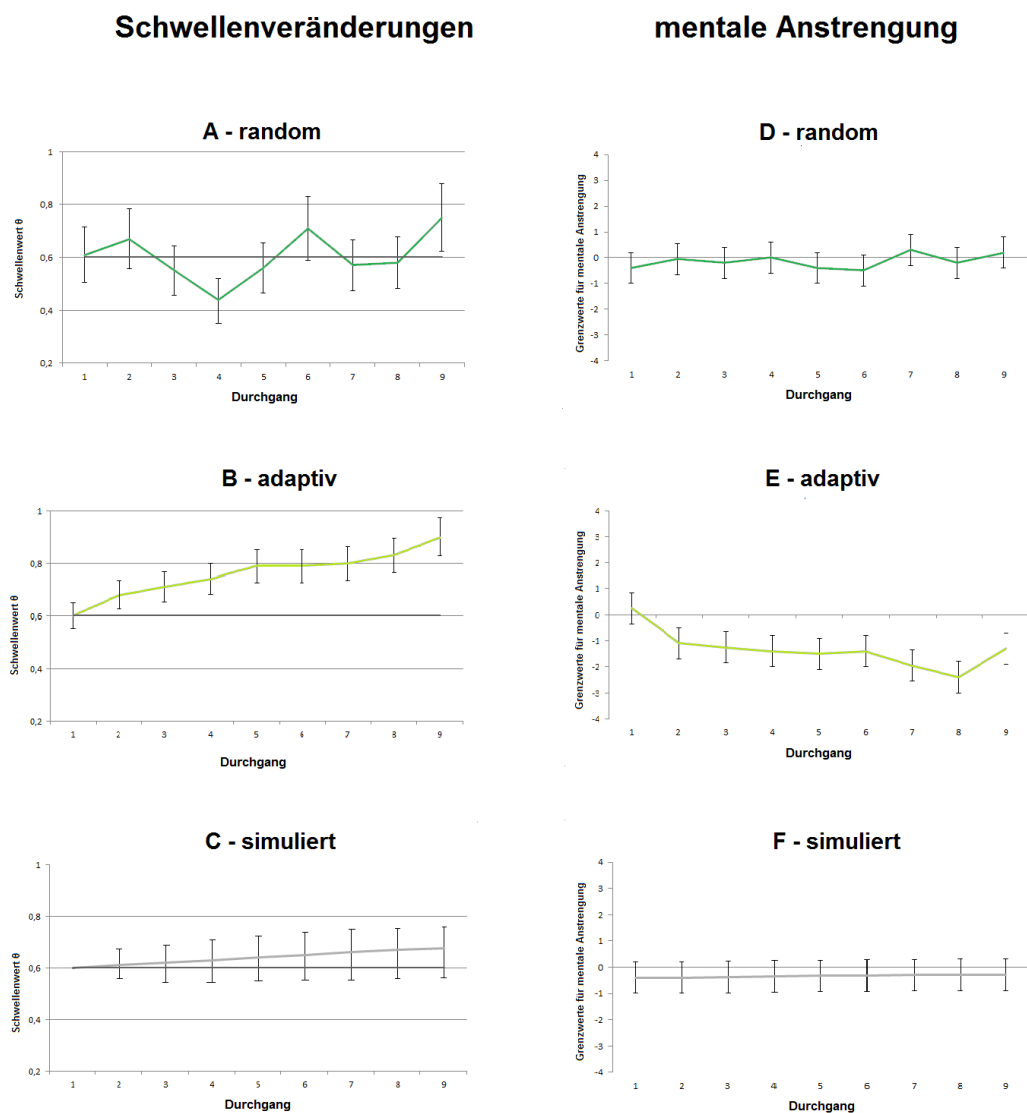
- Die von den Teilnehmern berichtete kognitive Belastung korrelierte mit dem Schwierigkeitsgrad des BMI Trainings.
- Eine adaptive Schwierigkeitsanpassung des BMI erhöhte die Leistung und reduzierte die kognitive Belastung der Teilnehmer.

Diese Ergebnisse sind in folgende Publikation eingeflossen:

Bauer R, Fels M, Royter V, Raco V, Gharabaghi A. Closed-loop adaptation of neurofeedback based on mental effort facilitates reinforcement learning of brain self-regulation. Clin Neurophysiol. 2016 Sep;127(9):3156-64.

Im Einzelnen wurden folgende Befunde erhoben: Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Bewertung der Schwierigkeit und der Schwelle im random Block, welche sich im Vergleich der Probanden untereinander bestätigte. Die genauen Daten finden sich in Tabelle 2 im

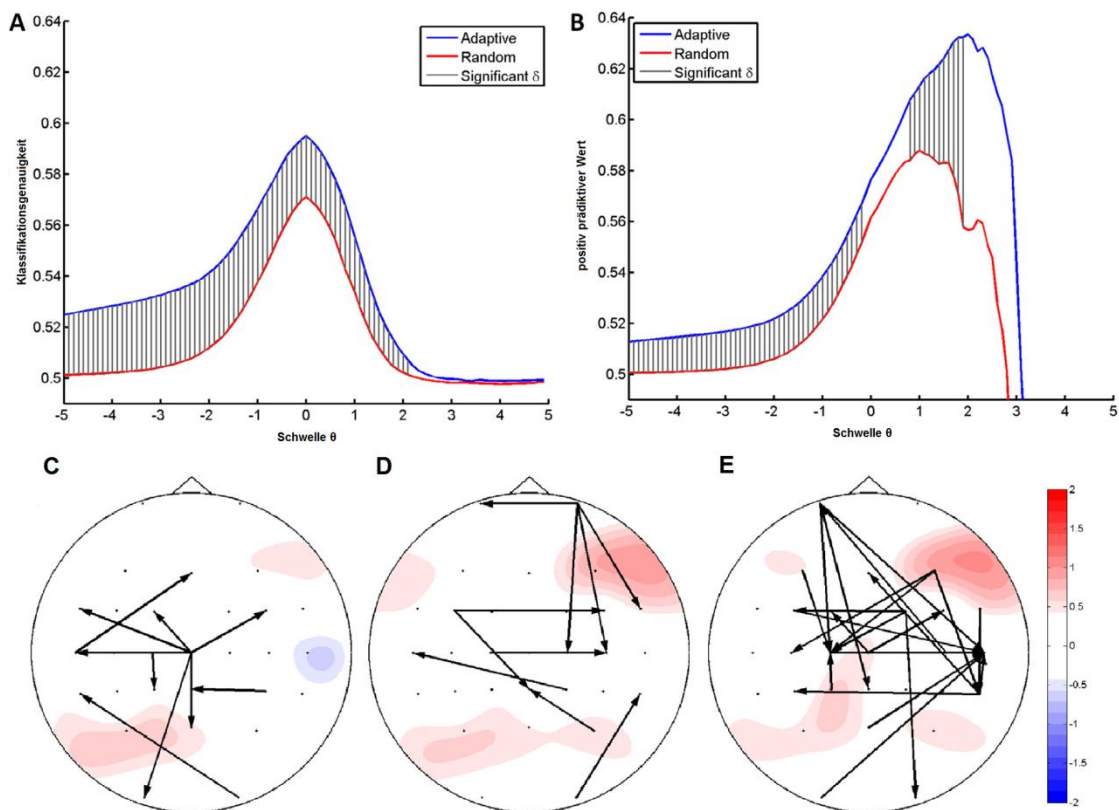
Anhang. Während die Schwelle im random Block vorgegeben war, kam es im adaptiven Block zu einer breiten Streuung. Vor allem zeigte sich ein Anstieg der Schwelle im Laufe des Tasks. Die Einschätzung der Schwierigkeit war im random Block willkürlich verteilt, während sie im adaptiven Task abnahm. In der Simulation fand sich keine solche Korrelation, was die Daten zusätzlich unterstützt (siehe Grafik 18) (Bauer et al., 2016a).



Grafik 18: Ergebnisse der Varianzanalyse mit Standardfehlern; A-C Schwellenveränderung: A random, B adaptiv, C Simulation; D-F mentale Anstrengung: D random, E adaptiv, F Simulation.

Die Kerndichteschätzung (Bauer et al., 2016a) zeigte ähnliche Schwierigkeitsgrade für alle drei Blöcke, jedoch höhere Schwellen im adaptiven Block. Der mittlere Schwierigkeitsgrad wurde dementsprechend auch im adaptiven Block deutlich geringer bewertet, obwohl der adaptive Block durch die steigende Schwelle objektiv deutlich schwieriger war (Bauer et al., 2016a).

Die Klassifikationsgenauigkeit war im adaptiven Block um 2,39% höher als in den anderen Blöcken und das Level des positiv-prädiktiven Wertes stieg um 7,46% (siehe Grafik 19 A+B) (Bauer et al., 2016a).



Grafik 19: A mittlere Klassifikationsgenauigkeit und B positiv prädiktiver Wert der beiden Blöcke im Vergleich; dabei repräsentiert die rote Kurve den adaptiven Durchlauf, die blaue den random Durchlauf, signifikante Unterschiede ab einer Schwelle von 0,01 sind grau dargestellt. (C-E) Signifikante Energie-Unterschiede zwischen dem adaptiven und dem random Block, C für den θ -Bereich, D für den α -Bereich und E für den β -Bereich. Wichtige Verbindungen sind als Pfeile dargestellt. Zunahmen der Energie sind rot dargestellt, Abnahmen blau.

Modifiziert aus Bauer et al, 2016 (Bauer et al., 2016a)

Ein optimales Niveau von Anforderung wurde dagegen bei einer Schwelle von 0,8 erreicht (Bauer et al., 2016a). Dies war deutlich höher als die Schwelle von 0 für optimale Klassifikationsgenauigkeit.

Es ergab sich ein klarer definiertes Muster in den niedrigen Frequenzen des adaptiven Blocks als in denen des random Blocks. Im α -, β - und θ -Bereich des EEGs zeigte sich ein Netzwerk von interhemisphärischen Verbindungen zwischen frontalen, parietalen und zentralen Arealen.

Im θ -Bereich zeigten sich die größten positiven Ströme von CP2 zu CPz, von O2 zu CP5 und Cz zu FC4. Nicht signifikant war die stärkste negative Modulation über C6 (siehe Grafik 19 C) (Bauer et al., 2016a).

Im α -Spektrum waren die stärksten Erhöhungen von FP2 nach C4, C4 zu C1 und FP2 zu FP1 zu messen. Nicht signifikant war die stärkste positive Modulation über F4 (siehe Grafik 19 D) (Bauer et al., 2016a).

Die stärkste Erhöhung der Ströme im β -Bereich zeigte sich von Cz zu FC1, von CP6 zu C6 und Cz zu FC4. Die stärkste positive Modulation über F4 war nicht signifikant (siehe Grafik 19 E) (Bauer et al., 2016a).

Die genauen Daten können dem Paper zur Adaptation, Bauer et al, 2016 (Bauer et al., 2016a) entnommen werden.

4. Diskussion

4.1 Individualisierung der Rehabilitation nach Schlaganfall

So häufig der Schlaganfall in unserer alternden Gesellschaft vorkommt, so heterogen sind doch die einzelnen Ausprägungen des Schlaganfalls, die Lokalisation und die individuellen Einschränkungen. Diese Unterschiede müssen bei Rehabilitationsansätzen berücksichtigt werden.

In der Literatur hat sich gezeigt, dass Studien, welche in der Rehabilitation nach Schlaganfall nur Motor Imagery nutzen, für den Patienten nur begrenzte Therapieeffekte liefern konnten (Braun et al., 2013, Ietswaart et al., 2011, Page et al., 2011). Netzwerke im Gehirn ändern sich teilweise drastisch durch ein so einschneidendes Ereignis wie einen Schlaganfall (Grefkes and Fink, 2011, Hamzei et al., 2006, Szameitat et al., 2012, Wang et al., 2010, Lefebvre et al., 2012). Die von uns beschriebenen unterschiedlichen kortikalen Netzwerke für Motor Imagery und Motor Execution könnten hier eine Rolle spielen. Bei Schlaganfallpatienten ähneln die Hirnströme während einer Bewegung eher den Strömen während Motor Imagery (Szameitat et al., 2012), statt denen während einer passiven Bewegung wie bei gesunden Probanden. Nur durch das effektive Zusammenspiel von Motor Imagery und Motor Execution kann eine Bewegung ausgeführt werden, und genau hier scheint nach einem Schlaganfall ein Defizit zu entstehen. Das stellt dann ein Problem dar, wenn man mittels spezifischer Stimulation von Hirnarealen die Rehabilitation befördern will. Das BMI kann hier die für eine Bewegung relevanten Netzwerke für Motor Imagery, Motorik und Motor Execution aktivieren.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass externe Stimulation in Phasen verringerter β -Aktivität und damit erhöhter kortikospinaler Erregbarkeit (Kraus et al., 2016a, Kraus et al., 2016b, Raco et al., 2016, Aono et al., 2013) helfen kann, latente kortikospinale Verbindungen zu kräftigen (Gharabaghi et al., 2014a) und transkranielle Wechselstromstimulation im θ -Bereich die Aufnahmefähigkeit des Arbeitsgedächtnisses erhöhen kann (Polania et al.,

2012a, Jausovec and Jausovec, 2014). Hier kann die genaue Aufzeichnung der veränderten neuronalen Netzwerke abermals eine Basis für eine zielgerichtete Therapie schaffen.

Passive Bewegung wird bei Gesunden in den Muskelspindeln aufgenommen (Proske and Gandevia, 2009) und an den propriozeptiven Kortex weitergeleitet (Seiss et al., 2002), um für künftige Bewegungen ein Vorwärtsmodell (Dimitriou and Edin, 2010) zu entwickeln, welches die Propriozeption bestimmter Bewegungen vorhersagt. Diese Netzwerke sind bei vielen Schlaganfallpatienten verändert (Jiang et al., 2013). Hinzu kommt, dass sich entgegen früherer Annahmen gezeigt hat, dass die elektrische Reizweiterleitung keineswegs nur von motorischen zu sensorischen Bahnen läuft, sondern auch umgekehrt. Unser haptisches Feedback mit der passiven Bewegung des Armes im Rahmen eines BMI Feedback Trainings kann also auch an dieser Stellschraube ansetzen: Veränderungen im sensorischen Vorwärtsmodell haben messbare Veränderungen in der Bewegungsplanung zur Folge (Gandolla et al., 2014). Man könnte also versuchen, diesen antidromen Weg ins motorische System zu nutzen, um über die sensorischen Bahnen die motorische Leistung zu verbessern und zu trainieren.

Den Probanden fielen beide Aufgaben, BMI Task und EMG Task, gleich leicht oder schwer, was an ihrer Performance zu erkennen ist. Jeder Task hatte jedoch sein eigenes Profil von Anforderungen. Da der EMG Task Muskelarbeit misst, ist es verständlich, dass Kraft bei dieser Aufgabe wichtiger war als im BMI Task. Leider folgt daraus allerdings auch, dass für den EMG Task ein Minimum an Muskelaktivität nötig ist. Dies ist bei Patienten nach einem ausgedehnten Schlaganfall nicht immer gegeben, sodass in diesen Fällen möglicherweise ein BMI Training erfolgversprechender ist. Das restorative Feedback will die krankheitsbedingten motorischen Symptome einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen lindern. Viele Schlaganfallpatienten leiden jedoch zusätzlich an kognitiven Einschränkungen (de Vries et al., 2011, Schaapsmeeders et al., 2013, Brainin et al., 2015), deshalb sollte bei der Evaluation der neueren Closed-Loop Rehabilitationsmethoden auf

schwerstbetroffene Patienten Rücksicht genommen werden (Brauchle et al., 2015, Grimm and Gharabaghi, 2016, Grimm et al., 2016b, Grimm et al., 2016a).

Zudem sind aber Schlaganfall-Patienten schon vor dem Ereignis in ihrem Charakter, ihrem Alter, Geschlecht und Körperbau sehr unterschiedlich. In unserer heutigen Gesellschaft, in der mehr Wert gelegt wird auf die Belange und die Einzigartigkeit des Individuums, ist es wünschenswert, die Rehabilitation nach einem Schlaganfall, die eine große Fülle an ganz verschiedenen Therapieansätzen bereithält, im Rahmen eines treatment matching an den einzelnen Patienten anzupassen und so der Forderung nach patienten-zentrierter Individualisierung der Therapie gerecht zu werden (Cameirao et al., 2009).

Wir glauben, dass ein auf den Patienten abgestimmtes, individualisiertes Trainingsprogramm, zum Beispiel mit Online-Feedback (Krusiński et al., 2012, Wei et al., 2007) oder Neurostimulationstechniken (Arai et al., 2011, Lu et al., 2012, Polania et al., 2012a, Polania et al., 2011, Polania et al., 2012b, Chen et al., 2003, Plewnia et al., 2008, Grimm et al., 2016c, Royter and Gharabaghi, 2016), verbesserte Ergebnisse bringen könnte. Es zeigte sich in unserer Workload Studie eine starke Korrelation zwischen den Loadings der beiden latenten Fähigkeiten und dem BMI, was das BMI zu einer Brücke zwischen diesen beiden unabhängigen Netzwerken und damit zu einer Art „Hintertür“ ins motorische System macht. Dabei zeigten einige Probanden eine Präferenz für Motor Imagery, während andere Probanden mehr Motor Execution nutzten.

Zusätzlich haben unsere Ergebnisse aufgezeigt, dass ein besonderes Gewicht auf die Motivation und die Vermeidung von Frustration bei Probanden gelegt werden muss. In der Literatur hat sich gezeigt, dass Motivation, Zuversicht und Konzentration (Nijboer et al., 2008, Hammer et al., 2012) wichtige Einflussfaktoren für die Leistung in Neurofeedback Aufgaben sind. Besonders die Tatsache, dass es eine hohe Korrelation von Frustration zwischen BMI- und EMG-Aufgabe gab, unterstützt die Theorie, dass dies ein wesentlicher personen-gebundener Einflussfaktor ist. Motivation kann auch entstehen, indem

Patienten den Trainingsprozess aktiv mitgestalten können, zum Beispiel indem man sie nach einem Task zu der empfundenen Schwierigkeit befragt. Nicht nur haben die Patienten dann den Eindruck in die Gestaltung des Trainings eingebunden zu sein, sondern es gibt ihnen auch ein Gefühl von Selbstständigkeit (Clarke and Black, 2005).

Für den BMI Task war die Frustration von größerer Bedeutung. Man muss sich dabei vergegenwärtigen, dass unsere Studie überwiegend an jungen, motivierten und gesunden Probanden durchgeführt wurde. Umso wichtiger ist die Motivation für den Rehabilitationserfolg der meist älteren Patienten.

Die empfundene Frustration korrelierte deutlich zwischen den Tasks. Das ist zusammen mit der Tatsache von Bedeutung, dass die Umstände, welche zu der Zugehörigkeit zu einem der beiden Tasks führten, auch in der Zuordnung zu der stärkeren oder schwächeren Gruppe innerhalb des Tasks eine Rolle spielen. Es scheint also eine weitere Dimension der Über- oder Unterforderung zu geben, welche von dem Profil der einzelnen Aufgabe unabhängig ist. Die neurophysiologischen Daten legen hier nahe, dass es eine Verbindung zum kognitiven Load und zum frühen Bewegungslernen gibt. Dies unterstreicht einmal mehr die Bedeutung von einer Anpassung von Schwierigkeit und Umfang einer Aufgabe an die individuellen Fähigkeiten des Patienten (Bauer and Gharabaghi, 2015a). Besonders bei Schlaganfallpatienten, die ja unabhängig von ihrem Alter oftmals an kognitiven Defiziten in Folge der zerebralen Läsion leiden (Schaapsmeeders et al., 2013) scheint das eine Hauptaufgabe in der Rehabilitation zu sein. Wie kann man also die kognitive Belastung verringern? Klare Arbeitsanweisungen und visuelle Stimuli (Heremans et al., 2012) haben sich ebenso bewährt, wie regelmäßige Ruhephasen zwischen Aufgaben, die Lernen beinhalten (Albert et al., 2009a). Die größte Bedeutung kommt aber wohl der systematischen Anpassung der Schwierigkeit der Aufgabe an die dem Patienten zur Verfügung stehenden Ressourcen zu (Schnotz and Kürschner, 2007, Clark et al., 2011). Bezogen auf unsere Erkenntnisse böte sich zum Beispiel an, in regelmäßigen Pausen die Frustration, wegen möglicher Über- oder Unterforderung abzufragen. Eine

weitere Möglichkeit könnte die transkraniale Stimulation zum Herausformen von θ -Aktivität sein, um die Leistung während des Tasks zu erhöhen (Feurra et al., 2013, Polania et al., 2012a).

Ein weiterer wichtiger Schritt sollte jetzt sein, die in unseren Studien gefundenen Ergebnisse auch an die Schlaganfallrehabilitation anzupassen. Unsere Daten beruhen zu einem Großteil auf gesunden, jungen und technikaffinen Studenten. Die kommende Herausforderung wird es sein, das Training auch für Patienten gewinnbringend zu gestalten, die in der Nutzung von Robotern und Computern weder Erfahrung noch Enthusiasmus vorweisen können, die durch den Schlaganfall kognitive Einschränkungen erlitten haben und dem Leben mit den Folgen eines Schlaganfalls möglicherweise mit Angst, Wut oder Rückzug entgegensehen.

4.2 Resting State EEG als Screening Parameter zur Auswahl der besten Therapie

Es ist sicher ein guter Ansatz, das Rehabilitationstraining nach einem Schlaganfall zu individualisieren, aber woher weiß der Behandelnde, welche der vielen möglichen Therapien für seinen Patienten die beste ist?

Überlebende eines Schlaganfalls leiden in unterschiedlichem Ausmaß an der Unfähigkeit Motor Imagery oder Motor Execution auszuführen (de Vries et al., 2011, Wiese et al., 2005), für deren Vorhersage es aber bislang noch keine objektiven Marker gab.

Die drei starken Gruppen BMI₁, EMG₁ und BMI₁ / EMG₁ der Workload Studie zeigten im Resting State EEG deutliche α -Ströme von der linken Parietalregion zur rechten Frontalregion und nach zentral mit einer klaren Korrelation zueinander. Auch die erhöhte θ -Aktivität rechts im primären Motorcortex war bereits in diesen 5 Minuten zu erkennen. Diese Netzwerke sind eben jene, die sich in der Literatur (Vukelic et al., 2014) und in unserer Studie zur Motor Imagery (Bauer et al., 2015) als die wichtigsten Areale gezeigt haben, um die

Fähigkeiten Motor Imagery und Motor Execution erfolgreich zu nutzen. Die links parietalen Areale sind für die Planung von Bewegungen der Hand (Johnson-Frey et al., 2005, Lewis, 2006, Rushworth et al., 2003) und die Verarbeitung kinästhetischer Informationen (Hagura et al., 2007) verantwortlich. Die Motor Execution entsteht in kontralateral zur Extremität gelegenen Arealen (Chouinard and Paus, 2006). Wir haben also gezeigt, dass die von uns beschriebenen Netzwerke alle wichtigen Bereiche des motorischen Lernens abdecken: Reaktivieren von erinnerten Bewegungen im parietalen Bereich, kognitive Prozessierung im frontalen Bereich und Abgleich mit peripheren Netzwerken in parietalen Arealen. Hier liegt also ein spezifisches Training für die ersten kognitiven Phasen des Bewegungslernens vor (Doyon and Benali, 2005).

Wir haben in unseren Studien (Bauer et al., 2016a, Bauer et al., 2015, Fels et al., 2015) also das Resting State EEG als ein praktisches Screening-Werkzeug vorgestellt, mit dem die beiden unterschiedlichen Fähigkeiten des Motor Imagery und der Motor Execution anhand ihrer neuronalen Netzwerke unterschieden werden können. Unser dazu genutzter Versuchsaufbau ist mit geringen finanziellen Mitteln reproduzierbar und für die getestete Person angenehm, da er nur 5 Minuten entspannten Zurücklehns mit einem einfachen EEG-Aufbau benötigt. Dies erlaubt es, sehr rasch nach dem Schlaganfall, auf Motor Imagery und Motor Execution zu screenen und damit natürlich auch das Rehabilitationspotenzial in dieser wichtigen Zeit auszunutzen, da der Test für die Patienten weder physisch noch psychisch anstrengend ist. Unsere Methode der Konnektivitätsmessung beim Resting State EEG hat sich dabei als sowohl bezüglich der Sensitivität als auch der Spezifität dem bisherigen Goldstandard mit nur 2 EEG-Kanälen und geöffneten Augen überlegen erwiesen.

Das Spektrum des Resting State EEG hat sich auch als guter Prädiktor erwiesen für die Fähigkeit ein BMI zu nutzen. In der Literatur sind Resting State Netzwerke im α - und θ -Bereich im Zusammenhang mit der Modulation von β -Aktivität beschrieben worden (Vukelic et al., 2014, Vukelic and Gharabaghi, 2015a). Unsere Studien konnten zeigen, dass besonders die α -Netzwerke zur

Vorhersage von BMI-Begabung geeignet sind (Bauer et al., 2015, Fels et al., 2015) und θ -Aktivität über den Workload eines Tasks informieren kann (Fels et al., 2015). Die Messung der β -Konnektivität von motorischen Arealen kann zur Vorhersage von Motorlernen genutzt werden (Wu et al., 2014). Die stufenweise Erhöhung der Schwierigkeit hat dazu geführt, dass die Probanden in einer aktiven Lernphase waren, welche mit erhöhten Anforderungen an die Fähigkeit des motorischen Lernens (Schnitz and Kürschner, 2007, Fitts, 1954, Halsband and Lange, 2006) einhergeht. Das Lernen von Bewegungsaufgaben führt zu einer Verschiebung der Hirnaktivität von kontrollierten kognitiven Prozessen zu einer eher automatisch ablaufenden Ausführung, welche Netzwerke (Wander et al., 2013) aktiviert, die teilweise auch in der kognitiven Phase von Motorsequenz-Lernen abgerufen werden: Motorareale, Prämotorareale, präfrontale und parietale Bereiche kontralateral zur Bewegung (van Mier et al., 1998). Die θ -Synchronisation (Axmacher et al., 2006, Perfetti et al., 2011) in parietalen Arealen wird mit dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht (Jausovec and Jausovec, 2014, Raghavachari et al., 2001). Sie ist jedoch auch aktiv im Bereich der Sensorimotorischen Integration (Caplan et al., 2003, Cruikshank et al., 2012) und erhöhtem Load durch Reaktivieren von Gedächtnisinhalten (Lundqvist et al., 2011). Seine Bedeutung im Abspeichern und Abrufen von Erinnerungen (Axmacher et al., 2009), legt den Schluss nahe, dass es sich hier um einen Zugang zum Motorsystem durch Abrufen von vorher gespeicherten Bewegungsprogrammen handeln könnte. Es wird eine Bottom-up Aktivierung des Motorischen Systems durch sensorische Informationen genutzt. Die erhöhte Dichte an α -Verbindungen von parietal zu motorischen Arealen während des Resting State mit seiner von uns beschriebenen Verbindung zum Motor Imagery könnte bei der Aktivierung dieser θ -Rhythmen eine Rolle spielen.

4.3 Adaptation der Schwelle beim BMI

Als letzten Teil unserer Studien haben wir uns der Frage gewidmet, ob man nach der Entscheidung, welche Art von Rehabilitationstherapie für den einzelnen Patienten die beste ist, die gewählte Therapieform auf das Individuum zuschneiden kann. Eine Anpassung der Schwelle, an welcher der Klassifikator das Motor Imagery erkennt, ist eine einfache und wirksame Art, das Training mit dem BMI an den einzelnen Patienten zu adaptieren und damit effektiver zu machen.

Die Probanden empfanden den Task im adaptiven Block trotz steigender Schwierigkeit als zunehmend einfacher und auch die Klassifikationsgenauigkeit und der positiv prädiktive Wert nahmen zu. Dies zeichnet den adaptiven Trainingsansatz als besonders hilfreich für bestärkendes Lernen aus.

Wir nutzten bewusst unterschiedliche Schwellen im random Block, um eine größere Variabilität an individuellen Schwierigkeitsstufen zuzulassen und schalteten auch keine vom Computer gewählten Schwellen, wie in der Literatur beschrieben (Vidaurre et al., 2011a). Das mag zwar dazu führen, dass die Klassifikationsgenauigkeit niedriger ist, aber genau das ist letztlich die Herausforderung jedes restaurativen Feedbackmechanismus, dessen geringer Funktionsumfang einer großen Fülle an Daten gegenübersteht. In Bezug auf die Klassifikationsgenauigkeit messen wir uns deshalb nicht am assistiven Feedback, sondern versuchen die für die Rehabilitation nach Schlaganfall so wichtige Disziplin des restaurativen Feedbacks zu verbessern. Im Übrigen hat sich in unseren Daten gezeigt, dass die Klassifikationsgenauigkeit nicht unbedingt das optimale Maß für das Schwierigkeitsniveau eines restaurativen Feedbacks sein muss (Bauer and Gharabaghi, 2015a, Bauer and Gharabaghi, 2015b, Bauer et al., 2016b, Naros et al., 2016). Im Gegenteil lag die perfekte Balance zwischen Unter- und Überforderung bei unseren Probanden im Schnitt etwas höher.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die frontalen und zentralen Netzwerke, die für die Ressourcenbereitstellung und das Motorlernen wichtig sind, durch

Adaptation gestärkt werden können. Das passt gut zu bestehenden Konzepten über die Rolle von θ -Oszillationen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, der Abrufung von motorischen Mustern und der sensomotorischen Integration (Cruikshank et al., 2012, Fell et al., 2011, Caplan et al., 2003, Osipova et al., 2006) und von α -Oszillationen für die Verarbeitung sensorischer Reize (Palva and Palva, 2007, Weisz et al., 2014). Dabei kann der Aufbau von Netzwerken (Strens et al., 2004) als Feedbackmarker in online-basierten BMIs für Neurofeedback genutzt werden. Weiter setzen wir voraus, dass Klassifikationsgenauigkeit und mentale Anstrengung aneinander gekoppelt sind und eine Adaptation des Schwierigkeitsniveaus die Leistung erhöhen werde. Deshalb hatten wir auch die Klassifikationsgenauigkeit als die Zone der nächsten Entwicklung angenommen (Schnotz and Kürschner, 2007, Bauer and Gharabaghi, 2015a). Nach der Cognitive Load Theorie für die Planung von optimalen Umständen für effektives Lernen zeigt die Klassifikationsgenauigkeit die Menge freier mentaler Ressourcen an. Diese ist am größten, wenn extrinsisches und intrinsisches Load minimal sind. Durch die Adaptation der Schwierigkeit können mentale Ressourcen freigesetzt werden, die wiederum in die Klassifikationsgenauigkeit investiert werden können. Unsere Studie hat all diese Annahmen bestätigt. Die Klassifikationsgenauigkeit stieg rund um ihre optimale Schwelle deutlich an, ein Hinweis auf eine Ausweitung der Zone der nächsten Entwicklung und einen Anstieg der kognitiven Ressourcen für das Lernen dieses Tasks (de Jong, 2010, Clark et al., 2011).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die grundlegenden Eigenschaften und Wirkungen eines Brain-Machine-Interfaces (BMI), das im EEG gemessene Hirnaktivität in Bewegungen einer Handorthese umsetzt, bei gesunden Probanden untersucht. In der ersten Studie wurden die kortikalen Netzwerke von Probanden mittels EEG untersucht, bevor sie unterschiedliche motorische Aufgaben durchführten: Bewegungsvorstellung (Motor Imagery, MI), tatsächliche Bewegungen (Motor Execution, ME) und die Benutzung eines BMI (d.h. MI mit Feedback durch die Handorthese). Es konnte gezeigt werden, dass Ruhe EEG-Netzwerke die anschließende Fähigkeit der Probanden zu MI, ME und BMI-Anwendung vorhersagen können. Dabei überlappen sich die kortikalen Netzwerke für MI und ME zum Teil, zeigen jedoch auch relevante Unterschiede. In diesem Kontext kann die BMI-Anwendung die Netzwerke und Fähigkeiten von MI und ME überbrücken. In der zweiten Studie wurde das BMI Training mit einem etablierten EMG-basierten Neurofeedback Training verglichen, um die jeweilige kognitive Belastung zu ermitteln. Dabei unterschied sich die kognitive Belastung des BMI Feedbacks vom EMG Feedback und konnte insbesondere zu Frustration führen. Das Frustrationserleben korreliert aber über die verschiedenen Feedback Aufgaben hinweg und legt daher eine spezifische Eigenschaft des Teilnehmers (personal trait) nahe. Darüber hinaus konnte die kognitive Belastung unabhängig von der jeweiligen Aufgabe anhand kortikaler Netzwerke im EEG sowohl in Ruhe als auch während der Aufgabe bestimmt werden. In der dritten Studie erfolgte schließlich eine Schwierigkeits-Adaptation auf der Basis der kognitiven Belastung der Teilnehmer. Die von den Teilnehmern berichtete kognitive Belastung korrelierte dabei mit dem Schwierigkeitsgrad des BMI Trainings. Eine adaptive Schwierigkeitsanpassung des BMI erhöhte schließlich die Leistung und reduzierte die kognitive Belastung der Teilnehmer. Insgesamt wurden mit diesen Probandenstudien die Voraussetzungen geschaffen, ein adaptives Neurofeedback Training zu entwickeln, das langfristig in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten mit motorischen Einschränkungen der Hand eingesetzt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- AHN, M. & JUN, S. C. 2015. Performance variation in motor imagery brain-computer interface: a brief review. *J Neurosci Methods*, 243, 103-10.
- AIRAKSINEN, O., RANTANEN, P., SIHVONEN, T., AIRAKSINEN, K., HANNINEN, O. & HERNO, A. 2001. Monitoring of muscle fatigue during isokinetic exercise. *Acupunct Electrother Res*, 26, 253-61.
- ALBERT, N. B., ROBERTSON, E. M., MEHTA, P. & MIALL, R. C. 2009a. Resting state networks and memory consolidation. *Commun Integr Biol*, 2, 530-2.
- ALBERT, N. B., ROBERTSON, E. M. & MIALL, R. C. 2009b. The resting human brain and motor learning. *Curr Biol*, 19, 1023-7.
- ALLAL, L. & PELGRIMS DUCREY, G. 2000. Assessment of—or in—the zone of proximal development. *Learning and Instruction*, 10, 137-152.
- ALOISE, F., SCHETTINI, F., ARICO, P., SALINARI, S., BABILONI, F. & CINCOTTI, F. 2012. A comparison of classification techniques for a gaze-independent P300-based brain-computer interface. *J Neural Eng*, 9, 045012.
- ALTMAN, D. G. & BLAND, J. M. 1994. Diagnostic tests 2: Predictive values. *Bmj*, 309, 102.
- ANG, K. K., GUAN, C., CHUA, K. S., ANG, B. T., KUAH, C., WANG, C., PHUA, K. S., CHIN, Z. Y. & ZHANG, H. 2010. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 5549-52.
- ANG, K. K., GUAN, C., CHUA, K. S., ANG, B. T., KUAH, C. W., WANG, C., PHUA, K. S., CHIN, Z. Y. & ZHANG, H. 2011. A large clinical study on the ability of stroke patients to use an EEG-based motor imagery brain-computer interface. *Clin EEG Neurosci*, 42, 253-8.
- ANG, K. K., GUAN, C., PHUA, K. S., WANG, C., ZHOU, L., TANG, K. Y., EPHRAIM JOSEPH, G. J., KUAH, C. W. & CHUA, K. S. 2014. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. *Front Neuroeng*, 7, 30.
- AONO, K., MIYASHITA, S., FUJIWARA, Y., KODAMA, M., HANAYAMA, K., MASAKADO, Y. & USHIBA, J. 2013. Relationship between Event-related Desynchronization and Cortical Excitability in Healthy Subjects and Stroke Patients. *Tokai J Exp Clin Med*, 38, 123-8.
- ARAI, N., MULLER-DAHLHAUS, F., MURAKAMI, T., BLIEM, B., LU, M. K., UGAWA, Y. & ZIEMANN, U. 2011. State-dependent and timing-dependent bidirectional associative plasticity in the human SMA-M1 network. *J Neurosci*, 31, 15376-83.
- ARMAGAN, O., TASCIOGLU, F. & ONER, C. 2003. Electromyographic biofeedback in the treatment of the hemiplegic hand: a placebo-controlled study. *Am J Phys Med Rehabil*, 82, 856-61.

- ASKIM, T., BERNHARDT, J., SALVESEN, O. & INDREDAVIK, B. 2014. Physical activity early after stroke and its association to functional outcome 3 months later. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23, e305-12.
- AXMACHER, N., HAUPT, S., COHEN, M. X., ELGER, C. E. & FELL, J. 2009. Interference of working memory load with long-term memory formation. *Eur J Neurosci*, 29, 1501-13.
- AXMACHER, N., MORMANN, F., FERNANDEZ, G., ELGER, C. E. & FELL, J. 2006. Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Rev*, 52, 170-82.
- BABOR T, H.-B. J., SAUNDERS J, MONTEIRO M 2001. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for primary care. *WHO/MSD/MSB/01.6a*.
- BAI, O., LIN, P., VORBACH, S., FLOETER, M. K., HATTORI, N. & HALLETT, M. 2008. A high performance sensorimotor beta rhythm-based brain-computer interface associated with human natural motor behavior. *J Neural Eng*, 5, 24-35.
- BAUER, R., FELS, M., ROYTER, V., RACO, V. & GHARABAGHI, A. 2016a. Closed-loop adaptation of neurofeedback based on mental effort facilitates reinforcement learning of brain self-regulation. *Clin Neurophysiol*, 127, 3156-64.
- BAUER, R., FELS, M., VUKELIC, M., ZIEMANN, U. & GHARABAGHI, A. 2015. Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain-robot interface. *Neuroimage*, 108, 319-27.
- BAUER, R. & GHARABAGHI, A. 2015a. Estimating cognitive load during self-regulation of brain activity and neurofeedback with therapeutic brain-computer interfaces. *Front Behav Neurosci*, 9, 21.
- BAUER, R. & GHARABAGHI, A. 2015b. Reinforcement learning for adaptive threshold control of restorative brain-computer interfaces: a Bayesian simulation. *Front Neurosci*, 9, 36.
- BAUER, R., VUKELIC, M. & GHARABAGHI, A. 2016b. What is the optimal task difficulty for reinforcement learning of brain self-regulation? *Clin Neurophysiol*, 127, 3033-41.
- BERMAN, A. H., BERGMAN, H., PALMSTIERNA, T. & SCHLYTER, F. 2005. Evaluation of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. *Eur Addict Res*, 11, 22-31.
- BERNARDI, N. F., DARAINY, M. & OSTRY, D. J. 2015. Somatosensory Contribution to the Initial Stages of Human Motor Learning. *J Neurosci*, 35, 14316-26.
- BERNHARDT, J., INDREDAVIK, B. & LANGHORNE, P. 2013. When should rehabilitation begin after stroke? *Int J Stroke*, 8, 5-7.
- BIERNASKIE, J., CHERNENKO, G. & CORBETT, D. 2004. Efficacy of Rehabilitative Experience Declines with Time after Focal Ischemic Brain Injury. *The Journal of Neuroscience*, 24, 1245-1254.
- BIRBAUMER, N. & COHEN, L. G. 2007. Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *J Physiol*, 579, 621-36.

- BLANKERTZ, B., SANNELLI, C., HALDER, S., HAMMER, E. M., KÜBLER, A., MÜLLER, K.-R., CURIO, G. & DICKHAUS, T. 2010. Neurophysiological predictor of SMR-based BCI performance. *NeuroImage*, 51, 1303-1309.
- BOE, S., GIONFRIDDO, A., KRAEUTNER, S., TREMBLAY, A., LITTLE, G. & BARDOUILLE, T. 2014. Laterality of brain activity during motor imagery is modulated by the provision of source level neurofeedback. *Neuroimage*, 101, 159-67.
- BOULAY, C. B., SARNACKI, W. A., WOLPAW, J. R. & MCFARLAND, D. J. 2011. Trained modulation of sensorimotor rhythms can affect reaction time. *Clin Neurophysiol*, 122, 1820-6.
- BRAININ, M., TUOMILEHTO, J., HEISS, W. D., BORNSTEIN, N. M., BATH, P. M., TEUSCHL, Y., RICHARD, E., GUEKHT, A. & QUINN, T. 2015. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*, 22, 229-38, e13-6.
- BRAUCHLE, D., VUKELIC, M., BAUER, R. & GHARABAGHI, A. 2015. Brain state-dependent robotic reaching movement with a multi-joint arm exoskeleton: combining brain-machine interfacing and robotic rehabilitation. *Front Hum Neurosci*, 9, 564.
- BRAUN, S., KLEYNEN, M., VAN HEEL, T., KRUIHOF, N., WADE, D. & BEURSKENS, A. 2013. The effects of mental practice in neurological rehabilitation; a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 390.
- BRAUN, S. M., BEURSKENS, A. J., BORM, P. J., SCHACK, T. & WADE, D. T. 2006. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 87, 842-52.
- BRITTAIN, J. S., SHAROTT, A. & BROWN, P. 2014. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur J Neurosci*, 39, 1951-9.
- BRYAN, M. J., MARTIN, S. A., CHEUNG, W. & RAO, R. P. 2013. Probabilistic co-adaptive brain-computer interfacing. *J Neural Eng*, 10, 066008.
- BUCH, E., WEBER, C., COHEN, L. G., BRAUN, C., DIMYAN, M. A., ARD, T., MELLINGER, J., CARIA, A., SOEKADAR, S., FOURKAS, A. & BIRBAUMER, N. 2008. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke*, 39, 910-7.
- BUCH, E. R., MODIR SHANECHI, A., FOURKAS, A. D., WEBER, C., BIRBAUMER, N. & COHEN, L. G. 2012. Parietofrontal integrity determines neural modulation associated with grasping imagery after stroke. *Brain*, 135, 596-614.
- BUONOMANO, D. V. & MERZENICH, M. M. 1998. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*, 21, 149-86.
- CAMEIRAO, M. S., BERMUDEZ, I. B. S., DUARTE OLLER, E. & VERSCHURE, P. F. 2009. The rehabilitation gaming system: a review. *Stud Health Technol Inform*, 145, 65-83.
- CAO, A., CHINTAMANI, K. K., PANDYA, A. K. & ELLIS, R. D. 2009. NASA TLX: software for assessing subjective mental workload. *Behav Res Methods*, 41, 113-7.
- CAPLAN, J. B., MADSEN, J. R., SCHULZE-BONHAGE, A., ASCHENBRENNER-SCHEIBE, R., NEWMAN, E. L. & KAHANA, M. J.

2003. Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *J Neurosci*, 23, 4726-36.
- CEGARRA, J. & CHEVALIER, A. 2008. The use of Tholos software for combining measures of mental workload: toward theoretical and methodological improvements. *Behav Res Methods*, 40, 988-1000.
- CHEN, W. H., MIMA, T., SIEBNER, H. R., OGA, T., HARA, H., SATOW, T., BEGUM, T., NAGAMINE, T. & SHIBASAKI, H. 2003. Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clin Neurophysiol*, 114, 1628-37.
- CHOUINARD, P. A. & PAUS, T. 2006. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist*, 12, 143-52.
- CINCOTTI, F., PICHIORRI, F., ARICO, P., ALOISE, F., LEOTTA, F., DE VICO FALLANI, F., MILLAN JDEL, R., MOLINARI, M. & MATTIA, D. 2012. EEG-based Brain-Computer Interface to support post-stroke motor rehabilitation of the upper limb. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 4112-5.
- CLARK, R. C., NGUYEN, F. & SWELLER, J. 2011. *Efficiency in Learning: Evidence-Based Guidelines to Manage Cognitive Load*, Wiley.
- CLARKE, P. & BLACK, S. E. 2005. Quality of Life Following Stroke: Negotiating Disability, Identity, and Resources. *Journal of Applied Gerontology*, 24, 319-336.
- COLLINGER, J. L., WODLINGER, B., DOWNEY, J. E., WANG, W., TYLER-KABARA, E. C., WEBER, D. J., MCMORLAND, A. J., VELLISTE, M., BONINGER, M. L. & SCHWARTZ, A. B. 2013. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet*, 381, 557-64.
- CREEM-REGEHR, S. H. 2009. Sensory-motor and cognitive functions of the human posterior parietal cortex involved in manual actions. *Neurobiol Learn Mem*, 91, 166-71.
- CRUIKSHANK, L. C., SINGHAL, A., HUEPPELSHEUSER, M. & CAPLAN, J. B. 2012. Theta oscillations reflect a putative neural mechanism for human sensorimotor integration. *J Neurophysiol*, 107, 65-77.
- CURRAN, E. A. & STOKES, M. J. 2003. Learning to control brain activity: a review of the production and control of EEG components for driving brain-computer interface (BCI) systems. *Brain Cogn*, 51, 326-36.
- DALY, J. J. & WOLPAW, J. R. 2008. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. *Lancet Neurol*, 7, 1032-43.
- DANCAUSE, N., BARBAY, S., FROST, S. B., PLAUTZ, E. J., CHEN, D., ZOUBINA, E. V., STOWE, A. M. & NUDO, R. J. 2005. Extensive Cortical Rewiring after Brain Injury. *The Journal of Neuroscience*, 25, 10167-10179.
- DANCAUSE, N. & NUDO, R. J. 2011. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res*, 192, 273-95.
- DARVISHI, S., GHARABAGHI, A., BOULAY, C. B., RIDDING, M. C., ABBOTT, D. & BAUMERT, M. 2017. Proprioceptive Feedback Facilitates Motor

- Imagery-Related Operant Learning of Sensorimotor β -Band Modulation. *Frontiers in Neuroscience*, 11.
- DE JONG, T. 2010. Cognitive load theory, educational research, and instructional design: some food for thought. *Instructional Science*, 38, 105-134.
- DE VICO FALLANI, F., VECCHIATO, G., TOPPI, J., ASTOLFI, L. & BABILONI, F. 2011. Subject identification through standard EEG signals during resting states. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2331-3.
- DE VRIES, S., TEPPER, M., OTTEN, B. & MULDER, T. 2011. Recovery of motor imagery ability in stroke patients. *Rehabil Res Pract*, 2011, 283840.
- DECETY, J. 1996a. Do imagined and executed actions share the same neural substrate? *Brain Res Cogn Brain Res*, 3, 87-93.
- DECETY, J. 1996b. The neurophysiological basis of motor imagery. *Behavioural Brain Research*, 77, 45-52.
- DEMOUGEOT, L. & PAPAXANTHIS, C. 2011. Muscle fatigue affects mental simulation of action. *J Neurosci*, 31, 10712-20.
- DICKSTEIN, R. & DEUTSCH, J. E. 2007. Motor imagery in physical therapist practice. *Phys Ther*, 87, 942-53.
- DIEDRICHSEN, J., WHITE, O., NEWMAN, D. & LALLY, N. 2010. Use-dependent and error-based learning of motor behaviors. *J Neurosci*, 30, 5159-66.
- DIJKHUIZEN, R. M., ZAHARCHUK, G. & OTTE, W. M. 2014. Assessment and modulation of resting-state neural networks after stroke. *Current Opinion in Neurology*, 27, 637-643.
- DIMITRIOU, M. & EDIN, B. B. 2010. Human muscle spindles act as forward sensory models. *Curr Biol*, 20, 1763-7.
- DIMITROVA, N. A. & DIMITROV, G. V. 2003. Interpretation of EMG changes with fatigue: facts, pitfalls, and fallacies. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 13, 13-36.
- DIPIETRO, L., POIZNER, H. & KREBS, H. I. 2011. EEG correlates of submovements. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 7429-32.
- DOBKIN, B. H. 2005. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*, 352, 1677-84.
- DOĞAN-ASLAN, M., NAKIPOĞLU-YÜZER, G. F., DOĞAN, A., KARABAY, İ. & ÖZGIRGIN, N. 2012. The Effect of Electromyographic Biofeedback Treatment in Improving Upper Extremity Functioning of Patients with Hemiplegic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21, 187-192.
- DORNHEGE, G., MILLÁN, J. R., HINTERBERGER, T., MCFARLAND, D. J., MÜLLER, K. R. & SEJNOWSKI, T. J. 2007. *Toward Brain-Computer Interfacing*, MIT Press.
- DOYON, J. & BENALI, H. 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, 15, 161-7.
- EBNER, A. & DEUSCHL, G. 2010. *EEG*, Thieme.

- EHRSSON, H. H., GEYER, S. & NAITO, E. 2003. Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations. *J Neurophysiol*, 90, 3304-16.
- FALLER, J., SCHERER, R., FRIEDRICH, E. V., COSTA, U., OPISSO, E., MEDINA, J. & MULLER-PUTZ, G. R. 2014. Non-motor tasks improve adaptive brain-computer interface performance in users with severe motor impairment. *Front Neurosci*, 8, 320.
- FELL, J., LUDOWIG, E., STARESINA, B. P., WAGNER, T., KRANZ, T., ELGER, C. E. & AXMACHER, N. 2011. Medial temporal theta/alpha power enhancement precedes successful memory encoding: evidence based on intracranial EEG. *J Neurosci*, 31, 5392-7.
- FELS, M., BAUER, R. & GHARABAGHI, A. 2015. Predicting workload profiles of brain-robot interface and electromyographic neurofeedback with cortical resting-state networks: personal trait or task-specific challenge? *J Neural Eng*, 12, 046029.
- FELTON, E. A., WILLIAMS, J. C., VANDERHEIDEN, G. C. & RADWIN, R. G. 2012. Mental workload during brain-computer interface training. *Ergonomics*, 55, 526-537.
- FETZ, E. E. 2007. Volitional control of neural activity: implications for brain-computer interfaces. *J Physiol*, 579, 571-9.
- FEURRA, M., PASQUALETTI, P., BIANCO, G., SANTARNECCHI, E., ROSSI, A. & ROSSI, S. 2013. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *J Neurosci*, 33, 17483-9.
- FITTS, P. M. 1954. The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *J Exp Psychol*, 47, 381-91.
- FORBES, P. A., HAPPEE, R., VAN DER HELM, F. C. & SCHOUTEN, A. C. 2011. EMG feedback tasks reduce reflexive stiffness during force and position perturbations. *Exp Brain Res*, 213, 49-61.
- FOROUZANFAR, M. H., ALEXANDER, L., ANDERSON, H. R., BACHMAN, V. F., BIRYUKOV, S., BRAUER, M., BURNETT, R., CASEY, D., COATES, M. M., COHEN, A., DELWICHE, K., ESTEP, K., FROSTAD, J. J., ASTHA, K. C., KYU, H. H., MORADI-LAKEH, M., NG, M., SLEPAK, E. L., THOMAS, B. A., WAGNER, J., AASVANG, G. M., ABBAFATI, C., ABBASOGLU OZGOREN, A., ABD-ALLAH, F., ABERA, S. F., ABOYANS, V., ABRAHAM, B., ABRAHAM, J. P., ABUBAKAR, I., ABURMEILEH, N. M., ABURTO, T. C., ACHOKI, T., ADELEKAN, A., ADOFO, K., ADOU, A. K., ADSUAR, J. C., AFSHIN, A., AGARDH, E. E., AL KHABOURI, M. J., AL LAMI, F. H., ALAM, S. S., ALASFOOR, D., ALBITTAR, M. I., ALEGRETTI, M. A., ALEMAN, A. V., ALEMU, Z. A., ALFONSO-CRISTANCHO, R., ALHABIB, S., ALI, R., ALI, M. K., ALLA, F., ALLEBECK, P., ALLEN, P. J., ALSHARIF, U., ALVAREZ, E., ALVIS-GUZMAN, N., AMANKWAA, A. A., AMARE, A. T., AMEH, E. A., AMELI, O., AMINI, H., AMMAR, W., ANDERSON, B. O., ANTONIO, C. A., ANWARI, P., ARGESSEANU CUNNINGHAM, S., ARNLOV, J., ARSENIJEVIC, V. S., ARTAMAN, A., ASGHAR, R. J., ASSADI, R., ATKINS, L. S., ATKINSON, C., AVILA, M. A., AWUAH, B., BADAWI, A.,

- BAHIT, M. C., BAKFALOUNI, T., BALAKRISHNAN, K., BALALLA, S., BALU, R. K., BANERJEE, A., BARBER, R. M., BARKER-COLLO, S. L., BARQUERA, S., BARREGARD, L., BARRERO, L. H., BARRIENTOS-GUTIERREZ, T., BASTO-ABREU, A. C., BASU, A., BASU, S., BASULAIMAN, M. O., BATAIS RUVALCABA, C., BEARDSLEY, J., BEDI, N., BEKELE, T., BELL, M. L., BENJET, C., BENNETT, D. A., BENZIAN, H., et al. 2015. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386, 2287-323.
- GANDOLLA, M., FERRANTE, S., MOLTENI, F., GUANZIROLI, E., FRATTINI, T., MARTEGANI, A., FERRIGNO, G., FRISTON, K., PEDROCCHI, A. & WARD, N. S. 2014. Re-thinking the role of motor cortex: context-sensitive motor outputs? *NeuroImage*, 91, 366-74.
- GAO, Q., DUAN, X. & CHEN, H. 2011. Evaluation of effective connectivity of motor areas during motor imagery and execution using conditional Granger causality. *NeuroImage*, 54, 1280-8.
- GERARDIN, E., SIRIGU, A., LEHÉRICY, S., POLINE, J.-B., GAYMARD, B., MARSAULT, C., AGID, Y. & LE BIHAN, D. 2000. Partially Overlapping Neural Networks for Real and Imagined Hand Movements. *Cerebral Cortex*, 10, 1093-1104.
- GHARABAGHI, A. 2016. What Turns Assistive into Restorative Brain-Machine Interfaces? *Front Neurosci*, 10, 456.
- GHARABAGHI, A., KRAUS, D., LEÃO, M. T., SPÜLER, M., WALTER, A., BOGDAN, M., ROSENSTIEL, W., NAROS, G. & ZIEMANN, U. 2014a. Coupling brain-machine interfaces with cortical stimulation for brain-state dependent stimulation: enhancing motor cortex excitability for neurorehabilitation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 122.
- GHARABAGHI, A., NAROS, G., KHADEMI, F., JESSER, J., SPÜLER, M., WALTER, A., BOGDAN, M., ROSENSTIEL, W. & BIRBAUMER, N. 2014b. Learned self-regulation of the lesioned brain with epidural electrocorticography. *Front Behav Neurosci*, 8, 429.
- GHARABAGHI, A., NAROS, G., WALTER, A., GRIMM, F., SCHUERMEYER, M., ROTH, A., BOGDAN, M., ROSENSTIEL, W. & BIRBAUMER, N. 2014c. From assistance towards restoration with epidural brain-computer interfacing. *Restor Neurol Neurosci*, 32, 517-25.
- GHARABAGHI, A., NAROS, G., WALTER, A., ROTH, A., BOGDAN, M., ROSENSTIEL, W., MEHRING, C. & BIRBAUMER, N. 2014d. Epidural electrocorticography of phantom hand movement following long-term upper-limb amputation. *Front Hum Neurosci*, 8, 285.
- GOMEZ-RODRIGUEZ, M., PETERS, J., HILL, J., SCHOLKOPF, B., GHARABAGHI, A. & GROSSE-WENTRUP, M. 2011. Closing the sensorimotor loop: haptic feedback facilitates decoding of motor imagery. *J Neural Eng*, 8, 036005.
- GREFKES, C., EICKHOFF, S. B., NOWAK, D. A., DAFOTAKIS, M. & FINK, G. R. 2008. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during

- unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *NeuroImage*, 41, 1382-94.
- GREFKES, C. & FINK, G. R. 2011. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain*, 134, 1264-76.
- GRIMM, F. & GHARABAGHI, A. 2016. Closed-Loop Neuroprosthesis for Reach-to-Grasp Assistance: Combining Adaptive Multi-channel Neuromuscular Stimulation with a Multi-joint Arm Exoskeleton. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 284.
- GRIMM, F., NAROS, G. & GHARABAGHI, A. 2016a. Closed-Loop Task Difficulty Adaptation during Virtual Reality Reach-to-Grasp Training Assisted with an Exoskeleton for Stroke Rehabilitation. *Front Neurosci*, 10, 518.
- GRIMM, F., NAROS, G. & GHARABAGHI, A. 2016b. Compensation or Restoration: Closed-Loop Feedback of Movement Quality for Assisted Reach-to-Grasp Exercises with a Multi-Joint Arm Exoskeleton. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 280.
- GRIMM, F., WALTER, A., SPULER, M., NAROS, G., ROSENSTIEL, W. & GHARABAGHI, A. 2016c. Hybrid Neuroprosthesis for the Upper Limb: Combining Brain-Controlled Neuromuscular Stimulation with a Multi-Joint Arm Exoskeleton. *Front Neurosci*, 10, 367.
- GROSSE-WENTRUP, M. & SCHOLKOPF, B. 2012. High gamma-power predicts performance in sensorimotor-rhythm brain-computer interfaces. *J Neural Eng*, 9, 046001.
- GROSSE-WENTRUP, M., SCHOLKOPF, B. & HILL, J. 2011. Causal influence of gamma oscillations on the sensorimotor rhythm. *NeuroImage*, 56, 837-42.
- GUILLOT, A., HAGUENAUER, M., DITTMAR, A. & COLLET, C. 2005. Effect of a fatiguing protocol on motor imagery accuracy. *Eur J Appl Physiol*, 95, 186-90.
- GUILLOT, A. C., C.; DITTMAR, A. 2004. Relationship Between Visual and Kinesthetic Imagery, Field Dependence-Independence, and Complex Motor Skills. *Journal of Psychophysiology*, 18, 190-198.
- HAGURA, N., TAKEI, T., HIROSE, S., ARAMAKI, Y., MATSUMURA, M., SADATO, N. & NAITO, E. 2007. Activity in the posterior parietal cortex mediates visual dominance over kinesthesia. *J Neurosci*, 27, 7047-53.
- HALDER, S., AGORASTOS, D., VEIT, R., HAMMER, E. M., LEE, S., VARKUTI, B., BOGDAN, M., ROSENSTIEL, W., BIRBAUMER, N. & KUBLER, A. 2011. Neural mechanisms of brain-computer interface control. *NeuroImage*, 55, 1779-90.
- HALLER, S., CHAPUIS, D., GASSERT, R., BURDET, E. & KLARHOFER, M. 2009. Supplementary motor area and anterior intraparietal area integrate fine-graded timing and force control during precision grip. *Eur J Neurosci*, 30, 2401-6.
- HALSBAND, U. & LANGE, R. K. 2006. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99, 414-24.

- HAMMER, E. M., HALDER, S., BLANKERTZ, B., SANNELLI, C., DICKHAUS, T., KLEIH, S., MÜLLER, K.-R. & KÜBLER, A. 2012. Psychological predictors of SMR-BCI performance. *Biological Psychology*, 89, 80-86.
- HAMZEI, F., LIEPERT, J., DETTMERS, C., WEILLER, C. & RIJNTJES, M. 2006. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *NeuroImage*, 31, 710-20.
- HART, S. G. 2006. Nasa-Task Load Index (NASA-TLX); 20 Years Later. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 50, 904-908.
- HAUFE, S., NIKULIN, V. V., MULLER, K. R. & NOLTE, G. 2013. A critical assessment of connectivity measures for EEG data: a simulation study. *Neuroimage*, 64, 120-33.
- HEREMANS, E., NIEUWBOER, A., FEYS, P., VERCRUYSSE, S., VANDENBERGHE, W., SHARMA, N. & HELSEN, W. F. 2012. External cueing improves motor imagery quality in patients with Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 26, 27-35.
- HERROJO RUIZ, M., BRUCKE, C., NIKULIN, V. V., SCHNEIDER, G. H. & KUHN, A. A. 2014. Beta-band amplitude oscillations in the human internal globus pallidus support the encoding of sequence boundaries during initial sensorimotor sequence learning. *Neuroimage*, 85 Pt 2, 779-93.
- HIRANO, M., KUBOTA, S., TANABE, S., KOIZUME, Y. & FUNASE, K. 2015. Interactions Among Learning Stage, Retention, and Primary Motor Cortex Excitability in Motor Skill Learning. *Brain Stimul*, 8, 1195-204.
- HOCHBERG, L. R., BACHER, D., JAROSIEWICZ, B., MASSE, N. Y., SIMERAL, J. D., VOGEL, J., HADDADIN, S., LIU, J., CASH, S. S., VAN DER SMAGT, P. & DONOGHUE, J. P. 2012. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*, 485, 372-5.
- HOFFMANN, G., KAMPER, D. G., KAHN, J. H., RYMER, W. Z. & SCHMIT, B. D. 2009. Modulation of stretch reflexes of the finger flexors by sensory feedback from the proximal upper limb poststroke. *J Neurophysiol*, 102, 1420-9.
- HOGAN, N. & KREBS, H. I. 2011. Physically interactive robotic technology for neuromotor rehabilitation. *Prog Brain Res*, 192, 59-68.
- HOLPER, L., MUEHLEMANN, T., SCHOLKMANN, F., ENG, K., KIPER, D. & WOLF, M. 2010. Testing the potential of a virtual reality neurorehabilitation system during performance of observation, imagery and imitation of motor actions recorded by wireless functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 7, 57.
- HU, X. L., TONG, K. Y., SONG, R., ZHENG, X. J. & LEUNG, W. W. 2009. A comparison between electromyography-driven robot and passive motion device on wrist rehabilitation for chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 23, 837-46.

- HWANG, H. J., KWON, K. & IM, C. H. 2009. Neurofeedback-based motor imagery training for brain-computer interface (BCI). *J Neurosci Methods*, 179, 150-6.
- HYVARINEN, A. 1999. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans Neural Netw*, 10, 626-34.
- IETSWAART, M., JOHNSTON, M., DIJKERMAN, H. C., JOICE, S., SCOTT, C. L., MACWALTER, R. S. & HAMILTON, S. J. 2011. Mental practice with motor imagery in stroke recovery: randomized controlled trial of efficacy. *Brain*, 134, 1373-86.
- INBAR, G. F., ALLIN, J., PAISS, O. & KRANZ, H. 1986. Monitoring surface EMG spectral changes by the zero crossing rate. *Med Biol Eng Comput*, 24, 10-8.
- INGRAM, T. G., KRAEUTNER, S. N., SOLOMON, J. P., WESTWOOD, D. A. & BOE, S. G. 2016. Skill acquisition via motor imagery relies on both motor and perceptual learning. *Behav Neurosci*, 130, 252-60.
- ISAAC, A., MARKS, D. F. & RUSSELL, D. G. 1986. An instrument for assessing imagery of movement: The Vividness of Movement Imagery Questionnaire (VMIQ). *Journal of Mental Imagery*, 10, 23-30.
- JAUSOVEC, N. & JAUSOVEC, K. 2014. Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biol Psychol*, 96, 42-7.
- JEANNEROD, M. 1995. Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia*, 33, 1419-32.
- JIANG, L., XU, H. & YU, C. 2013. Brain connectivity plasticity in the motor network after ischemic stroke. *Neural Plast*, 2013, 924192.
- JOHNSON-FREY, S. H., NEWMAN-NORLUND, R. & GRAFTON, S. T. 2005. A distributed left hemisphere network active during planning of everyday tool use skills. *Cereb Cortex*, 15, 681-95.
- JOHNSON, S. H., SPREHN, G. & SAYKIN, A. J. 2002. Intact motor imagery in chronic upper limb hemiplegics: evidence for activity-independent action representations. *J Cogn Neurosci*, 14, 841-52.
- KAISER, V., KREILINGER, A., MULLER-PUTZ, G. R. & NEUPER, C. 2011. First Steps Toward a Motor Imagery Based Stroke BCI: New Strategy to Set up a Classifier. *Front Neurosci*, 5, 86.
- KAMPER, D. G., HARVEY, R. L., SURESH, S. & RYMER, W. Z. 2003. Relative contributions of neural mechanisms versus muscle mechanics in promoting finger extension deficits following stroke. *Muscle & Nerve*, 28, 309-318.
- KANG, N., SUMMERS, J. J. & CAURAUGH, J. H. 2016. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87, 345-55.
- KILAVIK, B. E., ZAEPFFEL, M., BROVELLI, A., MACKAY, W. A. & RIEHLE, A. 2013. The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Exp Neurol*, 245, 15-26.
- KIRSCHNER, P. A. 2002. Cognitive load theory: implications of cognitive load theory on the design of learning. *Learning and Instruction*, 12, 1-10.

- KOENIG, A., NOVAK, D., OMLIN, X., PULFER, M., PERREAULT, E., ZIMMERLI, L., MIHELJ, M. & RIENER, R. 2011. Real-Time Closed-Loop Control of Cognitive Load in Neurological Patients During Robot-Assisted Gait Training. *Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on*, 19, 453-464.
- KOHLISCH, O. & SCHAEFER, F. 1996. Physiological changes during computer tasks: responses to mental load or to motor demands? *Ergonomics*, 39, 213-24.
- KOK, A. 2001. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38, 557-77.
- KOLB, B. & GIBB, R. 2011. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 20, 265-76.
- KORITNIK, T., KOENIG, A., BAJD, T., RIENER, R. & MUNIH, M. 2010. Comparison of visual and haptic feedback during training of lower extremities. *Gait Posture*, 32, 540-6.
- KRAUS, D., NAROS, G., BAUER, R., KHADEMI, F., LEO, M. T., ZIEMANN, U. & GHARABAGHI, A. 2016a. Brain State-Dependent Transcranial Magnetic Closed-Loop Stimulation Controlled by Sensorimotor Desynchronization Induces Robust Increase of Corticospinal Excitability. *Brain Stimul*, 9, 415-24.
- KRAUS, D., NAROS, G., BAUER, R., LEO, M. T., ZIEMANN, U. & GHARABAGHI, A. 2016b. Brain-robot interface driven plasticity: Distributed modulation of corticospinal excitability. *Neuroimage*, 125, 522-32.
- KRUSIENSKI, D. J., MCFARLAND, D. J. & WOLPAW, J. R. 2012. Value of amplitude, phase, and coherence features for a sensorimotor rhythm-based brain-computer interface. *Brain Res Bull*, 87, 130-4.
- KUBLER, A., HOLZ, E. M., RICCIO, A., ZICKLER, C., KAUFMANN, T., KLEIH, S. C., STAIGER-SALZER, P., DESIDERI, L., HOOGERWERF, E. J. & MATTIA, D. 2014. The user-centered design as novel perspective for evaluating the usability of BCI-controlled applications. *PLoS One*, 9, e112392.
- KUHLMAN, W. N. 1978. Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44, 83-93.
- KUTNER, N. G., ZHANG, R., BUTLER, A. J., WOLF, S. L. & ALBERTS, J. L. 2010. Quality-of-life change associated with robotic-assisted therapy to improve hand motor function in patients with subacute stroke: a randomized clinical trial. *Phys Ther*, 90, 493-504.
- KWAKKEL, G., KOLLEN, B. J., VAN DER GROND, J. & PREVO, A. J. 2003. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*, 34, 2181-6.
- LAI, S. M., STUDENSKI, S., DUNCAN, P. W. & PERERA, S. 2002. Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. *Stroke*, 33, 1840-4.

- LANGER, N., PEDRONI, A., GIANOTTI, L. R., HANGGI, J., KNOCH, D. & JANCKE, L. 2012. Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Hum Brain Mapp*, 33, 1393-406.
- LANGHORNE, P., COUPAR, F. & POLLOCK, A. 2009. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*, 8, 741-54.
- LEE, T. W., YU, Y. W., WU, H. C. & CHEN, T. J. 2011. Do resting brain dynamics predict oddball evoked-potential? *BMC Neurosci*, 12, 121.
- LEFEBVRE, S., LALOUX, P., PEETERS, A., DESFONTAINES, P., JAMART, J. & VANDERMEEREN, Y. 2012. Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci*, 6, 343.
- LEWIS, J. W. 2006. Cortical networks related to human use of tools. *Neuroscientist*, 12, 211-31.
- LO, A. C., GUARINO, P. D., RICHARDS, L. G., HASELKORN, J. K., WITTENBERG, G. F., FEDERMAN, D. G., RINGER, R. J., WAGNER, T. H., KREBS, H. I., VOLPE, B. T., BEVER, C. T., JR., BRAVATA, D. M., DUNCAN, P. W., CORN, B. H., MAFFUCCI, A. D., NADEAU, S. E., CONROY, S. S., POWELL, J. M., HUANG, G. D. & PEDUZZI, P. 2010. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med*, 362, 1772-83.
- LOPEZ-LARRAZ, E., ESCOLANO, C. & MINGUEZ, J. 2012. Upper alpha neurofeedback training over the motor cortex increases SMR desynchronization in motor tasks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 4635-8.
- LORENZ, R., PASCUAL, J., BLANKERTZ, B. & VIDAURRE, C. 2014. Towards a holistic assessment of the user experience with hybrid BCIs. *J Neural Eng*, 11, 035007.
- LOTTE, F., LARRUE, F. & MUHL, C. 2013. Flaws in current human training protocols for spontaneous Brain-Computer Interfaces: lessons learned from instructional design. *Front Hum Neurosci*, 7, 568.
- LOTZE, M. & HALSBAND, U. 2006. Motor imagery. *J Physiol Paris*, 99, 386-95.
- LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K., LIM, S., SHIBUYA, K., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ADAIR, T., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BARKER-COLLO, S., BARTELS, D. H., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BHALLA, K., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BOUFOUS, S., BUCELLO, C., BURCH, M., BURNEY, P., CARAPETIS, J., CHEN, H., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHODWALA, N., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., DORSEY, E. R., DRISCOLL, T., DUBER, H., EBEL, B., ERWIN, P. J., ESPINDOLA, P., EZZATI, M., FEIGIN, V., FLAXMAN, A. D., FOROUZANFAR, M. H., FOWKES, F. G., FRANKLIN,

- R., FRANSEN, M., FREEMAN, M. K., GABRIEL, S. E., GAKIDOU, E., GASPARI, F., GILLUM, R. F., GONZALEZ-MEDINA, D., HALASA, Y. A., HARING, D., HARRISON, J. E., HAVMOELLER, R., HAY, R. J., HOEN, B., HOTEZ, P. J., HOY, D., JACOBSEN, K. H., JAMES, S. L., JASRASARIA, R., JAYARAMAN, S., JOHNS, N., KARTHIKEYAN, G., KASSEBAUM, N., KEREN, A., KHOO, J. P., KNOWLTON, L. M., KOBUSINGYE, O., KORANTENG, A., KRISHNAMURTHI, R., LIPNICK, M., LIPSHULTZ, S. E., OHNO, S. L., et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2095-128.
- LU, M. K., ARAI, N., TSAI, C. H. & ZIEMANN, U. 2012. Movement related cortical potentials of cued versus self-initiated movements: double dissociated modulation by dorsal premotor cortex versus supplementary motor area rTMS. *Hum Brain Mapp*, 33, 824-39.
- LUNDQVIST, M., HERMAN, P. & LANSNER, A. 2011. Theta and gamma power increases and alpha/beta power decreases with memory load in an attractor network model. *J Cogn Neurosci*, 23, 3008-20.
- MAHMOUDI, B., POHLMAYER, E. A., PRINS, N. W., GENG, S. & SANCHEZ, J. C. 2013. Towards autonomous neuroprosthetic control using Hebbian reinforcement learning. *J Neural Eng*, 10, 066005.
- MALOUIN, F. & RICHARDS, C. L. 2010. Mental practice for relearning locomotor skills. *Phys Ther*, 90, 240-51.
- MALOUIN, F., RICHARDS, C. L., JACKSON, P. L., LAFLEUR, M. F., DURAND, A. & DOYON, J. 2007. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther*, 31, 20-9.
- MCFARLAND, D. J. & WOLPAW, J. R. 2008. Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface (BCI): model order selection for autoregressive spectral analysis. *J Neural Eng*, 5, 155-62.
- MEHRHOLZ, J., HADRICH, A., PLATZ, T., KUGLER, J. & POHL, M. 2012. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, CD006876.
- MILLER, K. J., HERMES, D., HONEY, C. J., HEBB, A. O., RAMSEY, N. F., KNIGHT, R. T., OJEMANN, J. G. & FETZ, E. E. 2012. Human motor cortical activity is selectively phase-entrained on underlying rhythms. *PLoS Comput Biol*, 8, e1002655.
- MILLER, K. J., SCHALK, G., FETZ, E. E., DEN NIJS, M., OJEMANN, J. G. & RAO, R. P. 2010. Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 4430-5.
- MURPHY, T. H. & CORBETT, D. 2009. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 10, 861-72.
- MURRAY, C. J. & LOPEZ, A. D. 1997. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1269-76.

- NAROS, G. & GHARABAGHI, A. 2015. Reinforcement learning of self-regulated beta-oscillations for motor restoration in chronic stroke. *Front Hum Neurosci*, 9, 391.
- NAROS, G., NAROS, I., GRIMM, F., ZIEMANN, U. & GHARABAGHI, A. 2016. Reinforcement learning of self-regulated sensorimotor beta-oscillations improves motor performance. *Neuroimage*, 134, 142-52.
- NELSON, L. A. 2007. The role of biofeedback in stroke rehabilitation: past and future directions. *Top Stroke Rehabil*, 14, 59-66.
- NEUPER, C., WÖRTZ, M. & PFURTSCHELLER, G. 2006. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. In: CHRISTA, N. & WOLFGANG, K. (eds.) *Progress in Brain Research*. Elsevier.
- NIJBOER, F., FURDEA, A., GUNST, I., MELLINGER, J., MCFARLAND, D. J., BIRBAUMER, N. & KUBLER, A. 2008. An auditory brain-computer interface (BCI). *J Neurosci Methods*, 167, 43-50.
- NIKOOYAN, A. A. & AHMED, A. A. 2015. Reward feedback accelerates motor learning. *J Neurophysiol*, 113, 633-46.
- NOLTE, G., ZIEHE, A., KRÄMER, N., POPESCU, F. & MÜLLER, K.-R. Comparison of Granger Causality and Phase Slope Index. In: GUYON, I., JANZING, D. & SCHÖLKOPF, B., eds. *NIPS Causality: Objectives and Assessment*, 2010. JMLR.org, 267-276.
- NOLTE, G., ZIEHE, A., NIKULIN, V. V., SCHLOGL, A., KRAMER, N., BRISMAR, T. & MULLER, K. R. 2008. Robustly estimating the flow direction of information in complex physical systems. *Phys Rev Lett*, 100, 234101.
- NOVAK, D., MATJA, #382, MIHELJ & MUNIH, M. 2011a. Psychophysiological responses to different levels of cognitive and physical workload in haptic interaction. *Robotica*, 29, 367-374.
- NOVAK, D., MIHELJ, M. & MUNIH, M. 2011b. Psychophysiological responses to different levels of cognitive and physical workload in haptic interaction. *Robotica*, 29, 367-374.
- NOVAK, D., ZIHERL, J., OLENSEK, A., MILAVEC, M., PODOBNIK, J., MIHELJ, M. & MUNIH, M. 2010. Psychophysiological responses to robotic rehabilitation tasks in stroke. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 18, 351-61.
- NOWAK, D. A., GREFKES, C. & FINK, G. R. 2008. [Modern neurophysiological strategies in the rehabilitation of impaired hand function following stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76, 354-60.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- OOSTENVELD, R., FRIES, P., MARIS, E. & SCHOFFELEN, J. M. 2011. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 156869.
- OSIPOVA, D., TAKASHIMA, A., OOSTENVELD, R., FERNANDEZ, G., MARIS, E. & JENSEN, O. 2006. Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *J Neurosci*, 26, 7523-31.

- OSTRY, D. J. & GRIBBLE, P. L. 2016. Sensory Plasticity in Human Motor Learning. *Trends Neurosci*, 39, 114-23.
- PAGE, S. J., DUNNING, K., HERMANN, V., LEONARD, A. & LEVINE, P. 2011. Longer versus shorter mental practice sessions for affected upper extremity movement after stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 25, 627-37.
- PALVA, S. & PALVA, J. M. 2007. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci*, 30, 150-8.
- PERFETTI, B., MOISELLO, C., LANDSNESS, E. C., KVINT, S., LANZAFAME, S., ONOFRJ, M., DI ROCCO, A., TONONI, G. & GHILARDI, M. F. 2011. Modulation of gamma and theta spectral amplitude and phase synchronization is associated with the development of visuo-motor learning. *J Neurosci*, 31, 14810-9.
- PFURTSCHELLER, G. & NEUPER, C. 1997. Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience Letters*, 239, 65-68.
- PLASS, J. L., MORENO, R. & BRÜNKEN, R. 2010. *Cognitive Load Theory*, Cambridge University Press.
- PLEWNIA, C., RILK, A. J., SOEKADAR, S. R., ARFELLER, C., HUBER, H. S., SAUSENG, P., HUMMEL, F. & GERLOFF, C. 2008. Enhancement of long-range EEG coherence by synchronous bifocal transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*, 27, 1577-83.
- POLANIA, R., NITSCHKE, M. A., KORMAN, C., BATSIKADZE, G. & PAULUS, W. 2012a. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol*, 22, 1314-8.
- POLANIA, R., NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2011. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*, 32, 1236-49.
- POLANIA, R., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2012b. Reorganizing the intrinsic functional architecture of the human primary motor cortex during rest with non-invasive cortical stimulation. *PLoS One*, 7, e30971.
- POLLOCK, A., FARMER, S. E., BRADY, M. C., LANGHORNE, P., MEAD, G. E., MEHRHOLZ, J. & VAN WIJCK, F. 2014. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD010820.
- PRASAD, G., HERMAN, P., COYLE, D., MCDONOUGH, S. & CROSBIE, J. 2010. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil*, 7, 60.
- PROSKE, U. & GANDEVIA, S. C. 2009. The kinaesthetic senses. *J Physiol*, 587, 4139-46.
- PUTMAN, P. 2011. Resting state EEG delta-beta coherence in relation to anxiety, behavioral inhibition, and selective attentional processing of threatening stimuli. *Int J Psychophysiol*, 80, 63-8.
- RACHPUKDEE, S., HOWTEERAKUL, N., SUWANNAPONG, N. & TANG-AROONSIN, S. 2013. Quality of life of stroke survivors: a 3-month follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22, e70-8.

- RACO, V., BAUER, R., THARSAN, S. & GHARABAGHI, A. 2016. Combining TMS and tACS for Closed-Loop Phase-Dependent Modulation of Corticospinal Excitability: A Feasibility Study. *Front Cell Neurosci*, 10, 143.
- RAGHAVACHARI, S., KAHANA, M. J., RIZZUTO, D. S., CAPLAN, J. B., KIRSCHEN, M. P., BOURGEOIS, B., MADSEN, J. R. & LISMAN, J. E. 2001. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci*, 21, 3175-83.
- RAMOS-MURGUIALDAY, A., BROETZ, D., REA, M., LÄER, L., YILMAZ, Ö., BRASIL, F. L., LIBERATI, G., CURADO, M. R., GARCIA-COSSIO, E., VYZIOTIS, A., CHO, W., AGOSTINI, M., SOARES, E., SOEKADAR, S., CARIA, A., COHEN, L. G. & BIRBAUMER, N. 2013. Brain-machine-interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study. *Annals of Neurology*, n/a-n/a.
- RANDHAWA, B., HARRIS, S. & BOYD, L. A. 2010. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire is a reliable tool for individuals with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther*, 34, 161-7.
- RIEF, W. 2006. *Biofeedback*, Schattauer.
- ROSSINI, P. M. 2009. Chapter 6 Implications of Brain Plasticity to Brain–Machine Interfaces Operation: A Potential Paradox? *In*: LUCA, R., DARIO, I. & LEOPOLD, S. (eds.) *International Review of Neurobiology*. Academic Press.
- ROSSITER, H. E., BOUDRIAS, M. H. & WARD, N. S. 2014. Do movement-related beta oscillations change after stroke? *J Neurophysiol*, 112, 2053-8.
- ROTH, G. A., FOROUZANFAR, M. H., MORAN, A. E., BARBER, R., NGUYEN, G., FEIGIN, V. L., NAGHAVI, M., MENSAH, G. A. & MURRAY, C. J. 2015. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 372, 1333-41.
- ROYTER, V. & GHARABAGHI, A. 2016. Brain State-Dependent Closed-Loop Modulation of Paired Associative Stimulation Controlled by Sensorimotor Desynchronization. *Front Cell Neurosci*, 10, 115.
- RUBIO, S., DÍAZ, E., MARTÍN, J. & PUENTE, J. M. 2004. Evaluation of Subjective Mental Workload: A Comparison of SWAT, NASA-TLX, and Workload Profile Methods. *Applied Psychology*, 53, 61-86.
- RUSHWORTH, M. F., JOHANSEN-BERG, H., GOBEL, S. M. & DEVLIN, J. T. 2003. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *NeuroImage*, 20 Suppl 1, S89-100.
- SALE, A., BERARDI, N. & MAFFEI, L. 2009. Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci*, 32, 233-9.
- SCHAAPSMEERDERS, P., MAAIJWEE, N. A., VAN DIJK, E. J., RUTTEN-JACOBS, L. C., ARNTZ, R. M., SCHOONDERWALDT, H. C., DORRESTEIJN, L. D., KESSELS, R. P. & DE LEEUW, F. E. 2013. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*, 44, 1621-8.
- SCHALK, G., MCFARLAND, D. J., HINTERBERGER, T., BIRBAUMER, N. & WOLPAW, J. R. 2004. BCI2000: a general-purpose brain-computer

- interface (BCI) system. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 51, 1034-1043.
- SCHNOTZ, W. & KÜRSCHNER, C. 2007. A Reconsideration of Cognitive Load Theory. *Educational Psychology Review*, 19, 469-508.
- SCHOMER, D. L. & DA SILVA, F. L. 2012. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Wolters Kluwer Health.
- SEISS, E., HESSE, C. W., DRANE, S., OOSTENVELD, R., WING, A. M. & PRAAMSTRA, P. 2002. Proprioception-related evoked potentials: origin and sensitivity to movement parameters. *NeuroImage*, 17, 461-8.
- SHARMA, N., BARON, J. C. & ROWE, J. B. 2009. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Ann Neurol*, 66, 604-16.
- SHARMA, N., POMEROY, V. M. & BARON, J. C. 2006. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke*, 37, 1941-52.
- SHAW, C. 2001. *Toward a Theory of Neuroplasticity*, Taylor & Francis.
- SHERLIN, L. H., ARNS, M., LUBAR, J., HEINRICH, H., KERSON, C., STREHL, U. & STERMAN, M. B. 2011. Neurofeedback and Basic Learning Theory: Implications for Research and Practice. *Journal of Neurotherapy*, 15, 292-304.
- SHIBASAKI, H. 2012. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clin Neurophysiol*, 123, 229-43.
- SHINDO, K., KAWASHIMA, K., USHIBA, J., OTA, N., ITO, M., OTA, T., KIMURA, A. & LIU, M. 2011. Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study. *J Rehabil Med*, 43, 951-7.
- SILVONI, S., RAMOS-MURGUIALDAY, A., CAVINATO, M., VOLPATO, C., CISOTTO, G., TUROLLA, A., PICCIONE, F. & BIRBAUMER, N. 2011. Brain-computer interface in stroke: a review of progress. *Clin EEG Neurosci*, 42, 245-52.
- SOEKADAR, S. R., WITKOWSKI, M., BIRBAUMER, N. & COHEN, L. G. 2015. Enhancing Hebbian Learning to Control Brain Oscillatory Activity. *Cereb Cortex*, 25, 2409-15.
- SOEKADAR, S. R., WITKOWSKI, M., MELLINGER, J., RAMOS, A., BIRBAUMER, N. & COHEN, L. G. 2011. ERD-based online brain-machine interfaces (BMI) in the context of neurorehabilitation: optimizing BMI learning and performance. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 19, 542-9.
- STERR, A. & CONFORTO, A. B. 2012. Plasticity of adult sensorimotor system in severe brain infarcts: challenges and opportunities. *Neural plasticity*, 2012, 970136.
- STIENSMEIER-PELSTER, J. & RHEINBERG, F. 2003. *Diagnostik von Motivation und Selbstkonzept*, Hogrefe, Verlag f. Psychologie.
- STINEAR, C. M., BYBLOW, W. D., STEYVERS, M., LEVIN, O. & SWINNEN, S. P. 2006. Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res*, 168, 157-64.

- STRENS, L. H., ASSELMAN, P., POGOSYAN, A., LOUKAS, C., THOMPSON, A. J. & BROWN, P. 2004. Corticocortical coupling in chronic stroke: its relevance to recovery. *Neurology*, 63, 475-84.
- STUSS, D. T., WINOCUR, G. & ROBERTSON, I. H. 2008. *Cognitive Neurorehabilitation: Evidence and Application*, Cambridge University Press.
- SWELLER, J. 1988. Cognitive Load During Problem Solving: Effects on Learning. *Cognitive Science*, 12, 257-285.
- SZAMEITAT, A. J., SHEN, S., CONFORTO, A. & STERR, A. 2012. Cortical activation during executed, imagined, observed, and passive wrist movements in healthy volunteers and stroke patients. *NeuroImage*, 62, 266-80.
- TAKEMI, M., MASAKADO, Y., LIU, M. & USHIBA, J. 2013. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J Neurophysiol*, 110, 1158-66.
- TAUB, E. & MORRIS, D. M. 2001. Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Curr Atheroscler Rep*, 3, 279-86.
- TAUB, E., USWATTE, G. & ELBERT, T. 2002. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci*, 3, 228-36.
- TAUB, E., USWATTE, G. & PIDIKITI, R. 1999. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. *J Rehabil Res Dev*, 36, 237-51.
- TENG, S. O., YU, M. & LUISTRO, E. 2001. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. *Stroke*, 32, 964-72.
- THEODORIDIS, S. & KOUTROUMBAS, K. 2009a. Chapter 1 - Introduction. *Pattern Recognition (Fourth Edition)*. Boston: Academic Press.
- THEODORIDIS, S. & KOUTROUMBAS, K. 2009b. Chapter 5 - Feature Selection. *Pattern Recognition (Fourth Edition)*. Boston: Academic Press.
- THOMAS, E., DYSON, M. & CLERC, M. 2013. An analysis of performance evaluation for motor-imagery based BCI. *J Neural Eng*, 10, 031001.
- THOMPSON, D. E., BLAIN-MORAES, S. & HUGGINS, J. E. 2013. Performance assessment in brain-computer interface-based augmentative and alternative communication. *Biomed Eng Online*, 12, 43.
- VAHDAT, S., DARAINY, M. & OSTRY, D. J. 2014. Structure of plasticity in human sensory and motor networks due to perceptual learning. *J Neurosci*, 34, 2451-63.
- VAN GERVEN, M., FARQUHAR, J., SCHAEFER, R., VLEK, R., GEUZE, J., NIJHOLT, A., RAMSEY, N., HASELAGER, P., VUURPIJL, L., GIELEN, S. & DESAIN, P. 2009. The brain-computer interface cycle. *J Neural Eng*, 6, 041001.
- VAN MERRIËNBOER, J. J. G. & SWELLER, J. 2005. Cognitive Load Theory and Complex Learning: Recent Developments and Future Directions. *Educational Psychology Review*, 17, 147-177.
- VAN MIER, H., TEMPEL, L. W., PERLMUTTER, J. S., RAICHLE, M. E. & PETERSEN, S. E. 1998. Changes in brain activity during motor learning

- measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol*, 80, 2177-99.
- VARKUTI, B., GUAN, C., PAN, Y., PHUA, K. S., ANG, K. K., KUAH, C. W., CHUA, K., ANG, B. T., BIRBAUMER, N. & SITARAM, R. 2013. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 27, 53-62.
- VERNON, D., EGNER, T., COOPER, N., COMPTON, T., NEILANDS, C., SHERI, A. & GRUZELIER, J. 2003. The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 47, 75-85.
- VIDAURRE, C. & BLANKERTZ, B. 2010. Towards a cure for BCI illiteracy. *Brain Topogr*, 23, 194-8.
- VIDAURRE, C., KAWANABE, M., VON BUNAU, P., BLANKERTZ, B. & MULLER, K. R. 2011a. Toward unsupervised adaptation of LDA for brain-computer interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng*, 58, 587-97.
- VIDAURRE, C., SANNELLI, C., MULLER, K. R. & BLANKERTZ, B. 2011b. Co-adaptive calibration to improve BCI efficiency. *J Neural Eng*, 8, 025009.
- VUKELIC, M., BAUER, R., NAROS, G., NAROS, I., BRAUN, C. & GHARABAGHI, A. 2014. Lateralized alpha-band cortical networks regulate volitional modulation of beta-band sensorimotor oscillations. *NeuroImage*, 87, 147-53.
- VUKELIC, M. & GHARABAGHI, A. 2015a. Oscillatory entrainment of the motor cortical network during motor imagery is modulated by the feedback modality. *Neuroimage*, 111, 1-11.
- VUKELIC, M. & GHARABAGHI, A. 2015b. Self-regulation of circumscribed brain activity modulates spatially selective and frequency specific connectivity of distributed resting state networks. *Front Behav Neurosci*, 9, 181.
- VYGOTSKY, L. S. & COLE, M. 1978. *Mind in Society*, Harvard University Press.
- WALTER, A., RAMOS MURGUIALDAY, A., SPULER, M., NAROS, G., LEO, M. T., GHARABAGHI, A., ROSENSTIEL, W., BIRBAUMER, N. & BOGDAN, M. 2012. Coupling BCI and cortical stimulation for brain-state-dependent stimulation: methods for spectral estimation in the presence of stimulation after-effects. *Front Neural Circuits*, 6, 87.
- WANDER, J. D., BLAKELY, T., MILLER, K. J., WEAVER, K. E., JOHNSON, L. A., OLSON, J. D., FETZ, E. E., RAO, R. P. & OJEMANN, J. G. 2013. Distributed cortical adaptation during learning of a brain-computer interface task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, 10818-23.
- WANG, L., YU, C., CHEN, H., QIN, W., HE, Y., FAN, F., ZHANG, Y., WANG, M., LI, K., ZANG, Y., WOODWARD, T. S. & ZHU, C. 2010. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*, 133, 1224-38.
- WEI, Q., WANG, Y., GAO, X. & GAO, S. 2007. Amplitude and phase coupling measures for feature extraction in an EEG-based brain-computer interface. *J Neural Eng*, 4, 120-9.

- WEISZ, N., WUHLE, A., MONITTOLA, G., DEMARCHI, G., FREY, J., POPOV, T. & BRAUN, C. 2014. Prestimulus oscillatory power and connectivity patterns predispose conscious somatosensory perception. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, E417-25.
- WHO. 2012. *Top 10 causes of death* [Online]. World Health Organization. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- WIESE, H., STUDE, P., SARGE, R., NEBEL, K., DIENER, H. C. & KEIDEL, M. 2005. Reorganization of motor execution rather than preparation in poststroke hemiparesis. *Stroke*, 36, 1474-9.
- WOLPAW, J. R., BIRBAUMER, N., MCFARLAND, D. J., PFURTSCHHELLER, G. & VAUGHAN, T. M. 2002. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clinical Neurophysiology*, 113, 767-791.
- WOODFORD, H. & PRICE, C. 2007. EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004585.
- WU, J., SRINIVASAN, R., KAUR, A. & CRAMER, S. C. 2014. Resting-state cortical connectivity predicts motor skill acquisition. *NeuroImage*, 91, 84-90.
- YANAGISAWA, T., HIRATA, M., SAITOH, Y., GOTO, T., KISHIMA, H., FUKUMA, R., YOKOI, H., KAMITANI, Y. & YOSHIMINE, T. 2011. Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg*, 114, 1715-22.
- ZHOU, G., LIU, P., HE, J., DONG, M., YANG, X., HOU, B., VON DENEEN, K. M., QIN, W. & TIAN, J. 2012. Interindividual reaction time variability is related to resting-state network topology: an electroencephalogram study. *Neuroscience*, 202, 276-82.
- ZIMMERMANN-SCHLATTER, A., SCHUSTER, C., PUHAN, M. A., SIEKIERKA, E. & STEURER, J. 2008. Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*, 5, 8.

7. Tabellen und Fragebögen

Tabelle 1: Vergleich der für BMI bzw. EMG wichtigen Aspekte in der Gegenüberstellung von EMG₁ versus EMG₂ und BMI₁ versus BMI₂

BMI ₁ / BMI ₂ Performance	t(20) = 1.89, p > 0.07
BMI ₁ / BMI ₂ Frustration	t(19) = 3.82, Δ = -1.56, p = 0.001
BMI ₁ / BMI ₂ Anstrengung	t(19) = 6.36, Δ = 2.72, p < 0.001
EMG ₁ / EMG ₂ Kraft	t(19) = 10.96, Δ = -2.92, p < 0.001
EMG ₁ / EMG ₂ Zeit	t(19) = 3.17, Δ = 1.61, p = 0.005
EMG ₁ / EMG ₂ Konzentration	t(19) = 4.63, Δ = 2.53, p = 0.002

Tabelle 2: statistische Auswertung der Studien zu Workload und Adaptation

Workload Studie	
Von Probanden wahrgenommene Schwierigkeit	$t(20) = 1.89, p > 0.07$
Performance der Probanden	$r = 0.08, p > 0.74$
Korrelation zwischen Mustern von EMG Task und BMI Task	$L\Psi_{\text{net}}$: Pearson's $r = 0,68, p < 0,001$; $L\Psi$: Pearson's $r = 0,34, p < 0,001$
Korrelation an Theta-Mustern zwischen BMI ₁ bzw. EMG ₁ und BMI ₂ bzw. EMG ₂	Pearsons $r=0,73; p < 0,001$
Adaptationsstudie	
Korrelation zwischen Schwierigkeit und Schwelle im random Block	$r 0,65, p < 0,0001$
Vergleich der Probanden untereinander bezüglich der Korrelation zwischen Schwierigkeit und Schwelle im random Block	$t(20) 8,59, p < 0,001$ und 95% CI 0,66-0,86
Streuung bei vorgegebener Schwelle im random Block	$F(8,160) 0,61, p > 0,76$
Streuung im adaptiven Block	$F(8,160) 4,64, p < 0,001$
Einschätzung der Schwierigkeit im random Block	$F(8,138) 0,69, p > 0,69$
Einschätzung der Schwierigkeit im adaptiven Task	$F(8,138) 8,03, p < 0,02$
Einschätzung des mittleren Schwierigkeitsgrades im adaptiven Block	$\Delta 1,07, 95\%CI 0,09-0,26, F(1,354) 21,76, p < 0,001$
Objektiver Schwierigkeitsgrad im adaptiven Block	$\Delta 1,17, 95\%CI 0,09-0,26, F(1,354) 15,81, p < 0,001$
Klassifikationsgenauigkeit im adaptiven Block	2,39% ($t(20) 3,91, 95\%CI 0,01-0,037, p < 0,001$)
Positiv prädiktiver Wert im adaptiven Block	7,46% ($t(20) 2,85, 95\%CI 0,02-$

	0,129, p<0,01)
Optimales Niveau von Anforderung	Schwelle 0,8 (95%CI 0,698-0,903)
Ströme von CP2 zu CPz im θ -Bereich	t(20) 3,25, p 0,004
Ströme von O2 zu CP5 im θ -Bereich	t(20) 2,68, p 0,015
Ströme von Cz zu FC4 im θ -Bereich	t(20) 2,61, p 0,017
Stärkste Modulation über C6 im θ -Bereich	t(20) -1.9, p 0,07
Ströme von FP2 zu C4 im α -Bereich	t(20) 3,8, p 0,001
Ströme von C4 zu C1 im α -Bereich	t(20) 2,72, p 0,013
Ströme von FP2 zu FP1 im α -Bereich	t(20) 2,32, p 0,031
Stärkste positive Modulation über F4 im α -Bereich	T(20) 2,03, p 0,06
Ströme von Cz zu FC1 im β -Bereich	t(20) 3,99, p 0,001
Ströme von CP6 zu C6 im β -Bereich	t(20) 3,09, p 0,006
Ströme von Cz zu FC4 im β -Bereich	t(20) 2,79, p 0,011
Stärkste positive Modulation über F4 im β -Bereich	t(20) 1,48, p 0,15

AG Neuromodulation
Prüfbogen Rauschmittelkonsum¹

Proband: _____

Prüfer: _____

Datum: _____

Durchführungshinweise

1 Standarddrink entspricht 1 Glas bzw. 1 Dose (0,3 l) Bier oder 1 Glas (1/8 l) Wein/Sekt oder 1 Schnaps (mit ca. 40% Alkoholgehalt, z.B. Korn, Rum, Schnaps, Weinbrand oder ähnliches).

Item	0	1	2	3	4
Wie oft nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?	Nie	1mal im Monat oder seltener	2-4 mal im Monat	2-3mal pro Woche	4mal oder öfter pro Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie viele Standarddrinks trinken Sie an einem Tag, an dem Sie alkoholische Getränke konsumieren?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 oder mehr
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie oft nehmen Sie Drogen oder Medikamente ohne Verschreibung? (Siehe Drogenliste)	Nie	1mal im Monat oder seltener	2-4 mal im Monat	2-3mal pro Woche	4mal oder öfter pro Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¹ Der Fragebogen enthält Fragen (1 & 2) des AUDIT und Frage (1) des DUDIT.

Grafik 7: (Seite 1/2) In dieser Arbeit verwendete Version ausgewählter Fragen des Alcohol / Drug Use Disorder Identification Tool (AUDIT und DUDIT).

Drogenliste

Cannabis	Amphetamine	Kokain	Opiate	Halluzinogene	Lösungsmittel / Inhalantien	GHB und andere
Haschisch	Amphetamin (Speed, Pep)	Cocablätter	Gerauchtes Heroin	Angel Dust / Engelsstaub (Phencyclidin)	Benzin	Anabole Steroide (Anabolika)
Haschisch-Öl	Appetitzügler	Crack	Heroin	DMT	Klebstoff	Anticholinerge
Marihuana	Betelnuss	Fräbase	Opium	(Dimethyltryptamin)	Lösungsmittel	GHB (Liquid Ecstasy, Hydroxybutansäure)
	Ecstasy	Kokain		LSD	Trichloräthylän (Trichlorethlen)	Kratom
	Methamphetamine (Ice, Crystal Speed)			Meskalin	Verdünner	Lachgas
	Kat, Khat			Peypote		Poppers (Amylnitrit u.ä.)
	Ritalin			Psilocybin		Verbindungen

Tabletten - Medikamente

In den folgenden Fällen werden Tabletten als Drogen angesehen:

- wenn Sie mehr einnehmen oder sie häufiger einnehmen als vom Arzt verschrieben
- wenn Sie sie einnehmen, um Spaß zu haben, sich gut zu fühlen, „high“ zu werden oder um herauszufinden, welche Wirkung sie haben
- wenn Sie Tabletten einnehmen, die Sie von einem Freund / einer Freundin erhalten haben
- wenn Sie Tabletten einnehmen, die Sie auf dem Schwarzen Markt beschafft oder gestohlen haben

Schlaf- und Beruhigungsmittel

Adumbran	Durazepam	Praxilen
Alprazolam	Eatan	Psychopax
Antelepzin	Emesan	Rilex
Anxiolit	Faustan	Rivotril
Benoclen	Flunitrazepam	Rohypnol
Betadorm	Gewacalm	Somnal
Bikalim	Halbmond	Somnosan
Bromazani	Halcion	Somnubene
Bromazepam	Imodium	Sonata
Bromazepam	Imovane	Stesolid
Calmalbon	Lexomil	Stilnox
Cassadam	Lexotanil	Tafil
CH. Temesta	Lopieramid	Tavor
Chininsulfat	Lorazepam	Tetrelax
Chlormethiazol	Merlit	Tetrazeepam
Chloralidurat	Midazolam	Tolid
Chloralhydrat	Mogadon	Triazolam
Clonazepam	Musanil	Valiquid
Diazepam	Myolastan	Vallium
Diazepam-CT	Myospasml	Valocordin
Diphendramin	nervu OPT	Vivinox sleep stark
Distraneurin	Nitrazepam	Xanax
Dolestan forte	Normoc	Xanor
Dorlotil	Novanox	Zaleplon
Domicum	Oxazepam	Zerene
Durazamil		Zolpidem

Schmerzmittel, Husten- und Erkältungsmittel

Actiq	Hydromorphon	Paracetamol comp
Bexin	Jurnista	Sigmalin-B6-Forte
Buprenorphin	Kapanol	Silomat DMP
CH:Oxycortin	Ketalgin	Suboxone
Codein	Levomethadon	Subutex
Codein Knoll	L-Polamidon	Talvosilen
Codicaps	Matifen	Temgesic
Codipertussin	Methadict	Tilidin
Compensan	Methadon	Tilretta
Contraneural	Morphin	Tradolan
Dextrometorphan	M-relard	Tramadol
Ditaudid	Halvopharm	Tramadolor
Distaigesic	Nedolon	Tramal
Doloxene	Norflex	Valoron-N
DPP	Norspan	Valoron-N
(Dextropropoxyphen)	Opidol	Wick Hustensirup
Durogesic	Orphenadin	
Fentanyl	Oxycodon	
Gelonida	Oxygesic	
Heptadon	Palladon	
Hustenstiller	Paracetamol + Codein	
Ratiopharm		

Medikamente zählen nicht als Drogen, wenn sie von einem Arzt verschrieben wurden und ordnungsgemäß eingenommen werden.

Grafik 7 (Fortsetzung, Seite 2/2): Drogenliste zur Selbstkontrolle der Probanden zur in dieser Arbeit verwendeten Version ausgewählter Fragen des Alcohol / Drug Use Disorder Identification Tool (AUDIT und DUDIT).

Proband: _____
 Prüfer: _____
 Datum: _____

Wenn Sie in einem der folgenden Bereiche² eine Hand bevorzugen, machen Sie bitte einen Haken (✓). Wenn die Bevorzugung so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand verwenden würden, es sei denn, Sie werden dazu gezwungen, machen Sie zwei Haken (✓✓). Wenn Sie sich unsicher sind, setzen Sie an jede Hand einen Haken (✓|✓).

Task / Object	Linke Hand	Rechte Hand
Schreiben		
Zeichnen		
Werfen		
Schere		
Zähne putzen		
Messer (ohne Gabel)		
Löffel		
Kamm (führende Hand)		
Streichholz		
Deckel einer Kiste öffnen		
Total checks:	LH =	RH =
Cumulative Total	CT = LH + RH =	
Difference	D = RH - LH =	
Result	R = (D / CT) × 100 =	
Interpretation: (Left Handed: R < -40) (Ambidextrous: -40 ≤ R ≤ +40) (Right Handed: R > +40)		

¹ Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

² Some of the activities require both hands. In these cases, the part of the task or object for which hand preference is wanted is indicated in parentheses.

Grafik 8: In dieser Arbeit verwendete Version des Edinburgh Handedness Inventory.

Proband: _____

Prüfer: _____

Datum: _____

Durchführung:

Der Proband sitzt entspannt in einem Stuhl mit Rückenlehne. Die Hände liegen auf dem Schoß auf. Der Prüfer führt stark und deutlich eine Bewegung vor, die vom Probanden nachgemacht wird. Danach wieder in die Startposition. Imaginäre Bewegung von selber Dauer wird einmal nur in der bildlichen Vorstellungskraft (VIS), dann kinesthetisch (KIS) durch den Probanden durchgeführt. Bewertung anhand sprachlicher Operationalisierung direkt im Anschluss an Imagination.

Visual Imagery Subscale				
5	4	3	2	1
Bild so klar wie Sehen	Klares Bild	Mittelmäßig klares Bild	Verschwommenes Bild	Kein Bild
Kinesthetic Imagery Subscale				
5	4	3	2	1
So intensive Empfindung wie Ausführen	Intensives Empfinden	Mittelmäßig intensives Empfinden	Gedämpftes Empfinden	Kein Empfinden

		VIS					KIS				
		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		5	4	3	2	1	5	4	3	2	1
	Nacken Flexion / Extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Zucken mit der Schulter	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ND	Vorbeugen der Schulter	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
D	Beugung des Ellenbogens	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
D	Daumen an Fingerspitze	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
D	Vorbeugen der Schulter	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ND	Beugung des Ellenbogens	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ND	Daumen an Fingerspitze	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Vorwärtsbeugung des Rumpfes	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Grafik 9: Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) der oberen Extremität, wie er in unseren Studien (Bauer et al., 2016a, Bauer et al., 2015, Fels et al., 2015) benutzt wurde. D ist die dominante Extremität, ND die nicht-dominante Extremität.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit nicht schon an anderer Stelle als Qualifikationsarbeit eingereicht habe und dass ich sie selbstständig ohne unerlaubte Hilfe und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder aus anderweitigen fremden Äußerungen entnommen wurden, habe ich als solche einzeln kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Alireza Gharabaghi und Dr. Dr. Robert Bauer in der Sektion für Funktionelle und Restaurative Neurochirurgie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Ich habe sämtliche Probanden rekrutiert, bei ihnen alle Versuche inklusive der Fragebögen zu KVIQ, EHI, AUDIT / DUDIT und NASA-TLX eigenständig durchgeführt und alle Daten erhoben.

Die Konzeption der Studien erfolgte unter Anleitung von Prof. Dr. Alireza Gharabaghi und Dr. Dr. Robert Bauer. Die Planung des Studienaufbaus und der praktischen Umsetzung der drei Studien erfolgte gemeinsam mit Dr. Dr. Robert Bauer. Die Datenaufbereitung und die Erstellung der Grafiken 15, 16 und 17 erfolgte gemeinsam mit Dr. Dr. Robert Bauer, die statistische Auswertung mittels „Matlab“ gemeinsam mit Dr. Valerio Raco. Vladislav Royter hat das für die Versuche verwendete Graphical User Interface (GUI) mittels „Microsoft Visual Studio 2010 Premium“ entwickelt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 20.04.2017

9. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Bauer R, Fels M, Vukelić M, Ziemann U, Gharabaghi A. Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain-robot interface. *Neuroimage*. 2015 Mar;108:319-27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.026.

Fels M, Bauer R, Gharabaghi A. Predicting workload profiles of brain-robot interface and electromyographic neurofeedback with cortical resting-state networks: personal trait or task-specific challenge? *J Neural Eng*. 2015 Aug;12(4):046029. doi: 10.1088/1741-2560/12/4/046029.

Bauer R, Fels M, Royter V, Raco V, Gharabaghi A. Closed-loop adaptation of neurofeedback based on mental effort facilitates reinforcement learning of brain self-regulation. *Clin Neurophysiol*. 2016 Sep;127(9):3156-64. doi: 10.1016/j.clinph.2016.06.020.