Musso, F. et al. (2007) Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains. *Psychopharmacology (Berl)* 191(1):159-69.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Carina Wessels: geb. Röttger, geb. 1975. Studium der Humanmedizin in Aachen (1994-2001). 2001-2003 Ärztin im Praktikum an der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg und in der Neurologie der Rheinischen Kliniken Bonn. 2002 Promotion. 2003 bis 2006 wissenschaftliche Assistentin und Facharztausbildung an der Neurologischen Klinik Gießen. Seit 15.01.2006 Assistenzärztin der Psychiatrischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Mitarbeiterin der Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. G. Winterer.

Georg Winterer: geb. 1961. Studium der Humanmedizin und Philosophie an der Freien Universität Berlin (1981-1989). 1990-1992 Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik der Landesklinik Brandenburg. 1992-1995 wissenschaftlicher Mitarbeiter und von 1995-1998 wissenschaftlicher Assistent in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Freien Universität Berlin. Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie 1995/1997. 1998-2003 Fogarty Stipendiat an den National Institutes of Mental Health (Bethesda, USA). 2003-2005 Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Seit 2006 W2-Professor und leitender Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine Universität-Düsseldorf.

Korrespondenzadressen

Dr. med. Carina Wessels
Psychiatrische Klinik
Heinrich-Heine-Universität
Bergische Landstraße 2
40629 Düsseldorf
Tel.: + 49 (0) 211 9223 492
Fax: + 49 (0) 211 9223 498
E-Mail: carina.wessels@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Georg Winterer
Psychiatrische Klinik
Heinrich-Heine-Universität
Bergische Landstraße 2
40629 Düsseldorf
Tel.: + 49 (0) 211 9223 463
Fax: + 49 (0) 211 9223 498

Gehirn-Computer-Schnittstellen (Brain-Computer Interfaces): Anwendungen und Perspektiven

Andrea Kübler und Christa Neuper

Zusammenfassung
Brain-Computer Interfaces (BCI) verbinden das menschliche Gehirn mit einem externen System. Die Aktivität des Gehirns kann nicht-invasiv mithilfe des Elektroenzephalogramms, Magnetoenzephalogramms und bildgebender Verfahren oder invasiv mittels des Elektrokortikogramms und intrakortikal erfasst werden. In einem Rückkopplungsprozess erhalten Probanden visuelle, auditorische oder taktile Echtzeitrückmeldung der Aktivität des Gehirns (Neurofeedback) und können so lernen, die entsprechende Aktivität zu regulieren. Mittlerweile wurde vielfach nachgewiesen, dass schwerstgelähmte Patienten, z.B. nach Schlaganfall oder im Endstadium neurodegenerativer Erkrankungen, denen kaum noch eine willentliche Muskelkontraktion bleibt, mit einem BCI kommunizieren können. Neurofeedback wurde auch erfolgreich eingesetzt, um kognitive und motorische Leistungen zu verbessern und emotionale Reaktionen zu beeinflussen. So konnte z.B. bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. Auch wenn es noch diverse technische Probleme zu lösen und der Einfluss psychologischer Variablen, wie Motivation, Attributionsstile und Vorstellungskraft auf die BCI-Leistung aufzuklären gilt, halten wir die Zeit für gekommen, BCI vermehrt im klinischen Alltag einzusetzen.

Abstract
Brain-Computer Interfaces: Applications and perspectives.
Brain-computer interfaces (BCI) connect the living human brain with an external system. The neuronal activity of the brain can be recorded non-invasively with electroencephalography, magnetoencephalography, and imaging technology as well as invasively with electrocorticography or intracortically with single electrodes or multiple electrode arrays. Within a closed loop, users are provided with visual, auditory, or tactile feedback of a specific component of brain activity which enables them to regulate this activity. In many studies it has been shown that patients with severe motor impairment can learn to communicate by means of a BCI. Patients after stroke or in the end-stage of neurodegenerative disease may even be in the so-called locked-in state, with only residual muscular movement for communication, such as eye blinks. Locked-in patients were also able to communicate with BCI. Neurofeedback has been used successfully to improve motor and cognitive performance and to influence emotional reaction. For example, after neurofeedback training children with attention deficit hyperactivity syndrome were better in focusing their attention and scored higher in intelligence tests. There are still several technical problems to overcome to broaden the field of BCI application and the influence of psychological variables such as motivation, mental imagery, or attributional styles on BCI performance remains to be elucidated. Despite these challenges we believe that the time has come for clinical application of BCI.

Key words: Brain-Computer Interfaces (BCI); neurofeedback; electroencephalography

Einleitung

Allein durch Kraft der Gedanken zu handeln war einst Stoff für Science Fiction. So war einer der Hauptfiguren in der ersten Folge von Raumschiff Enterprise (1964, die aber erst in der zweiten Staffel der 80er Jahre ausgestrahlt wurde (www.trekkiesworld.de), ein Mann, der vollständig gelähmt war und nur durch seine Gedanken ein Lichtsignal einmal (für Ja) oder zweimal (für Nein) blinken lassen konnte.

Moderne Technologien zur direkten oder indirekten Messung der neuronalen Aktivität

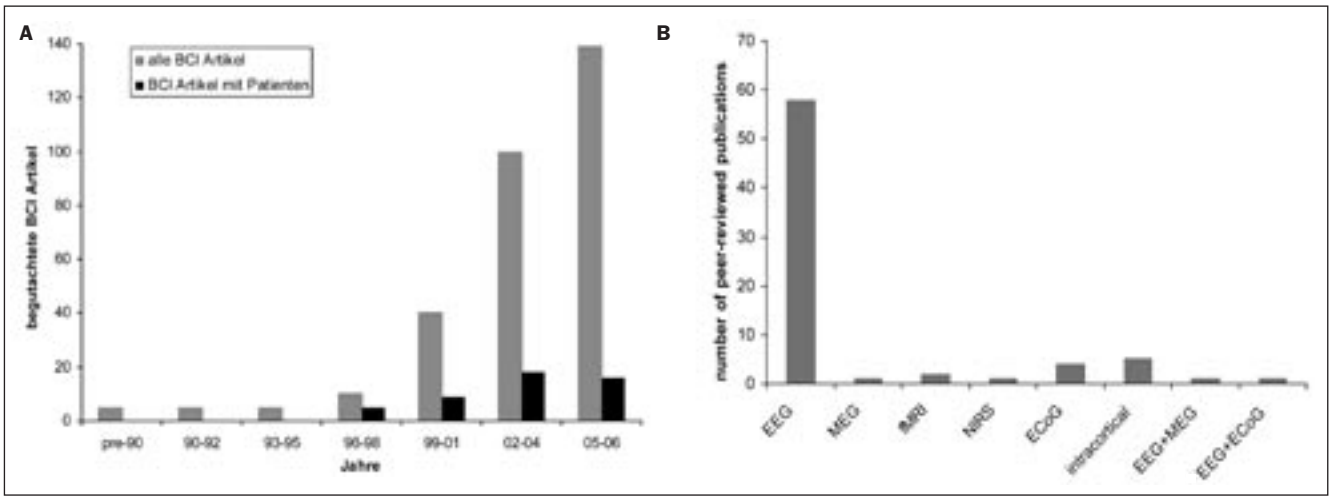


Abb. 1: (A) Ergebnisse einer Medline-Suche nach englischen BCI-Publikationen im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2006. Die Ergebnisse von vor den 90er Jahren bis 02-04 sind mit freundlicher Genehmigung von J.R. Wolpaw, Wadsworth Center, NY State Department of Health, Albany, USA. Die Suchworte waren „brain–computer interface' und 'brain–machine interface'; für die Jahre 2005-06 wurden zusätzlich die Suchworte „cortex" AND „array" AND „interface" eingegeben. Graue Balken: alle BCI Artikel; schwarze Balken: BCI Artikel mit Patienten. (B) Originalartikel über BCI sortiert nach der Aufnahmetechnologie. Nur englische, zwischen 01.01.2006 und 13.6.2007 veröffentlichte Artikel wurden berücksichtigt. Das Elektroenzephalogramm (EEG) als Eingangssignal dominiert ganz offensichtlich in der BCI Forschung. ECoG, electrocorticogram; fMRI, functional Magnetic Resonance Imaging; MEG, magnetoencephalography; NIRS, near-infrared spectroscopy. (Aus Kübler, A. und Kotchoubey, B. (2007): Brain-computer interfaces in the continuum of consciousness. Curr. Opin. Neurol. 20 (6): 643-649, Abbildungen 2 und 3, S. 644/45, mit Genehmigung).

des Gehirns machten aus dieser einstigen Vision Realität. Mittels nicht-invasiver Messverfahren, wie Elektoenzephalografie (EEG), Magnetoenzephalografie (MEG), funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) oder Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und invasiver Methoden, wie Elektrokortikografie (ECoG) oder intrakortikal implantierte Elektroden, wird die Aktivität einzelner oder weniger Neuronen oder vernetzter Neuronenverbände erfasst, in Echtzeit verarbeitet und in Steuerbefehle übersetzt. Auf diese Weise können Geräte gesteuert werden, die an einen Computer angeschlossen sind, etwa Neuroprothesen, Rollstühle, oder andere Hilfen für schwerstgelähmte Menschen. Gleichzeitig erfolgt eine unmittelbare Rückmeldung der neuronalen Aktivität (Neurofeedback), durch die Probanden lernen können, spezifische Hirnaktivität unter willentliche, d.h. kortikale Kontrolle zu bringen. Die Verbindung zwischen Gehirn und dem zu steuernden Computer wird als Gehirn-Computer-Schnittstelle (englisch: brain-computer interface, BCI) bezeichnet. BCI erlebten in den letzten Jahren einen beachtlichen Zuwachs an Forschungsinteresse (Abbildung 1A).

Ein BCI kann als eine Aneinanderreihung funktionaler Komponenten dargestellt werden (Kübler und Neumann 2005; Mason und Birch 2003) (Abbildung 2). Der Anfangspunkt ist der BCI-Benutzer[1], dessen Intention in der neuronalen Aktivität seines Gehirn codiert ist (input). Der Endpunkt ist das System, das durch die Hirnaktivität gesteuert wird (output) und dem Benutzer Rückmeldung (Feedback) über seine Hirnaktivität gibt.

Der Begriff der Rückmeldung bzw. Rückkopplung stammt aus der Kybernetik und bezieht sich auf einen Prozess, der aufgrund seines vorhergehenden Zustandes reguliert wird. Solche geschlossenen (closed-loop) Systeme versorgen die Steuerungseinheit mit Information über den aktuellen Zustand des zu steuernden Parameters, die dann mit dem Zustand, der erreicht werden soll, verglichen werden kann. So kann die Steuerungseinheit Korrekturen vornehmen, sollten sie nötig sein (Mulholland 1977). Biofeedback macht sich diesen Prozess zunutze, indem eine Person Rückmeldung über einen autonomen, physiologischen Parameter erhält und es ihr dadurch ermöglicht, diesen Parameter entsprechend einer gestellten Aufgabe, wie Blutdruck oder den alpha-Rhythmus des Gehirns erhöhen bzw. erniedrigen, zu verändern und Strategien gegebenenfalls zu korrigieren. Wird neuronale Aktivität zurückgemeldet spricht man von Neurofeedback.

Verschiedene Methoden zur Erfassung der neuronalen Aktivität des Gehirns werden für BCI verwendet: *Invasive Messverfahren* erlauben die Aufzeichnung (1) von Aktionspotenzialen einzelner Neurone, wobei neurotrophe Faktoren enthaltende Elektroden verwendet werden, die Nervenwachstum in die Glasspitze der Elektrode induzieren (Kennedy und Bakay 1998); (2) von Mustern neuronaler Aktivität mit Elektrodengittern (arrays), die wenige oder viele Elektroden enthalten können (Hochberg et al. 2006; Nicolelis et al. 2003); (3) lokaler Feldpotenziale (Hochberg et al. 2006; Schalk et al. 2007); und (4) des Elektrokortikogramms (ECoG), bei dem jedoch nicht in kortikales Gewebe eingedrungen wird (Felton, Wilson, Williams und Garell 2007; Hill et al. 2006). Alle invasiven Methoden erfordern kleinere oder größere operative Eingriffe in den Schädel bzw. das Gehirn (intrakortikale Verfahren). Von den *nicht-invasiven Messverfahren* wird die Elektroenzephalografie (EEG) am häufigsten angewandt (Abbildung 1B). Spezifisch werden dabei vor allem langsame kortikale Potenziale (Gleichstrompotenziale mit Frequenzen bis zu 0,01 Hz; Birbaumer et al. 1999; Kübler et al. 2001), sensomotorische Rhythmen im alpha- und beta-Band (8-12 Hz mit den entsprechenden Oberwellen im beta-Band (14-30 Hz): McFarland, Miner, Vaughan und Wolpaw 2000; Neuper und Pfurtscheller 2001) und ereigniskorrelierte Potenziale, die durch visuelle, auditorische oder taktile Stimulation ausgelöst werden. Hier ist vor allem die sogenannte P300, ein positiver Ausschlag im EEG ca. 300 ms nach Präsentation eines

1) Wegen des Leseflusses wird auf die Nennung weiblicher Formen verzichtet; angesprochen sind selbstverständlich immer beide Geschlechter.

Exkurs 1

Klassifikation neuronaler Aktivität

Das Ziel eines BCI ist es, Gehirnaktivität unmittelbar in Kommandos zu übersetzen. Dazu muss das System - auf jeden einzelnen Anwender abgestimmt - trainiert werden und „lernen“, die verschiedenen Gehirnmuster einer Person auf Basis charakteristischer Signalmerkmale zu unterscheiden. Prinzipiell gibt es dafür drei verschiedene methodische Ansätze, (a) die Klassifikation, (b) die Regression und (c) die Schätzung der Verteilungsdichtefunktion. Am häufigsten werden Klassifikationsmethoden verwendet, bei denen verschiedene Gehirnmuster bestimmten Klassen zugeordnet werden. Um eine optimale Trennbarkeit der Gehirnsignale zu erzielen, müssen die Merkmalsextraktion und Klassifikation optimal aufeinander abgestimmt werden. Kritische Aspekte bei der Auswahl geeigneter Merkmale sind das Signal-Rausch-Verhältnis, die Dimensionalität des Merkmalraumes, die Nichtstationarität von Gehirnsignalen und die im Allgemeinen zu geringe Anzahl von verfügbaren Trainingsdaten. Auch beim Klassifikator gilt es, die richtige Wahl zu treffen: Bayes-Klassifikatoren (z.B. Lineare Diskriminanzanalyse) beschreiben Klassen durch statistische Prozesse und sagen die wahrscheinlichste Klasse voraus, Nächste-Nachbar-Klassifikatoren ordnen die Klasse des nächsten Nachbarpunktes zu, Supportvektormaschinen suchen Hyperebenen, die die Klassen „maximal stabil“ trennen, d.h. einen maximalen Abstand zwischen den Klassen erreichen. Ziel des Trainings des Klassifikators ist es, einen möglichst hohen Generalisierungsgrad (d.h. eine Verallgemeinerung der Merkmale) zu erreichen, damit das BCI in der Lage ist, neue, noch nie gesehene Daten richtig zu klassifizieren. Kreuzvalidierung und Bootstrapping-Methoden helfen, den wahren Klassifikationsfehler des Systems zu schätzen und die Parameter der einzelnen Methoden optimal anzupassen. Für die Auswahl der optimalen Parameter stehen spezielle Suchalgorithmen zur Verfügung; häufig werden Evolutionäre Algorithmen oder künstliche neuronale Netze für diese Aufgaben herangezogen.

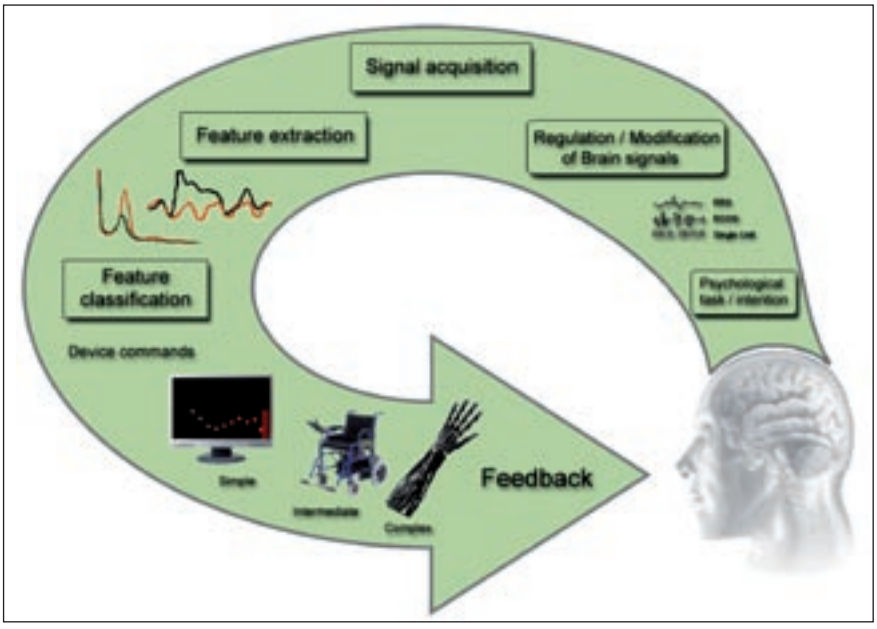


Abb. 2: Schematische Darstellung einer Gehirn-Computer-Schnittstelle (brain-computer interface, BCI). Neuronale Aktivität wird aufgenommen und beinhaltet Information über die Intention der Benutzer. Durch den geschlossenen Rückmeldekreislauf (Feedback) lernen die Benutzer, spezifische Aktivität des Gehirns willentlich zu steuern. Die Signale des Gehirns werden aufgenommen, relevante Komponenten werden herausgefiltert, klassifiziert und in Kommandos übersetzt, mit denen Anwendungen gesteuert werden können. (Aus Kübler, A. und Kotchoubey, B. (2007): Brain-computer interfaces in the continuum of consciousness. Curr. Opin. Neurol. 20 (6): 643-649, Abbildung 1, S. 644, mit Genehmigung).

seltenen Zielreizes in einem Strom von Standardstimuli, zu nennen (Farwell und Donchin 1988; Hoffmann, Vesin, Ebrahimi und Diserens, 2008). Mit visuell oder taktil evozierten „stabilen“ Potenzialen (steady state evoked potentials), die durch höherfrequente Stimulation (6-24 Hz) über den entsprechenden sensorischen Arealen ausgelöst werden, wird zunehmend experimentiert (Gao, Xu, Cheng und Gao 2003; Müller-Putz, Scherer, Neuper und Pfurtscheller 2006).

Die abgeleiteten Signale werden digitalisiert und einer Reihe von Prozeduren, wie räumliche Filterung, Amplitudenmessung, spektrale Analyse oder Trennung einzelner Neurone, unterzogen (Wolpaw, Birbaumer, McFarland, Pfurtscheller und Vaughan 2002) (Exkurs 1). Im nächsten Schritt wandelt ein spezifischer Algorithmus die ausgewählten Komponenten in Befehle um, die die Intention des Benutzers widerspiegeln. Diese Befehle können Anwendungen, wie einen Roboterarm direkt steuern oder indirekt über Bewegungen eines Cursors auf einem Bildschirm, wodurch „Schalter“ für die Interaktion mit der Umgebung aktiviert und Symbole, Buchstaben oder Wörter eines Kommunikationsprogramms ausgewählt werden können; das Surfen im Internet ist ebenfalls möglich (Karim et al. 2006; Mugler et al. 2008).

Die willentliche Kontrolle über die Hirnaktivität und direkt vom Gehirn ausgehende Steuerung kann zu unterschiedlichen Zwecken genutzt werden. Dieser Artikel stellt Anwendungen von BCI zur Kommunikation bei schweren neurologischen Störungen, Ansteuerung von Neuroprothesen, Verbesserung kognitiver und motorischer Leistungen und Beeinflussung der Symptomatik von Krankheiten, wie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, dar und schließt mit einem Ausblick in die Zukunft.

Bevor wir die Anwendungsmöglichkeiten von BCI näher beschreiben, führen wir aus, wie Probanden mithilfe von Neurofeedback erlernen können, ein BCI zu steuern.

BCI-Steuerung mittels Neurofeedback

Zentrale Elemente der BCI-Steuerung sind (1) die Rückmeldung der Hirnaktivität des Probanden in Echtzeit und (2) das Erlernen der willentlichen Kontrolle über die Hirnaktivität mittels operanter – im weitesten Sinne – Konditionierung, die häufig durch erprobte kognitive Strategien, beispielsweise motorische Vorstellungen, unterstützt wird. Die Rückmeldung kann im einfachsten Fall über die Bewegung eines grafischen Signals auf dem Bildschirm (Cursor) oder komplexer, etwa in Form eines Computerspiels, gegeben werden. Die Aufgabe der Probanden ist zum

Beispiel, einen Cursor in eines von zwei auf dem Bildschirm präsentierten Ziele zu steuern. In einem auf sensomotorischen Rhythmen (SMR) beruhenden BCI müssen die Probanden dazu die Amplitude der Rhythmen erhöhen, was durch gedankliche „Entspannung" (an Nichts denken), bzw. erniedrigen, was durch Bewegungsvorstellung erreicht werden kann (Neuper, Müller, Kübler, Birbaumer und Pfurtscheller 2003). Auch Bewegungsvorstellungen verschiedener Gliedmaßen, die zu spezifischen Veränderungen der rhythmischen EEG-Aktivität über der sensomotorischen Hirnrinde führen, können zur Cursorsteuerung verwendet werden, wobei speziell für Vorstellungen von Bewegungen mit der rechten versus linken Hand unterscheidbare Muster gefunden wurden (Neuper, Schlögl und Pfurtscheller 1999; Pfurtscheller, Neuper, Ramoser und Müller-Gerking 1999). Wird der Cursor in das vorgegebene Ziel gesteuert, wird der Proband z.B. mit einem lächelnden Gesicht belohnt. In klassischen operanten BCI (Kübler et al. 1999) starten die Probanden auf dem Zufallsniveau, d.h. sie haben keine Kontrolle über die Cursorbewegung auf dem Bildschirm. Werden SMR genutzt, kann die Instruktion zur Bewegungsvorstellung – insbesondere wenn die Vorstellung nicht nur visuell, sondern mit kinesthetischen Empfindungen gekoppelt ist - dazu führen, dass die Probanden unmittelbare, aber durch Training durchaus verbesserbare, Kontrolle über diese Hirnaktivität haben (Neuper, Scherer, Reiner und Pfurtscheller 2005). Moderne Verfahren der Signalverarbeitung und Klassifikation (Mustererkennung) erlauben vielen (gesunden) Probanden schon nach kurzer Datenaufnahme (ca. 1 Stunde) und Training eines sogenannten Klassifikators (Exkurs 1) eine nahezu 100%ige Treffergenauigkeit (Blankertz, Dornhege, Krauledat, Muller und Curio 2007; Blankertz et al. 2006; Guger et al. 2001).

BCI zur Kommunikation

Nachdem schon hinreichend bekannt war, dass Menschen in der Lage sind, ihre Hirnaktivität willentlich zu beeinflussen, wurden Mitte der 90er Jahre die Bemühungen intensiviert, diese Fähigkeit des Menschen zur Steuerung von Kommunikationsprogrammen zu nutzen (Abbildung 1). Verschiedene neurologische Erkrankungen, wie Schlaganfall oder amyotrophe Lateralsklerose (Exkurs 2), können zu schwerer oder gar vollständiger Lähmung des motorischen Systems führen. Dies bedeutet für die Patienten, dass sie nur noch mithilfe einzelner Bewegungen, wie Blinzeln oder Zucken mit dem Mundwinkel, kommunizieren können. Daher wird der Zustand solcher Patienten als „eingeschlossen" bezeichnet (engl.: locked-in state, LIS); kann gar kein Muskel mehr aktiviert werden, spricht man vom vollständigen Eingeschlossensein (complete locked-in state, CLIS). Für solche Patienten wurden Kommunikationsprogramme, die allein durch die Aktivität des Gehirns gesteuert werden, entwickelt (Kübler, Kotchoubey, Kaiser, Wolpaw und Birbaumer 2001). Im Jahre 1999 konnte die erste Nachricht, die allein mithilfe eines BCI verfasst wurde, veröffentlicht werden (Birbaumer et al. 1999). Damals erfolgte die Buchstabenauswahl durch Regulation langsamer kortikaler Potenziale und die Mindestzeit für eine Buchstabenauswahl aus dem Alphabet, die in mehreren sukzessiven Auswahlschritten erfolgte, betrug 20 Sekunden (Birbaumer et al. 1999; Kübler et al. 2001). Heute erlauben Systeme mit verbesserter Buchstabenauswahl auf Basis motorischer Vorstellungen Übertragungsraten von etwa sechs bis acht Buchstaben pro Minute (Müller et al. 2008).

Exkurs 2

Amoytrophe Lateralsklerose (ALS)

Die ALS ist eine Erkrankung, die zur Degeneration vor allem der 1. und 2. Motoneurone führt. Folge dieser Degeneration ist zunehmende körperliche Lähmung. Die Inzidenz liegt bei 1,5-2 / 100.000. Die Ursachen der sporadisch auftretenden ALS (90-95% der Fälle) sind weitgehend unbekannt und nur für 5-10% der erblichen Form konnte eine Genmutation, die zu einer Fehlfunktion des Enzyms Superoxiddismutase führt, nachgewiesen werden (Mitchell und Borasio 2007). Mit der ALS einher geht ein erhöhter Spiegel erregender Neurotransmitter im Gehirn, wie Glutamat, der zu vermehrtem Einstrom von Natrium, Wasser und Kalzium in die postsynaptische Zelle und damit zu deren Depolarisation führt. Ein erhöhter Kalziumspiegel führt über mehrere Kaskaden letztendlich zum Zelltod (Ludolph, Meyer und Riepe 2000). Die bislang unheilbare Krankheit führt bei 50% der Patienten innerhalb von drei Jahren zum Tod durch Schwächung der Atemmuskulatur (Mitchell und Borasio 2007), sofern keine lebenserhaltenden Maßnahmen ergriffen werden. Im Jahr 2007 geriet die ALS durch den Tod des Malers und Leiters der staatlichen Kunstakademie in Düsseldorf, Jörg Immendorff, in die Medien. Entgegen der gängigen Meinung sind ALS-Patienten nur selten depressiv (Hammer et al. 2008) und können trotz fortschreitender Krankheit eine hohe Lebensqualität erleben (Young und McNicoll 1998). In einer unserer Patientenstichproben, die nur Patienten enthielt, deren Diagnose mehr als ein halbes Jahr zurücklag und deren Anteil an schwerer betroffenen Patienten vergleichsweise hoch war, fanden wir sogar eine positive Korrelation zwischen subjektiver Lebensqualität und dem Ausmaß körperlicher Beeinträchtigung. Eine genauere Analyse der Daten ergab, dass Patienten, die nicht-invasiv oder invasiv beatmet wurden, eine signifikant höhere Lebensqualität erlebten als Patienten, die nicht künstlich beatmet waren (s. Abbildung), was auf die Folgen chronischer Sauerstoffunterversorgung, wie Müdigkeit und Konzentrationsschwäche, zurückgeführt werden könnte. Mit Fortschreiten der Erkrankung wird die Aufrechterhaltung der Kommunikation zunehmend wichtig und immer schwieriger; ALS-Patienten sind daher einer der im Mittelpunkt stehenden Zielgruppen für BCI zur Kommunikation.

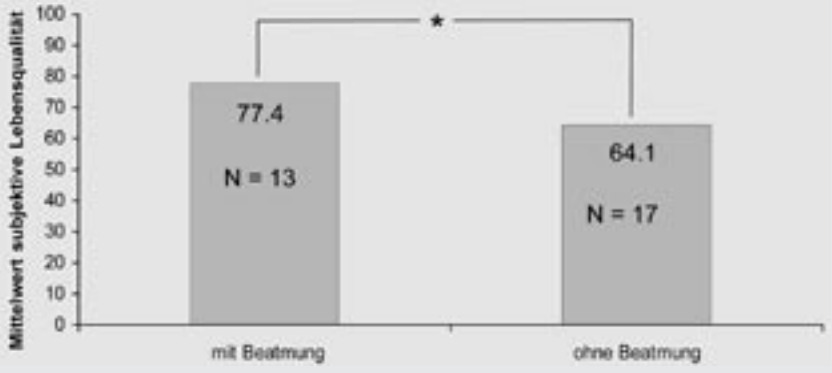
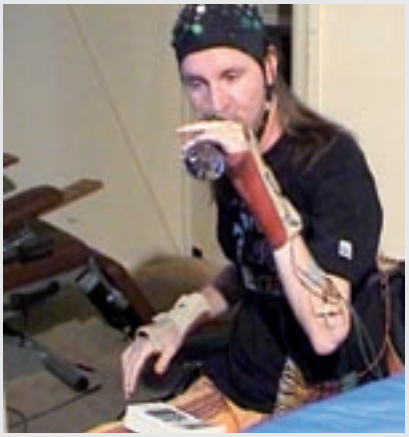


Abb. zu Exkurs 2: Die subjektive Lebensqualität (gemessen mit dem Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) für beatmete und nicht-beatmete ALS-Patienten. Die Werte beatmeter Patienten liegen im Bereich gesunder Menschen zwischen 19 und 51 Jahren und diejenigen nicht-beatmeter im Bereich von Patienten mit Reizdarm oder Magengeschwür (McGee et al. 1991). Der maximal erreichbare Wert ist 100%.

Exkurs 3

Neuroprothesen zur Wiederherstellung der Handfunktion

Läsionen des zentralen Nervensystems, wie Querschnittslähmungen und Schlaganfall, ziehen den teilweisen oder vollständigen Verlust motorischer und sensorischer Funktionen der betroffenen Körperteile nach sich. Da die Muskulatur und die peripheren motorischen Neurone weiterhin intakt sind, können durch gezielte elektrische Stimulation Muskelkontraktionen und damit gewünschte Bewegungsabläufe herbeigeführt werden. Neuroprothesen können z.B. die Greiffunktion einer gelähmten Hand wieder herstellen. Ein Beispiel für eine implantierbare Neuroprothese ist das sogenannte ‚Freehand'-System der Arbeitsgruppe Peckhams in den USA (Davis, Mulcahey und Smith 1998). Aber auch mit einer nicht-invasiven, über Stimulationselektroden auf der Hautoberfläche herbeigeführten funktionellen Elektrostimulation (FES) kann eine gezielte Aktivierung der Muskulatur realisiert werden, um entsprechende Bewegungsphasen zu erreichen (Abbildung).



Ein Proband mit hoher Querschnittslähmung (auf Höhe C4 /C5) kann mithilfe von BCI-gesteuerter funktioneller Elektrostimulation ein auf dem Tisch stehendes Glas ergreifen und festhalten. Durch verbleibende Aktivität des linken Bizepses kann er das Glas heben und zum Mund führen.

Eine Alternative zu den bisher beschriebenen Ansätzen sind BCI, die nicht auf Neurofeedback, sondern auf externer Stimulation beruhen. Aufgrund ihrer Effizienz in der Buchstabenauswahl sind diese BCI mittlerweile die Methode der Wahl zur Kommunikation.

BCI-Steuerung mittels ereigniskorrelierter Potenziale (EKP). Die ersten Versuche hierzu wurden bereits 1988 von Farwell und Donchin veröffentlicht, aber erst seit Anfang dieses Jahrhunderts fand dieser BCI-Ansatz intensive Beachtung (Donchin, Spencer und Wijesinghe 2000). Das mit Abstand am meisten genutzte ereigniskorrelierte Potenzial ist die sogenannte P300-Komponente. Im klassischen Paradigma des P300-BCI betrachten die Probanden eine Buchstabenmatrix, z.B. bestehend aus sechs Reihen und sechs Spalten; in jeder der 36 Zellen befindet sich ein Buchstabe oder andere für den Probanden relevante Zeichen (Abbildung 3). Die Reihen und Zeilen werden in schneller Folge erleuchtet (visuelle Stimulation), wobei in jedem Durchgang jede Zeile und jede Spalte einmal aufleuchtet. Aufgabe der Probanden ist es zu zählen, wie oft der Buchstabe, den sie auswählen möchten, aufblitzt. Der Zielbuchstabe stellt im Vergleich zur Gesamtheit aufleuchtender Spalten und Zeilen einen seltenen Reiz in einem Strom von Standardreizen dar und löst somit eine P300 aus, die vom System erkannt werden kann (Nijboer et al., im Druck; Sellers, Kübler und Donchin 2006; Sellers und Donchin 2006). Mit einem derartigen BCI ist die Auswahl von bis zu zehn Buchstaben pro Minute möglich (Nijboer et al., im Druck), womit BCI mit marktüblichen Kommunikationsprogrammen, die mittels eines Schalters bedient werden, Schritt halten können.

Menschen im Locked-in-Zustand können solche BCI mit hoher Genauigkeit bedienen. Schreitet die Krankheit jedoch zum vollständigen Locked-in-Zustand fort, können die betroffenen Patienten ihren Blick nicht mehr fokussieren. Deshalb werden zunehmend BCI mit nicht-visueller, d.h. auditorischer oder taktiler, Stimulation entwickelt (Furdea et al., eingereicht; Hill, Lal, Bierig, Birbaumer und Schölkopf 2005; Hinterberger et al. 2004; Muller-Putz, Scherer, Neuper und Pfurtscheller 2006; Nijboer et al. 2008) und mittlerweile auch mit Personen im Locked-in-Zustand erprobt (Kübler et al., im Druck).

BCI zur Wiederherstellung von Bewegungen

Eine Vision der BCI-Forschung besteht darin, eine direkt vom Gehirn gesteuerte Neuroprothese (Exkurs 3) zu realisieren, also eine direkte Verbindung (‚closed-loop') zwischen der Gehirnaktivität (motorische Zentren) und der ausführenden Extremität (Nicolelis 2003). Ein wesentliches Ziel ist beispielsweise, Menschen mit einer Querschnittslähmung im Halswirbelbereich wieder eine selbstständige Greiffunktion zu ermöglichen. Die Realisierung einer EEG-basierten Handorthesensteuerung an einem tetraplegischen Patienten wurde erstmals 2000 berichtet und erbrachte den Nachweis, dass die Steuerung der Greiffunktion der gelähmten Hand durch ein BCI erreicht werden kann (Pfurtscheller, Guger, Müller, Krausz und Neuper 2000). Nach einer Trainingsperiode von ca. vier Monaten war der Patient in der Lage, mithilfe des BCI und Bewegungsvorstellungen die Handorthese mit nahezu hundertprozentiger Sicherheit zu bewegen, d.h. zu öffnen und zu schließen. In einem nächsten Schritt wurde die erfolgreich eingesetzte elektro-mechanische Orthese durch eine nicht-invasive funktionelle Elektrostimulation (FES) ersetzt. Dabei wurden für das Auslösen der Greiffunktion Oberflächenelektroden am Unterarm der gelähmten Hand angebracht und mittels Elektrostimulator verschiedene Greifmuster eingestellt. Die durch Bewegungsvorstellungen des Patienten hervorgerufenen Veränderungen im EEG wurden mittels Klassifikation und Schwellenwertdetektor extrahiert und damit eine Umschaltung zwischen verschiedenen Phasen der Greiffunktion ermöglicht (Abbildung Exkurs 3). Die BCI-gesteuerte FES ist auch bei implantierbaren Neuroprothesen einsetzbar. So konnte bei einem weiteren Patienten mit ähnlicher Läsion, der eine sogenannte Freehand-Neuroprothese implantiert und mit einem Schulterjoystick in Verwendung hatte, ebenfalls eine Steuerung mit dem BCI realisiert werden (Müller-Putz, Scherer, Pfurtscheller und Rupp 2005; Neuper, Müller-Putz, Scherer und Pfurtscheller 2006).

BCI zur Leistungsverbesserung

Bei den bisher beschriebenen BCI diente die mittels Elektroenzephalografie (EEG) gemessene Hirnaktivität als Eingangssignal. Das EEG hat den Vorteil der hohen zeitlichen Auflösung (schnelle Kommunikation!) und der einfachen Anwendung, auch bei Patienten zu Hause. Nachteile, die durch bildgebende Verfahren überwunden werden können, sind jedoch die geringe räumliche Auflösung und der fehlende Zugang zu kortikalen und subkortikalen Arealen, die im Innern des Gehirns liegen, wie Orbitofrontalkortex, Insula, Thalamus oder Amygdala. Der Nachteil funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) liegt im hohen apparativen und finanziellen Aufwand und die Bindung ans Labor oder an die Klinik. Hier könnte in Zukunft die weniger aufwendige funktionelle Nahinfrarotspektroskopie Abhilfe schaffen; bereits in mehreren Studien wurde die Eignung dieses Signals für die Detektion von Bewegungsvorstellungen

und Echtzeitrückmeldung nachgewiesen (Coyle, Ward, Markham und McDarby 2004; Sitaram et al. 2007; Wriessnegger, Kurzmann und Neuper 2008).

Studien mit Feedback langsamer kortikaler Potenziale und sensomotorischer Rhythmen, gemessen mit EEG, und der BOLD-Antwort (BOLD = blood oxygene level dependent), gemessen mit fMRT, ergaben verschiedene Effekte der Aktivitätsregulation auf das Verhalten: Nach selbst induzierter Erhöhung der neuronalen Aktivität des kontralateralen motorischen Kortex war sowohl mit EEG als auch mit fMRT die Reaktionszeit in einer motorischen Aufgabe verringert (Rockstroh, Elbert, Lutzenberger und Birbaumer 1982; Weiskopf et al. 2004). Ebenso konnten lexikalische Entscheidungsaufgaben durch Rückmeldung langsamer kortikaler Potenziale über linkshemisphärischen Sprachareale beschleunigt (Pulvermuller, Mohr, Schleichert und Veit 2000) und die Gedächtnisleistung nach Verringerung des BOLD-Signals im parahippokampalen Platzareal verbessert werden (Weiskopf et al. 2004). In diesen Beispielen ist die Verbindung zwischen Verhalten und zugrunde liegendem Gehirnareal offensichtlich. Unspezifischere Lerneffekte konnten beeindruckend in Studien mit Musikstudenten und Tänzern nachgewiesen werden. Nach fünf Wochen, in denen zehn Sitzungen mit Rückmeldung von Alpha- und Thetaaktivität stattfanden, war der künstlerische Ausdruck der Musikstudenten, nach Bewertung verblindeter Experten, signifikant verbessert (Egner und Gruzelier 2003). Ebensolche Verbesserung der technischen Leistung, des Ausdrucks und der Gesamtdarstellung wurde bei Tänzern nach Alpha-Theta-Feedback nachgewiesen (Raymond, Sajid, Parkinson und Gruzelier 2005; Gruzelier, Egner und Vernon 2006).

Eine weitere Anwendung von Neurofeedback eröffnet sich in der Rehabilitation nach Schlaganfall (in Europa erleiden jedes Jahr 1,1 Millionen Menschen einen Schlaganfall). Im Rahmen laufender Forschungsarbeiten wird untersucht, ob es möglich ist, mittels Bewegungsvorstellungen gekoppelt mit BCI-Feedbacktraining die neuronale Plastizität betroffener kortikaler Neuronennetzwerke und damit die Rehabilitation zu verbessern (Birbaumer et al. 2006; Pfurtscheller und Neuper 2006). Das Grundkonzept dieser neuen Therapie besteht darin, dass durch wiederholte Bewegungsvorstellungen der gelähmten Hand, die betroffenen neuronalen Netzwerke in den motorischen Kortexregionen angeregt werden können (Sharma, Pomeroy und Baron 2006; Buch et al. 2008). Wenn die mentale Vorstellung der Handbewegung zu einer bewegungsspezifischen Aktivierung führt, kann dies mithilfe des BCI detektiert und direkt dem Patienten rückgemeldet werden. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass ein auf motorischen Vorstellungen und Neurofeedback beruhendes Training auch bei stark eingeschränkter oder gänzlich fehlender Funktionalität der Extremität möglich ist.

Abb. 3: Ein BCI-Benutzer mit amyotropher Lateralsklerose während einer Sitzung mit dem P300-BCI. Die Aufgabe des Benutzers ist hier, das vorgegebene Wort „Franz" zu kopieren. Die Buchstaben FRA wurden bereits korrekt aus der 6x6 Buchstabenmatrix ausgewählt. Spalten und Reihen blitzen in schneller Abfolge auf und der Benutzer muss zählen, wie oft der Zielbuchstabe – hier im nächsten Durchgang „N" – aufleuchtet. Je nach Klassifizierbarkeit der P300 Komponente muss der Buchstabe 10 bis 30-mal aufblitzen, bevor eine Auswahl erfolgt.

BCI zur Behandlung klinischer Störungen

Die Basis für die Anwendung von BCI bei klinischen Störungen ist das Wissen über deren neurobiologische Korrelate. Ist die Störung mit einer Hyper- oder Hypoaktivität in spezifischen Arealen (gemessen mit fMRT) oder bestimmten Frequenzbändern (gemessen mit EEG) verbunden, so liegt die Idee, diese Fehlaktivität mittels Neurofeedback zu beeinflussen bzw. zu korrigieren, auf der Hand. Dies wird im Folgenden beispielhaft für die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung dargestellt.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Mit einer Prävalenz von 3-5% ist ADHS die häufigste neurologische Verhaltensstörung unter Kindern im Schulalter. Die Störung verläuft chronisch und 30-70% betroffener Kinder zeigen die Störung auch im Erwachsenenalter. Zentrale Symptome sind gestörte Aufmerksamkeit, gesteigerte Aktivität und Impulsivität, die man auch kurz als Defizite exekutiver Kontrolle, bedingt durch Fehlregulation fronto-striataler Netzwerke zusammenfassen kann (Bradshaw 2001). Ein konsistentes Ergebnis von Studien mit bildgebenden Verfahren ist die Unteraktivierung des rechten anterioren Zingulums, eines Areals, das in den rechts-dominanten Zirkel der Verhaltenshemmung bestehend aus mittlerem und inferiorem frontalen Gyrus, frontalen limbischen Strukturen, anteriorer Insula und inferiorem Parietallappen eingebunden ist (Garavan, Ross und Stein 1999; Kelly et al. 2004). Elektrophysiologische Studien berichten von frontal verlangsamtem EEG mit erhöhter Aktivität im Theta- und verringerter Aktivität im Betaband, die sowohl bei Ruhe als auch kognitiver Aktivität beobachtet werden kann, was zur Annahme führte, dass die Symptome auf einer mangelnden Erregbarkeit (von Teilen) des Gehirns beruhen.

Entsprechend dieser neurophysiologischen Befunde, zielen Neurofeedbacktherapien darauf ab, die kortikale Aktivität zu erhöhen. In einer aktuellen, gut kontrollierten Studie mit 8 – 13-jährigen Kindern mit ADHS konnten Strehl und Kollegen die Wirksamkeit von Feedback langsamer kortikaler Potenziale und der Aktivität im Theta- und Betaband nachweisen (Strehl et al. 2006). Innerhalb von mehreren Sitzungen lernten die Kinder, die entsprechende kortikale Aktivität zu kontrollieren. Kinder beider Gruppen zeigten nach dem Training verbesserte Aufmerksamkeitsleistung als auch einen erhöhten Intelligenzquotienten. Eltern und Lehrer be-

richteten über verhaltensmäßige und kognitive Verbesserungen, die auch noch ein halbes Jahr später nachweisbar waren. Für die Kinder, die trainiert wurden, ihre langsamen kortikalen Potenziale zu steuern, konnte ein korrelativer Zusammenhang der Verhaltensvariablen mit der Regulationsleistung nachgewiesen werden (Leins et al. 2007).

Kürzlich konnte von der Arbeitsgruppe um Birbaumer bei gesunden Probanden die Fähigkeit zur Regulation der BOLD-Antwort – gemessen mit funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) – im anterioren Zingulum nachgewiesen werden. Gesunde Probanden wurden mit einer Go-NoGo-Aufgabe konfrontiert, in der auf eine hohe Anzahl von Stimuli, die in schneller Abfolge präsentiert werden, eine motorische Reaktion (z.B. Knopfdruck) erfolgen muss; nur bei einer geringen Anzahl muss die motorische Reaktion unterdrückt werden (Antwortunterdrückung – response inhibition). In diesem Paradigma bedarf es besonderer Anstrengung, die präpotente Reaktion zu unterdrücken und sie dient daher als Maß für die Fähigkeit, bereits eingeleitetes Verhalten zu hemmen. Bei sechs gesunden Probanden war nach willentlicher Aktivierung des anterioren Zingulums die Anzahl verfehlter Reaktionsunterdrückungen verringert (Kübler, im Druck). Damit ist der Weg geebnet, auch das fMRT-Neurofeedback auf seine Wirkung bei Probanden mit ADHS zu testen.

Perspektiven

Die willentliche Beeinflussung spezifischer Hirnareale und des damit verbundenen Verhaltens über direkte Gehirn-Computer-Schnittstellen wurde in den letzten Jahren hinreichend nachgewiesen. Bislang haben auf Neurofeedback basierende Trainingsmethoden und Therapien jedoch kaum Eingang in die klinische Routine gefunden und das, obwohl sie die wahrgenommene Selbsteffizienz steigern und völlig nebenwirkungsfrei sind. Wir führen dies auf die bislang eher aufwendige Technologie und lange Trainingszeit zum Erlernen der Kontrolle über die kortikale Aktivierung zurück. Mittlerweile wurden jedoch große Fortschritte in der Signalverarbeitung erzielt, sodass Trainingszeiten drastisch – bis auf weniger als eine Stunde – verkürzt werden konnten (Blankertz et al. 2007; Blankertz et al. 2006). Die Verwendung von EEG-Kappen, deren Elektroden mit Gel gefüllt werden müssen, wird von vielen Probanden als unangenehm empfunden und stellt vor allem für schwerstgelähmte Patienten, die auf Pflege angewiesen sind, eine große Belastung dar. Hier ist die Entwicklung sogenannter Trockenelektroden vielversprechend (Popescu et al. 2007). Ein weiteres Ziel für die Zukunft ist die Integration verschiedener Steuerungsmöglichkeiten, wie Sprache, Muskelkontraktion, EEG-Aktivität, in einem System, sodass – je nach Bedarf und aktueller Möglichkeit – zwischen verschiedenen Steuerungsmodi gewechselt werden kann. Für schwerstgelähmte Patienten könnte dies bedeuten, dass sie ein Kommunikationssystem durch Muskelaktivität steuern – z.B. durch Zungenbewegung – und bei Ermüdung der Muskulatur auf EEG-Steuerung umschalten. Ebenso zielt aktuelle Forschung darauf ab, verschiedene Anwendungsbereiche, wie sprachliche Kommunikation, Steuerung von Vorrichtungen in der Umgebung der Patienten oder die Nutzung von Internetdiensten in einem System zu integrieren. Neue klinische Anwendungsbereiche, in denen BCI verstärkt zum Einsatz kommen könnten, sind z.B. Reduktion chronischer Schmerzen (deCharms et al. 2005), Wiederherstellung von Bewegungen nach Schlaganfall (Buch et al. 2008) oder Minimalkommunikation bei Störungen des Bewusstseins (Kübler und Kotchoubey 2007). Wir sind optimistisch, dass mit vereinfachter und variabler Signalaufnahme, Weiterentwicklung der Signalverarbeitung, und integrierter Anwendungssteuerung, BCI in Zukunft – vor allem zum Wohle schwerstkranker Menschen – vermehrt eingesetzt werden können.

Literatur

Birbaumer, N., Weber, C., Neuper, C., Buch, E., Haapen, K. und Cohen, L. (2006): Physiological regulation of thinking: brain-computer interface (BCI) research. *Prog. Brain Res.* 159: 369-391.

Kübler, A. und Kotchoubey, B. (2007): Brain-computer interfaces in the continuum of consciousness. *Curr. Opin. Neurol.* 20 (6): 643-649.

Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N. und Strehl, U. (2007): Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 32 (2): 73-88.

Neuper, C., Müller-Putz, G. R., Scherer, R. und Pfurtscheller, G. (2006): Motor imagery and EEG-based control of spelling devices and neuroprostheses. *Prog. Brain Res.* 159: 393-409.

Wolpaw, J. R., Birbaumer, N., McFarland, D. J., Pfurtscheller, G. und Vaughan, T. M. (2002): Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol* 113 (6): 767-791.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autorinnen angefordert werden.

Kurzbiografien

Andrea Kübler: Nach dem Studium der Biologie promovierte Andrea Kübler bei Prof. Birbaumer am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen über die Entwicklung von Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Kommunikation für Locked-in-Patienten, während sie gleichzeitig Psychologie studierte. Während der Promotion absolvierte sie einen Gastaufenthalt bei Prof. Gruzelier am Imperial College of Science, Technology and Medicine in London. Es folgte ein zweijähriger Postdoktorandenaufenthalt am Department of Psychology and Institute of Neuroscience, Trinity College Dublin, Irland, unter der Betreuung von Prof. Garavan und Prof. Robertson. Während dieser Zeit beschäftigte sie sich mit exekutiven Funktionen bei Süchtigen und funktioneller Bildgebung. Sie habilitierte sich bei Prof. Birbaumer auf einer Assistentenstelle und erhielt im Jahr 2005 an der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften der Universität Tübingen die venia legendi für das Fach Psychologie (Betreuer Prof. Hautzinger). Zurzeit ist Andrea Kübler als Senior Lecturer an der School of Human and Life Sciences, Roehampton University in London in der Arbeitsgruppe von Prof. Vögele.

Christa Neuper: Christa Neuper studierte an der Universität Graz Psychologie und promovierte 1984 an der Naturwissenschaftlichen Fakultät. Nach einer anschließenden Familienpause begann sie 1990 ihre Forschungs- und Lehrtätigkeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Pfurtscheller an der Technischen Universität Graz. Sie habilitierte sich 2002 für Psychologie an der Universität Graz und wurde dort 2005 zur Professorin für Neuropsychologie bestellt. Seit 2006 leitet sie zudem das Institut für Semantische Datenanalyse (mit dem Brain-Computer Interface Labor) an der Fakultät für Informatik der Technischen Universität Graz. Der Bereich der direkten Gehirn-Computer-Kommunikation bildet seit Jahren einen wesentlichen Schwerpunkt ihrer Arbeit. Zu weiteren Forschungsschwerpunkten zählen die neuronalen Grundlagen kognitiver und sensomotorischer Informationsverarbeitung, die Dynamik von Gehirnoszillationen sowie neue Anwendungsmöglichkeiten der BCI-Technologie im Kontext kognitionspsychologischer Ansätze.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Andrea Kübler
Clinical and Health Psychology Research Centre, School of Human and Life Sciences
Roehampton University
London SW15, UK
Tel.: + 44 (0) 20 8392 3878
Fax: + 44 (0) 20 8392 3610
E-Mail: a.kuebler@roehampton.ac.uk