

Aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Erweiterung der fMRI durch Hyperscanning und Neurofeedback:
Entwicklung und Anwendung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. rer. medic.
(doctor rerum medicarum)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Sebastian Baecke
Magdeburg 2024

Präambel

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden in Scientific Reports veröffentlicht:

Baecke S, Lützkendorf R, Mallow J, Luchtmann M, Tempelmann C, Stadler J, Bernarding J: A proof-of-principle study of multi-site real-time functional imaging at 3T and 7T: Implementation and validation. Scientific Reports 5 : 8413, DOI: 10.1038/srep08413 (2015)

Bibliografische Beschreibung:

Baecke, Sebastian:

Erweiterung der fMRI durch Hyperscanning und Neurofeedback: Entwicklung und Anwendung. - 2024 - 163 Bl., 60 Abb., 18 Tab.

Kurzreferat:

Die Möglichkeiten, neuronale Aktivität während sozialer Interaktionen zu untersuchen, werden durch echtzeitbasierte funktionelle Bildgebung (rt-fMRI) in Verbindung mit virtueller Realität (VR) erheblich erweitert. In dieser Arbeit wurde ein rt-fMRI Softwarepaket durch die Integration von Neurofeedback (NFB)-Modulen erweitert und für den Einsatz in der Neurobildgebung validiert. Zur Untersuchung verschiedener Aspekte und zur Validierung der neu entwickelten Methoden und Softwareanwendungen wurden vier Pilotstudien durchgeführt. Eine zentrale Herausforderung bestand in der Kopplung eines Hochfeld- (3T) mit einem Ultrahochfeld-MRT (7T), einer Technik, die als Hyperscanning bekannt ist und weltweit nur an wenigen Standorten zur Verfügung steht. Eine Innovation dieser Arbeit besteht darin, dass die Interaktion der Probanden in einer VR, die sowohl kooperativ als auch kompetitiv gesteuert werden kann, in Echtzeit analysiert wird. Zusätzlich ermöglichte die Signalkalibrierung den direkten Vergleich verschiedener Magnetfeldstärken. Weitere Einflussfaktoren wie Emotionen und Aufmerksamkeit wurden ebenfalls untersucht. In den NFB-Studien zeigte sich, dass Feedback über abstrakte, konventionelle Amplitudenanzeigen als effektiver wahrgenommen wurde als über die Modifikation des emotionalen Ausdrucks computergenerierter Gesichter. Es konnten Hirnareale identifiziert werden, die mit verschiedenen Emotionen in Reaktion auf interne und externe Stimuli assoziiert sind, wobei diese Areale individuelle Unterschiede aufweisen. Das Potenzial dieser Methoden geht über individuelles NFB hinaus und reicht bis zur direkten Wahrnehmung der Gehirnaktivität eines Interaktionspartners in Echtzeit. Die entwickelte Infrastruktur kann als erweiterte Gehirn-Computer-Schnittstelle genutzt werden. Durch den Einsatz fortgeschrittener Echtzeit-Signalanalysemethoden und die Erhöhung der Anzahl der Probanden können die individuellen Ergebnisse optimiert und die Gruppenanalyse verbessert werden.

Schlüsselwörter: real-time-fMRI, Neurofeedback, Hyperscanning, social-fMRI, Virtuelle Realität

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung.....	7
1.1	Grundlagen.....	11
1.2	Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI)	13
1.3	Offline-Auswertung	18
1.3.1	SPM.....	19
1.3.2	BrainVoyager	20
1.3.3	GLM	21
1.3.4	Inter-Subjekt-Korrelations-Analyse (ISC).....	22
1.4	real-time fMRI	23
1.5	Brain-Computer-Interface (BCI)	24
1.6	Neurofeedback (NFB)	25
1.7	Hyperscanning und social fMRI	27
2.	Material und Methoden	30
2.1	Spezifikationen der verwendeten Magnetresonanztomografen	31
2.2	Echtzeit-Export der Bilddaten	32
2.3	Probanden	33
2.4	Datenakquisition	34
2.5	Echtzeit-Auswertung	35
2.5.1	rtExplorer.....	36
2.5.2	Turbo-BrainVoyager	39
2.6	Stimulationssoftware	44
2.6.1	Presentation	44
2.6.2	FaceGen	45
2.7	Versuchsablauf	46
2.7.1	COMPET	46
2.7.2	FACES1	49
2.7.3	FACES2	51
2.7.4	IAPS/EMO	53
2.8	Offline-Auswertungen	56
3.	Ergebnisse	57
3.1	COMPET.....	57

3.1.1	Gruppenauswertung	60
3.1.2	Vergleich der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Durchgänge.....	63
3.2	FACES1.....	65
3.2.1	Transfer- und Verarbeitungszeiten	65
3.2.2	Online-Datenanalyse	66
3.2.3	Offline-Auswertungen	69
3.2.4	Ergebnisse der funktionellen Lokalisatoren	71
3.2.5	Ergebnisse der Hauptmessung	74
3.3	FACES2.....	84
3.3.1	Transfer- und Verarbeitungszeiten	84
3.3.2	Online-Datenanalyse	86
3.3.3	Offline-Auswertungen	90
3.3.4	Ergebnisse des funktionellen Lokalisator	92
3.3.5	Ergebnisse der Hauptmessung	93
3.4	Ergebnisse der IAPS-Messungen	96
3.4.1	Hohes vs. niedriges Arousal.....	97
3.4.2	Hohe vs. niedrige Valenz	98
3.4.3	Hohes Arousal und niedrige Valenz vs. niedriges Arousal und hohe Valenz	98
3.4.4	Niedrige Arousal und Valenz vs. hohe Arousal und Valenz.....	99
3.5	Ergebnisse EMO-Studie (selbstinduzierte Emotionen)	101
3.5.1	Positive vs. negative Emotionen.....	102
4.	Diskussion.....	105
4.1	COMPET.....	105
4.2	FACES1.....	114
4.3	FACES2.....	118
4.4	IAPS.....	123
4.5	EMO-Studie (selbstinduzierte Emotionen).....	127
5.	Zusammenfassung.....	131
6.	Literaturverzeichnis.....	132

Abkürzungsverzeichnis

BCI	Brain-Computer-Interface / Gehirn-Computer-Schnittstelle
BOLD	Blood oxygenation level dependent
BV	BrainVoyager
COMPET	Hyperscanning-Studie
EDL	Experiment Description Language
EEG	Elektroenzephalografie
EMO	Studie zu selbstinduzierten Emotionen
EPI	Echo-Planar-Imaging
FACES I/II	NFB-Studien mit Gesichtern
FID	Free Induction Decay
fMRI/fMRT	functional MRI / funktionelle MRT
fNIRS	funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie
FoV	Field of View
GLM	General Linear Model / Allgemeines lineares Modell
GRAPPA	GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition
HRF	Hemodynamic response function / Hämodynamischen Antwortfunktion
IAPS	International Affective Picture System & dazugehörige Studie
IFG	Gyrus frontalis inferior
ISC	Inter-Subjekt-Korrelation
M1	primär-motorischer Kortex
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MOG	Gyrus occipitalis medius
MRI/MRT	Magnetic resonance imaging / Magnetresonanztomograf(ie)
MT/V5	Tertiäre visuelle Rinde V5, auch bekannt als mittleres Temporalareal
NFB	Neurofeedback
PMC	prämotorischer Kortex
rCBF	regional cerebral blood flow / regionaler Blutfluss
rCBV	regional cerebral blood volume / regionales Blutvolumen
RFX	Random-Effects-Analyse
ROI	Region of interest
rt-fMRI	real-time-fMRI / Echtzeit-fMRT
rt-fMRI-NFB	rt-fMRI-Neurofeedback
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SFG	Gyrus frontalis superior
SMA	supplementär motorischer Kortex
SMG	Gyrus supramarginalis
SMS	Simultaneous Multi-Slice
SNR	Signal-to-noise ratio / Signal-Rausch-Verhältnis
SPM	Statistical Parametric Mapping - Software zur Analyse von Hirnbilddaten
TBV	Turbo-BrainVoyager
TE	Echozeit / time of echo
TR	Repetitionszeit / time of repetition
UHF	Ultra High-Field

1. Einführung

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) ist ein wichtiges Instrument der Neurowissenschaften, das Einblicke in die neuronale Aktivität des Gehirns sowohl unter externer Stimulation als auch bei internen Prozessen ermöglicht. Diese nicht-invasive Methode basiert auf der Erfassung regionaler Veränderungen des MRI-Signals, die durch Anpassungen hämodynamischer Parameter wie Blutfluss, Blutvolumen und Sauerstoffsättigung hervorgerufen werden und als Indikatoren für die neuronale Aktivität im Gehirn dienen. Seit ihrer Entdeckung durch Ogawa et al. hat die fMRI unser Verständnis der Aktivierung und Vernetzung von Gehirnarealen maßgeblich erweitert.

In herkömmlichen fMRI-Experimenten erfolgt die Auswertung der gewonnenen Bildinformation post-experimentell und ist durch einen hohen Komplexitätsgrad gekennzeichnet. Zunächst erfolgt eine Korrektur von Bewegungsartefakten, gefolgt von einer räumlichen und zeitlichen Filterung der Daten. Anschließend erfolgt eine statistische Analyse in Abhängigkeit vom verwendeten Stimulationsprotokoll. Diese Analyse erfolgt überwiegend mit univariaten Ansätzen, insbesondere dem General Linear Model (GLM), aber auch multivariate Verfahren kommen zum Einsatz (Cox & Savoy 2003; Haynes & Rees 2006; Adolf et al. 2011).

Im Gegensatz dazu ermöglicht die echtzeitbasierte fMRI (rt-fMRI) eine simultane Auswertung der aufgenommenen Daten bereits während der Messung. Dies setzt voraus, dass sowohl die einzelnen Vorverarbeitungsschritte als auch die statistische Analyse zeitgleich bzw. zeitnah zur Datenakquisition durchgeführt werden (Weiskopf et al. 2003; deCharms 2008). Die Präsentation der Ergebnisse kann als direktes oder indirektes Feedback an die Probanden erfolgen, wodurch diese die Möglichkeit erhalten, die Aktivierung bestimmter Hirnareale selbst wahrzunehmen und mittels verschiedener Techniken zu modulieren, d.h. zu verstärken oder zu reduzieren. Diese Echtzeitdarstellung der Hirnaktivität kann zur Anpassung des eigenen Verhaltens genutzt werden, ein Prozess, der als Neurofeedback (NFB) bekannt ist (deCharms et al. 2004). Dies ist ein wichtiger Ansatz, um soziale Interaktionen auf neurophysiologischer Ebene zu untersuchen (Montague et al. 2002).

Die mittels rt-fMRI erfassten räumlichen und zeitlichen Aktivierungsmuster können auch zur Steuerung externer Systeme verwendet werden, was als Brain-Computer-Interface (BCI) bezeichnet wird (deCharms 2007). Die erfolgreiche Implementierung eines BCI erfordert die Entwicklung von Algorithmen, die in der Lage sind, innerhalb der kurzen Zeitspanne zwischen der Aufnahme zweier Bildsequenzen - typischerweise zwischen 1 und 2 Sekunden - verschiedene Aktivierungsintensitäten des Gehirns präzise und schnell zu klassifizieren und daraus entsprechende Steuerbefehle zu generieren.

Die zeitliche Latenz der detektierbaren hämodynamischen neuronalen Signale, die durch neuronale Aktivität ausgelöst werden, ist insbesondere für Echtzeitanwendungen ein limitierender Faktor. Diese inhärente Zeitverzögerung von ca. 6 Sekunden bis zum Erreichen des messbaren Signalmaximums nach der

neuronalen Aktivierung stellt insbesondere für NFB und die Anwendung als BCI eine Herausforderung dar. Sie beeinträchtigt die unmittelbare Rückmeldung an den Benutzer und erschwert die direkte Anpassung oder Kontrolle der Gehirnaktivität. In rt-fMRI-Experimenten, insbesondere solchen, die auf NFB oder BCI abzielen, kann ein schnelles Feedback von entscheidender Bedeutung sein.

Hyperscanning, eine technisch anspruchsvolle und bisher nur an wenigen Standorten verfügbare innovative Erweiterung der rt-fMRI, ermöglicht die simultane Untersuchung mehrerer Versuchspersonen in verschiedenen MRTs in Echtzeit. Diese Methode eröffnet die Möglichkeit einer direkten Interaktion zwischen den Probanden bereits während der Messung. Dies ermöglicht die Realisierung verschiedener Szenarien zur Untersuchung sozialer Interaktionen durch Konzepte, bei denen mehrere Versuchspersonen entweder gemeinsam (kooperativ) oder gegeneinander (kompetitiv) Aufgaben lösen oder ein BCI zur Lösung von Aufgaben steuern. Zum anderen besteht die Möglichkeit der Strategieanpassung, bei der ein Proband während der Messung die Reaktion eines anderen erkennt und daraufhin seine eigene Vorgehensweise zur Problemlösung modifiziert. Diese Simulation sozialer Interaktionen bildet die Grundlage für das sogenannte social-fMRI, das technisch Hyperscanning voraussetzt (Montague et al. 2002; Goebel et al. 2004; Baecke et al. 2012).

Die Realisierung solcher Projekte stellt aufgrund der umfangreichen technischen Anforderungen eine Herausforderung dar. Während Einzelaspekte wie die Echtzeitauswertung und die Vernetzung mehrerer Scanner bereits Gegenstand der Forschung sind, fehlt bisher ein Gesamtsystem, das die komplexen Ansprüche - insbesondere die simultane und koordinierte Auswertung der Daten mehrerer Tomografen und deren integrierte Rückprojektion - vollständig abdeckt. Darüber hinaus ist die Einbindung einer virtuellen Umgebung zur Unterstützung der gemeinsamen Interaktion eine komplexe technische Aufgabe, die bisher nur an wenigen Standorten realisiert wurde (Müller et al. 2012).

Zentrales Anliegen der Dissertation ist die Integration dieser relativ neuen Verfahren in die Architektur von MR-Scannern, Analysesoftware und Virtual-Reality (VR)-Stimulationsumgebung sowie die koordinierte Steuerung dieser Einzelkomponenten. Ein wesentliches Ziel ist die Etablierung der NFB- und Hyperscanning-Techniken am Standort Magdeburg zur Unterstützung der lokalen neurowissenschaftlichen Community. Dies beinhaltet insbesondere die Entwicklung und Implementierung effektiver Methoden für NFB und Hyperscanning, einschließlich der Identifikation geeigneter Hirnregionen für NFB mittels funktionaler Lokalisatoren.

Die Entwicklung dieser komplexen integrierten Technik und ihre Evaluierung erfordern die Durchführung verschiedener Proof-of-Principle-Studien, die jeweils unterschiedliche zu lösende Aspekte untersuchen. Der Fokus liegt dabei auf der Anwendung von social-fMRI, fMRI-NFB und Hyperscanning als Methoden zur Erforschung intersubjektiver neuronaler Prozesse. Diese Forschungstechniken zielen darauf ab, die dyna-

mische Interaktion zwischen Gehirnen während sozialer Interaktionen zu erfassen und bieten damit neuartige Einblicke in die neuronalen Grundlagen sozialer Kognition. Insbesondere das Hyperscanning ermöglicht die Untersuchung der Hirn-Hirn-Synchronisation und komplexer interaktiver Verhaltensweisen und erweitert damit die Möglichkeiten der kognitiven Neurowissenschaften.

Diese Methoden können wesentlich dazu beitragen, soziale Kognition, Theory of Mind und Empathie zu verstehen und eröffnen neue Perspektiven, diese Bereiche zu erforschen (Schilbach et al. 2013). Die Etablierung dieser fortgeschrittenen Techniken kann ein wichtiger Beitrag zum Fortschritt der sozialen Neurowissenschaften und eine nachhaltige Unterstützung der lokalen Forschungsgemeinschaft sein.

Obwohl Hyperscanning eine Vielzahl von Forschungsmöglichkeiten eröffnet, ist es wichtig, sich der methodischen Herausforderungen bewusst zu sein, die diese Technik mit sich bringt. Insbesondere Fragen der Datenanalyse und -interpretation wie Synchronisationsfehler, Bewegungsartefakte und statistische Abhängigkeiten erfordern eine sorgfältige Berücksichtigung (Babiloni & Astolfi 2014). Zu diesen Herausforderungen gehören die präzise Synchronisation der Zeitstempel von verschiedenen Scannern sowie die Sicherstellung einer reaktionsfähigen virtuellen Umgebung für die Interaktion der Studienteilnehmenden.

Die ökologische Validität, d.h. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf reale Lebenssituationen, spielt bei social-fMRI-Experimenten eine entscheidende Rolle. Sie unterstreicht die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Verfeinerung der experimentellen Paradigmen, um soziale Interaktionen, wie sie in der realen Welt auftreten, möglichst authentisch abzubilden (Zaki & Ochsner 2009). Dies beinhaltet die Gestaltung von Experimenten, die natürliche soziale Interaktionen simulieren und gleichzeitig die strengen Kontrollbedingungen wissenschaftlicher Forschung erfüllen.

Zur Analyse der verschiedenen spezifischen Herausforderungen, die in ihrer Gesamtheit für die komplexe Anwendung von NFB und Hyperscanning wesentlich sind, waren mehrere Teiluntersuchungen erforderlich (aus Gründen der Übersichtlichkeit und Unterscheidbarkeit werden eindeutige Abkürzungen verwendet):

1. IAPS/EMO: Ziel dieser Studie war die Konzeption und Entwicklung spezifischer funktioneller Lokalisatoren zur schnellen und zuverlässigen Identifizierung definierter Hirnregionen für zukünftige Echtzeitstudien. Zu diesem Zweck wurde ein Vergleich zwischen evozierten und selbstinduzierten Methoden durchgeführt, um präzise und reproduzierbare Methoden zur Bestimmung emotionaler Areale in individuellen Kortexen zu entwickeln. Ziel ist es, eine verlässliche Basis für zielgenaue NFB-Studien zur Modulation spezifischer Hirnregionen zu schaffen.
2. FACES I: Hier wurde NFB durch ein individuell angepasstes Plug-in für den *Turbo-BrainVoyager* (TBV) realisiert, das es den Studienteilnehmern ermöglichte, ein computergeneriertes Gesicht allein durch die Modulation ihrer Gehirnaktivität zum Lächeln zu bringen. Durch die individuelle

Anpassung und Fokussierung auf emotionale Hirnareale soll die Anwendung der NFB im emotionalen Kontext weiter konkretisiert werden. Durch die Untersuchung des Feedbacks und dessen Einfluss auf die Motivation werden wichtige Erkenntnisse über die Mechanismen der Selbstregulation und die Wirksamkeit der NFB angestrebt.

3. **FACES II:** Diese Studie erweitert das NFB-Szenario von FACES I durch die Einführung zusätzlicher Feedbackbedingungen. Diese Variationen ermöglichen eine detailliertere Analyse des Einflusses unterschiedlicher Feedbackarten auf die Fähigkeit zur Selbstregulation neuronaler Aktivität. Durch die Vorgabe konkreter Aktivitätsniveaus erhalten die Probanden klare Zielvorgaben, die eine differenzierte Beurteilung der Selbstregulationskompetenz ermöglichen. Damit soll ein Beitrag zum besseren Verständnis der NFB-Methodik geleistet werden.
4. **COMPET:** Ziel der Studie war die Implementierung und Evaluation eines echtzeitbasierten Hyperscanning-Systems, das es den Teilnehmenden ermöglicht, virtuelle Objekte durch gezielte Modulation ihrer neuronalen Aktivität zu steuern. Zunächst wurden die technischen Voraussetzungen für den Einsatz zweier MRTs mit unterschiedlichen Feldstärken analysiert, um eine Methode zur Vergleichbarkeit der Signale zu entwickeln. Anschließend wurde der Messablauf evaluiert, um zu untersuchen, wie die Probanden unter verschiedenen sozialen Bedingungen und Magnetfeldstärken interagieren. Abschließend wurde ausgewertet, inwieweit diese Bedingungen die Selbstregulation der neuronalen Aktivität beeinflussen und zu einer erfolgreichen Ansteuerung führen.

In ihrer Gesamtheit sollen diese Teiluntersuchungen einen Beitrag zum Verständnis des Zusammenspiels von NFB und Hyperscanning in der Erforschung sozialer Interaktionen und emotionaler Prozesse leisten. Sie liefern die methodischen Grundlagen, demonstrieren die praktische Anwendbarkeit und identifizieren die spezifischen Herausforderungen und Potenziale dieser innovativen Ansätze im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften.

Die Relevanz dieser Arbeit ergibt sich aus der Notwendigkeit, präzise, zuverlässige und benutzerfreundliche Methoden zur Untersuchung der komplexen Mechanismen des menschlichen Gehirns zu entwickeln. Der Fokus auf rt-fMRI-NFB und Hyperscanning eröffnet neue Perspektiven für die Untersuchung sozialer Interaktionen und emotionaler Prozesse in Echtzeit. Die Planung, Durchführung und Auswertung von vier aufeinander aufbauenden und interdependenten Studien bildet den methodischen Rahmen dieser Dissertation und soll das Methodenspektrum der kognitiven Neurowissenschaften substantiell bereichern.

In der abschließenden Diskussion werden die angewandten Methoden kritisch bewertet und im Hinblick auf die weitere wissenschaftliche Forschung und Innovation im Bereich Neuroimaging diskutiert. Mit einem analytischen Ansatz versucht diese Studie, einen wichtigen Beitrag zur weiteren Entwicklung der kognitiven Neurowissenschaften zu leisten. Es werden Potentiale und Grenzen aktueller Neuroimaging-Methoden aufgezeigt und Perspektiven für zukünftige Forschungsrichtungen eröffnet.

1.1 Grundlagen

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das auf den physikalischen Prinzipien der Kernspinresonanz beruht. Sie wird vor allem in der medizinischen Diagnostik eingesetzt, um detaillierte Bilder aus dem Inneren des Körpers zu erzeugen. Das Prinzip der MRT besteht darin, die Kernspins bestimmter Atomkerne im Körpergewebe, in der Regel die Protonen in Wasser und Fett, mit Hilfe eines starken, homogenen Magnetfeldes auszurichten. Durch Anregung dieser Kernspins mit elektromagnetischen Wellen im Radiofrequenzbereich und Aufnahme der resultierenden Kernspinresonanzsignale können detaillierte Bilder gewonnen werden. Die Einführung zusätzlicher, räumlich differenzierter Magnetfeldgradienten und die Anwendung spezieller Bildverarbeitungsalgorithmen ermöglichen die Erzeugung hochauflöser, detaillierter Bilder des untersuchten Gewebes. Für weitere Details zu den physikalischen und technischen Grundlagen der MRT wird auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen, in der diese Aspekte ausführlich behandelt (Huettel et al. 2009; Weishaupt et al. 2014; Brown et al. 2014).

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) ist ein spezialisiertes Verfahren zur Lokalisierung und Analyse neuronaler Aktivität anhand regionaler Unterschiede in Durchblutung und Sauerstoffverbrauch. Die Grundlagen und aktuellen Anwendungen der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRI), insbesondere in der Domäne des Ultra High-Field (UHF), sowie die Technologien der Brain-Computer-Interfaces (BCI), des Neurofeedbacks (NFB) und das Konzept des Hyperscannings sind für ein umfassendes Verständnis dieser Arbeit von zentraler Bedeutung. Die kompakte Darstellung dieser Grundlagen soll dem Leser ein Grundverständnis dieser komplexen Technologien vermitteln, um die Nachvollziehbarkeit der hier vorgestellten Forschungsergebnisse zu erleichtern.

Die mit der fMRI gewonnenen Bilddaten und zeitaufgelösten Signale hängen von einer Reihe technischer Parameter und gewebespezifischer Eigenschaften ab. Diese Faktoren haben einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität und Aussagekraft der gewonnenen Daten (Brown et al. 2014). Zum besseren Verständnis der verwendeten Messprotokolle werden diese im Folgenden kurz vorgestellt. Dies soll die Methodik, aber auch die Grenzen der erzeugten Bilder und Signale verständlich machen und eine korrekte Interpretation der Ergebnisse gewährleisten.

Das erzeugte MR-Signal wird wesentlich von der Protonendichte des Gewebes und den Relaxationszeiten T_1 , T_2 und T_2^* beeinflusst. Die Unterscheidung zwischen T_1 und T_2 bezieht sich auf die Zeit, die die Protonen benötigen, um nach der Anregung wieder in ihren Grundzustand zurückzukehren: T_1 ist die longitudinale Relaxationszeit, die angibt, wie schnell die Protonen ihre Ausrichtung entlang des äußeren Magnetfeldes wiedererlangen, während T_2 die transversale Relaxationszeit ist, die angibt, wie schnell die Phasenkohärenz der Protonen in der transversalen Ebene verloren geht. T_2^* ist die effektive transversale

Relaxationszeit, die die Zeit bis zum Verlust der Phasenkohärenz der Protonen unter Berücksichtigung von Magnetfeldinhomogenitäten beschreibt. Darüber hinaus spielen die Parameter der Messsequenz eine entscheidende Rolle, darunter die Art der Sequenz, die Echozeit (TE), die Repetitionszeit (TR) und der Anregungswinkel. Zusammen bestimmen sie die Charakteristik und diagnostische Aussagekraft der MRT-Daten (Weishaupt et al. 2014).

Die Repetitionszeit (TR) ist das Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Anregungspulsen. Eine längere TR ermöglicht eine größere Relaxation der longitudinalen Magnetisierung, was den Bildkontrast beeinflusst, insbesondere bei T1-gewichteten Aufnahmen. Die Wahl der TR ist entscheidend für die Bildqualität und muss an die spezifischen Anforderungen der Bildgebung angepasst werden.

In der fMRI hat sie einen wesentlichen Einfluss auf die zeitliche Auflösung und die Empfindlichkeit der Signale. Eine kürzere TR ermöglicht eine höhere zeitliche Auflösung, was für die Erfassung schneller neuronaler Aktivität vorteilhaft ist, während eine längere TR zu einer besseren Erholung der longitudinalen Magnetisierung und damit zu einer höheren Signalintensität des BOLD-Kontrastes führen kann. Die Einstellung der TR ist daher ein wichtiger Kompromiss zwischen zeitlicher Auflösung und Signalintensität.

Die Echozeit (TE) ist definiert als das Zeitintervall zwischen der Anregung des Gewebes durch einen Hochfrequenzpuls und der anschließenden Detektion des Echosignals. Dieser Parameter ist entscheidend für die Kontrastbildung und die Empfindlichkeit gegenüber unterschiedlichen Gewebeeigenschaften.

TR und TE steuern maßgeblich die Gewichtung der T1- und T2-Relaxationen sowie der Protonendichte und beeinflussen damit den Bildkontrast. Bei kurzen TR und TE dominieren T1-Relaxationseffekte, was zu T1-gewichteten Bildern führt, in denen Gewebe mit kurzer T1-Relaxation hell erscheint, da sich ihre longitudinale Magnetisierung schnell erholt, während Gewebe mit langer T1-Relaxation dunkler dargestellt wird. Im Gegensatz dazu wird bei langen TR und TE die T2-Relaxation stärker gewichtet, was zu T2-gewichteten Bildern führt. Dabei erscheint Gewebe mit kurzer T2-Relaxation aufgrund der schnelleren Dephasierung der Spins dunkler. Protonengewichtete (PD) Bilder, die die Protonendichte hervorheben, werden erzeugt, indem der Einfluss der T1- und T2-Relaxation minimiert.

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI)

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die technischen und physiologischen Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRI). Diese sind wesentlich für die Entwicklung und Implementierung im Kontext von Brain-Computer Interfaces (BCI) und Neurofeedback (NFB).

Echoplanare Bildgebung

Die fMRI nutzt vor allem die Echo-Planar-Bildgebung (EPI), insbesondere die Spin-Echo-EPI-Variante, um Bilddatensätze in extrem kurzer Zeit zu akquirieren. Dieses Verfahren setzt leistungsfähige und schnell schaltbare Gradientensysteme voraus, die typischerweise Stärken von 40 bis 80 mT/m erreichen und mit Schaltzeiten im Mikrosekundenbereich arbeiten. Mittels EPI ist es möglich, innerhalb einer typischen Repetitionszeit von zwei Sekunden eine ausreichende Anzahl von Schichten zu erfassen, um das gesamte Gehirn abzubilden. Durch den Einsatz fortschrittlicher Hochleistungsgradienten in Kombination mit simultaner Mehrschichten (SMS) EPI kann mittlerweile sogar eine isotrope Auflösung im Submillimeterbereich erreicht werden (Feinberg et al. 2018). Allerdings führt die erhöhte Empfindlichkeit der EPI gegenüber lokalen Magnetfeldschwankungen und den magnetischen Eigenschaften des Gewebes zu geometrischen Verzerrungen und Signalverlusten. Diese Problematik wird durch das schnelle Umschalten der Frequenz- und Phasenkodiergradienten, die für die räumliche Zuordnung der MR-Signale wesentlich sind, noch verstärkt. Die EPI-Technik stellt daher hohe Anforderungen an das Gradientensystem des MRTs, was neben einer möglichen Nervenstimulation auch zu einer erheblichen Geräuscentwicklung führen kann (Weishaupt et al. 2014).

Neurovaskuläre Kopplung

Das menschliche Gehirn mit seiner hohen Sauerstoffextraktionsrate ist besonders von einer kontinuierlichen Blutversorgung abhängig. Gleichzeitig erfordert eine erhöhte neuronale Aktivität eine Steigerung der zerebralen Durchblutung, um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken. Diese physiologische Grundlage macht sich die fMRI zunutze, indem sie Veränderungen der Hirndurchblutung und indirekt der Sauerstoffversorgung in bestimmten Hirnarealen erfasst. Dadurch kann die Beteiligung einzelner Hirnregionen an primären Funktionen wie visueller und akustischer Wahrnehmung und motorischen Aktionen sowie an komplexeren Prozessen wie Emotionen oder Kognition identifiziert und interpretiert werden.

Die Entdeckung, dass Blut als endogenes Kontrastmittel verwendet werden kann, um Veränderungen der Sauerstoffsättigung im Blut, die durch Veränderungen der neuronalen Aktivität hervorgerufen werden, sichtbar zu machen, markierte einen Paradigmenwechsel in den Neurowissenschaften. Dieser Fortschritt erweiterte den Anwendungsbereich der Methode erheblich von der rein klinisch-anatomischen Bildgebung hin zur Darstellung und Analyse funktioneller Hirnprozesse.

Die Hypothese der neurovaskulären Kopplung postuliert, dass sich der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) an die metabolischen Anforderungen der neuronalen Aktivität anpasst. Diese Anpassungsfähigkeit des rCBF ist essenziell, da sie die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der neuronal aktiven Bereiche des Gehirns sicherstellt. Folgende Veränderungen werden bei erhöhter neuronaler Aktivität beobachtet:

1. Erhöhung des lokalen Sauerstoffverbrauchs: Bei erhöhter neuronaler Aktivität steigt der Sauerstoffbedarf. Dieser Anstieg beträgt etwa 5% (Mintun et al. 2001). Dieser erhöhte Sauerstoffverbrauch ist ein Indikator für die erhöhte Stoffwechselaktivität der Neuronen in der entsprechenden Hirnregion.
2. Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses: Als Reaktion auf den erhöhten Sauerstoffbedarf wird eine deutliche Zunahme des rCBF beobachtet. Dieser Anstieg kann zwischen 30 und 50% liegen (Mintun et al. 2001). Dieser Anstieg des Blutflusses ist nicht nur eine Reaktion auf den erhöhten Sauerstoffbedarf, sondern dient auch dem Abtransport von Stoffwechselprodukten, die bei neuronaler Aktivität entstehen (Ido et al. 2004).
3. Zunahme des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV): Neben der Zunahme des Blutflusses wird auch eine Zunahme des rCBV um etwa 10% beobachtet (Mintun et al. 2001). Dies deutet auf eine Vasodilatation der Blutgefäße in den aktivierten Hirnregionen hin, die wiederum zu einem erhöhten Blutvolumen in diesen Regionen führt.

Hämodynamische Antwortfunktion (HRF)

Hämoglobin (Hb) spielt eine zentrale Rolle bei der Bindung und dem Transport von Sauerstoff im Blut - eine Funktion, die durch seine vier Eisenatome ermöglicht wird. Die sauerstoffgesättigte Form des Hämoglobins, bekannt als Oxy-Hämoglobin, ist diamagnetisch und hat daher keinen signifikanten Einfluss auf das Magnetresonanzsignal. Im Gegensatz dazu ist die sauerstoffarme Form, das Desoxy-Hämoglobin, paramagnetisch. Dieser Zustand entsteht durch das Fehlen von zwei Elektronen in der atomaren Konfiguration, was zu einem erhöhten magnetischen Moment führt (Pauling & Coryell 1936). Dieser Paramagnetismus von Desoxy-Hb führt zu einer erhöhten Suszeptibilität des Blutes, was zu lokalen Feldinhomogenitäten und damit zu einer Verkürzung der T2*-Relaxationszeit führt. Die T2*-Relaxationszeit beschreibt den Signalabfall eines MR-Signals nach Pulsanregung, bekannt als Free Induction Decay (FID), sowie den Verlauf der Echosignale (Brown et al. 2014). Dieser Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffgehalt des Blutes und dem Magnetresonanzsignal wurde erstmals 1990 nachgewiesen (Ogawa et al. 1990).

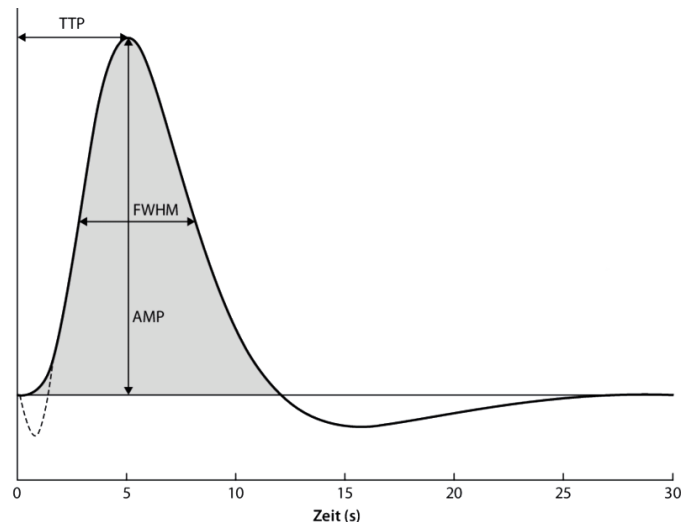


Abbildung 1.1: Verlauf einer idealisierten hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) als Modell für die zeitliche Änderung des BOLD-Signals als Reaktion auf neuronale Aktivität. Charakterisiert durch die Schlüsselparameter 'AMP' für die Amplitude des Signals, 'FWHM' die die Streuung des Signals angibt, und 'TTP' für die Zeit bis zum Erreichen des Signalmaximums. Unmittelbar nach Beginn der neuronalen Aktivierung (Zeitpunkt 0) kommt es zu einem initialen "Dip" durch erhöhten Sauerstoffverbrauch, gefolgt von einem Peak durch überproportionalen Anstieg des Blutflusses und einem abschließenden "Undershoot" vor Rückkehr zur Baseline (nach Luchtmann et al. 2013a).

Die Signaländerungen, die durch Unterschiede in der Oxygenierung des Blutes verursacht werden, sind als Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Effekt bekannt. Die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) ist ein Modell für die zeitliche Änderung des BOLD-Signals als Reaktion auf neuronale Aktivität (siehe Abbildung 1.1). Sie wird in der fMRI-Datenanalyse verwendet, um die BOLD-Signale zu interpretieren und zu verstehen, wie sie mit der neuronalen Aktivität zusammenhängen. Sie ist eine zeitliche Darstellung der Veränderungen des Blutflusses, des Blutvolumens und der Sauerstoffversorgung des Blutes nach neuronaler Stimulation, also der oben beschriebenen neurovaskulären Kopplung (Boynton et al. 1996).

Der zeitliche Verlauf dieses Signals korreliert eng mit der Intensität und der zeitlichen Ausdehnung der neuronalen Aktivität (Logothetis & Wandell 2004). Nach der neuronalen Stimulation ist zunächst ein kurzer Abfall der Signalintensität zu beobachten, der als "initial dip" bezeichnet wird und einen Anstieg des desoxygenierten Hämoglobins infolge des erhöhten Sauerstoffverbrauchs der Neuronen anzeigt. Darauf folgt ein rascher Anstieg der Signalintensität, der den überproportionalen Anstieg des zerebralen Blutflusses widerspiegelt, der das benötigte oxygenierte Hämoglobin nachliefert. Die Spitze der Kurve, der HRF-Peak, tritt typischerweise 4-6 Sekunden nach der neuronalen Aktivierung auf und markiert das Maximum der HRF. Danach fällt die Signalintensität wieder ab, wobei häufig ein "post-stimulus undershoot" zu beobachten ist, bei dem die Signalintensität kurzzeitig unter das Ausgangsniveau absinkt, was die Wiederauffüllung der Sauerstoffreserven und die Einstellung der Homöostase anzeigt. Schließlich stabilisiert sich die Signalintensität wieder auf dem Ausgangsniveau, was das Ende der hämodynamischen Reaktion anzeigt (Friston et al. 2003a).

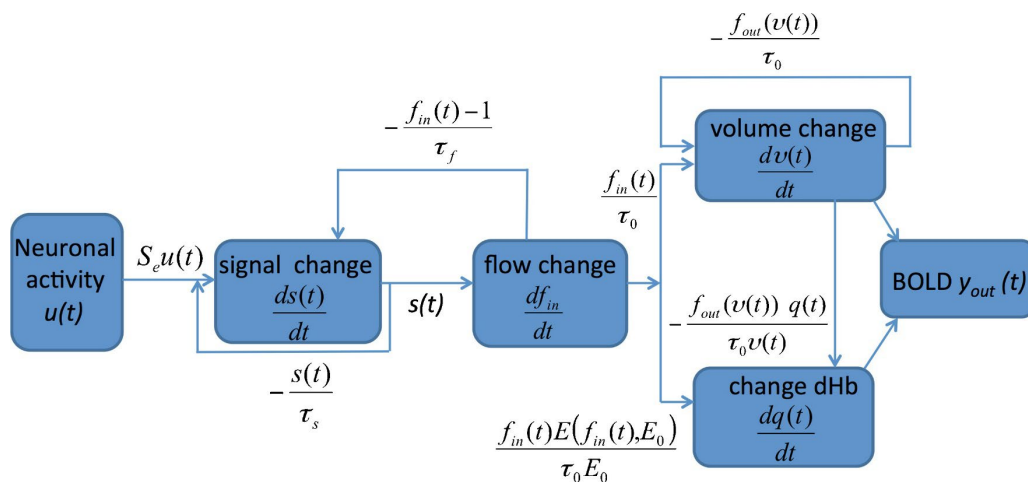


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung des Ballonmodells (Friston et al. 2000) zur Visualisierung der hämodynamischen Reaktionskaskade in der fMRI. Die einzelnen Schritte - Signaländerung, Flussänderung, Volumenänderung und Änderung der Deoxyhämoglobinkonzentration - werden detailliert dargestellt, um die komplexen Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivität und Blutflussdynamik zu veranschaulichen (nach Luchtmann et al. 2013b).

Theoretisch würde jede Signalanalyse der BOLD-Antwort eine Simulation unter Einbeziehung der Form und Dauer des neuronalen Stimulus, der HRF und weiterer Einflussfaktoren wie der feldabhängigen Suszeptibilität erfordern (Friston et al. 2000), was jedoch die Lösung eines Systems nichtlinearer Differentialgleichungen (siehe Abbildung 1.2) voraussetzt und damit insbesondere für Echtzeit-FMRT zu zeitaufwändig wäre. Standardmäßig wird die HRF daher als Kombination zweier Gammafunktionen modelliert, um ihren biphasischen Charakter - Anstieg und Abfall - zu erfassen (Boynton et al. 1996). Es ist jedoch zu beachten, dass die spezifische Ausprägung der HRF interindividuell, zwischen verschiedenen Hirnregionen und sogar zu verschiedenen Zeitpunkten variieren kann, ein Umstand, der bei der Analyse und Interpretation von fMRI-Daten von Bedeutung ist (Aguirre et al. 1998).

Das Ballonmodell bietet eine verständliche Darstellung dieses Phänomens (siehe Abbildung 1.2), indem es die Dynamik von Durchblutungsänderungen und die damit verbundenen hämodynamischen Prozesse im Gehirn abbildet. Das Ballonmodell stellt ein elaboriertes Input-Output-Schema zur Charakterisierung des BOLD-Signals in der fMRI dar (Buxton et al. 1998). Dieses Modell veranschaulicht die neurovaskuläre Kopplung, die sich in Veränderungen des lokalen Blutflusses und des Sauerstoffgehalts im Blut als Reaktion auf den erhöhten metabolischen Bedarf der Neuronen manifestiert (Ashburner 2003). Zentrale Determinanten in diesem Modell sind das basale Blutvolumen und der Sauerstoffverbrauch, repräsentiert durch den Desoxyhämoglobinspiegel. Es integriert eine Vielzahl von Parametern, die den Verlauf der hämodynamischen Antwort und damit die Dynamik des BOLD-Signals bestimmen. Dazu gehören die neuronale Aktivität, der Signalabbau, autoregulatorische Mechanismen, die mittlere Transitzeit durch das venöse System und der Grad der Sauerstoffextraktion. Die induzierten Signaländerungen werden durch ein System gekoppelter nichtlinearer Differentialgleichungen beschrieben, die zur Bildung des BOLD-Signals führen (Friston et al. 2003b). Physiologische Veränderungen, z.B. durch pharmakologische Interventionen

oder den Konsum neurovaskulär aktiver Substanzen wie Alkohol, können die HRF und damit das BOLD-Signal beeinflussen (Luchtmann et al. 2013b). Die Intensität dieses Signals wird signifikant durch das externe Magnetfeld beeinflusst, weshalb Messungen bei hohen Magnetfeldstärken bevorzugt werden, um ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen (Vaughan et al. 2001). Unter anderem deshalb wurde in einem Teil der hier vorgestellten Studien der 7T-MRT eingesetzt.

Ultrahochfeld (UHF)-Bildgebung

Im Zusammenhang mit der Diskussion um Ultrahochfeld (UHF)-Bildgebung in der fMRI ist der aktuelle Stand der Technik bezüglich der Feldstärken von MRT-Scannern von Bedeutung. Derzeit ist der 7-Tesla-MRT-Scanner der stärkste kommerziell verfügbare Scanner für klinische Anwendungen am Menschen. Derzeitige Fortschritte in der Magnetresonanztomografie ermöglichen den Einsatz von Systemen mit Magnetfeldstärken von bis zu 11,7 Tesla, die Entwicklung hin zu Feldstärken von bis zu 14,0 Tesla wird derzeit vorangetrieben (Ladd et al. 2023). Diese hohen Magnetfeldstärken ermöglichen eine detailliertere und präzisere Bildgebung durch ein erhöhtes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), das annähernd quadratisch mit der Feldstärke ansteigt (Balchandani & Naidich 2015).

Ein wesentlicher Vorteil ist die Verbesserung des BOLD-Kontrastes (Blood Oxygen Level-Dependent). Dieser resultiert aus einer verstärkten T2*-Dephasierung durch deoxygeniertes Blut, die eine genauere Differenzierung zwischen aktivierten und nicht aktivierten Hirnregionen ermöglicht. Darüber hinaus erlaubt eine höhere Feldstärke eine feinere räumliche Auflösung, was zu einer detaillierteren Darstellung der Hirnstruktur und -funktion führt und insbesondere für die Erfassung kleinerer und tiefer liegender Hirnregionen von Bedeutung ist. Schließlich führt ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) bei höheren Feldstärken zu klareren Bildern und einer effektiveren Unterdrückung des Hintergrundrauschens (Balchandani & Naidich 2015; Ladd et al. 2018).

Neben ihren Vorteilen bringen sie auch spezifische Herausforderungen und Einschränkungen mit sich. Eine wesentliche Herausforderung ist die Erhöhung der spezifischen Absorptionsrate (SAR), die zu einer stärkeren Erwärmung des Gewebes führen kann und besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordert, um das Risiko für den Patienten zu minimieren. Darüber hinaus verstärken höhere Feldstärken Suszeptibilitätsartefakte, insbesondere in Bereichen, in denen Materialien mit unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften aufeinandertreffen, z. B. an der Grenzfläche zwischen Luft und Gewebe. Außerdem wird es mit zunehmender Feldstärke immer schwieriger, ein homogenes Magnetfeld aufrechtzuerhalten, was zu Bildverzerrungen und Artefakten führen kann. Zudem sind die Anforderungen an die Hardware und die damit verbundenen Kosten für Hochfeld-MRT-Systeme erheblich, was die Betriebs- und Wartungskosten dieser Geräte erhöht. Patienten können mit physiologischen Reaktionen wie Schwindel oder Übelkeit auf das stärkere Magnetfeld reagieren, was den Patientenkomfort und die Sicherheit beeinträchtigt (Balchandani & Naidich 2015; Ladd et al. 2018).

1.3 Offline-Auswertung

Bei der Durchführung neurowissenschaftlicher Experimente mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI) fallen große Datenmengen an. Um aus diesen Rohdaten wissenschaftlich verwertbare Erkenntnisse zu gewinnen, bedarf es einer intensiven Nachbearbeitung.

Ziel dieser Datenauswertung ist es, Korrelationen zwischen der Hirnaktivierung und der spezifischen Aufgabe der Untersuchten während der Datenerhebung zu identifizieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das gemessene BOLD-Signal intrinsisch schwach ist und durch externe Störquellen verfälscht werden kann, was die Notwendigkeit einer Datenvorverarbeitung unterstreicht (Buxton 2007).

Die häufigsten Herausforderungen sind:

- Bewegungsartefakte: Bewegungen der Probanden während der Datenaufnahme führen häufig zu Störungen und Verzerrungen, die die Datenintegrität beeinträchtigen (Oakes et al. 2005)
- Physiologisches Rauschen: Endogene Prozesse, wie z. B. Herzfrequenz oder Atmung erzeugen Interferenzsignale, die eine Differenzierung der neuronalen Aktivität erschweren (Caballero-Gaudes & Reynolds 2017)
- Signal-Rausch-Verhältnis: die Detektion subtiler neuronaler Aktivität wird durch das häufig dominierende Rauschen erschwert (Gonzalez-Castillo et al. 2011)
- Signalverlust: bestimmte Areale wie der orbitofrontale Kortex und die medialen Temporallappen sind aufgrund ihrer Nähe zu luftgefüllten Kavitäten, ihrer spezifischen Gefäßstruktur und ihrer anatomischen Lage besonders anfällig für Signalverluste (Chung et al. 2009)
- Scanner-Artefakte: Inhomogenitäten im Magnetfeld können zu geometrischen Verzerrungen führen (Baldwin et al. 2007)

Dies bedeutet, dass eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten an den Bilddaten durchgeführt werden müssen, bevor die eigentliche statistische Auswertung beginnen kann. Dazu gehören die Korrektur von Bewegungen und Artefakten, gegebenenfalls die Normalisierung der Daten auf einen einheitlichen anatomischen Raum zur interindividuellen Vergleichbarkeit sowie die räumliche und zeitliche Glättung, um schließlich durch statistische Auswertung zu berechnen, welche Hirnregionen während einer bestimmten Aufgabe oder in einem definierten Zustand aktiviert waren.

Die Bedeutung dieser Thematik hat zur Entwicklung einer Vielzahl spezialisierter Anwendungen geführt. Diese Programme bieten verschiedene Funktionen zur Verarbeitung, Analyse und Visualisierung von fMRI-Daten. In den durchgeführten Experimenten wurden die beiden etablierten Softwarepakete *SPM* und *BrainVoyager* verwendet. Ihre spezifischen Eigenschaften und Anwendungen werden im Folgenden kurz beschrieben.

1.3.1 SPM

SPM, ein Akronym für Statistical Parametric Mapping, ist eines der bekanntesten Softwarepakete für die Verarbeitung und Analyse von fMRI-Daten (Ashburner 2003). SPM wurde am Wellcome Trust Centre for Neuroimaging in London entwickelt und ist eine *MATLAB*-Toolbox (Ashburner 2012). Für die vorliegende Arbeit wurde die Version *SPM12* r7771 verwendet (<https://github.com/spm/spm12>).

SPM wird in der neurowissenschaftlichen Forschungsgemeinschaft als ein zentrales Werkzeug zur Analyse von Bildgebungssequenzen des Gehirns, einschließlich fMRI, PET, SPECT, EEG und MEG, angesehen (Eklund et al. 2015). Aufgrund seiner vielfältigen Funktionalitäten, der umfangreichen statistischen Auswertungsmöglichkeiten und der kontinuierlichen aktiven Unterstützung durch eine weltweite Anwendergemeinschaft hat sich SPM als das Werkzeug der Wahl für viele Neurowissenschaftler etabliert.

Während das SPM bereits eine breite Palette an Möglichkeiten für die Vorverarbeitung und statistische Analyse von Bilddaten bietet, können Erweiterungen in Form von weiteren *MATLAB*-basierten Toolboxes diese Funktionen noch erheblich erweitern. Toolboxes sind spezialisierte Erweiterungen, die von Arbeitsgruppen weltweit entwickelt werden, um spezielle Aspekte der Datenanalyse oder Anwendungsfälle abzudecken. Auch in unserer Arbeitsgruppe wurde so eine Toolbox entwickelt, die stabilisierte multivariate Testverfahren implementiert und sowohl parametrische als auch nicht-parametrische Anpassungsverfahren für zeitliche Korrelationen bietet (Adolf et al. 2014).

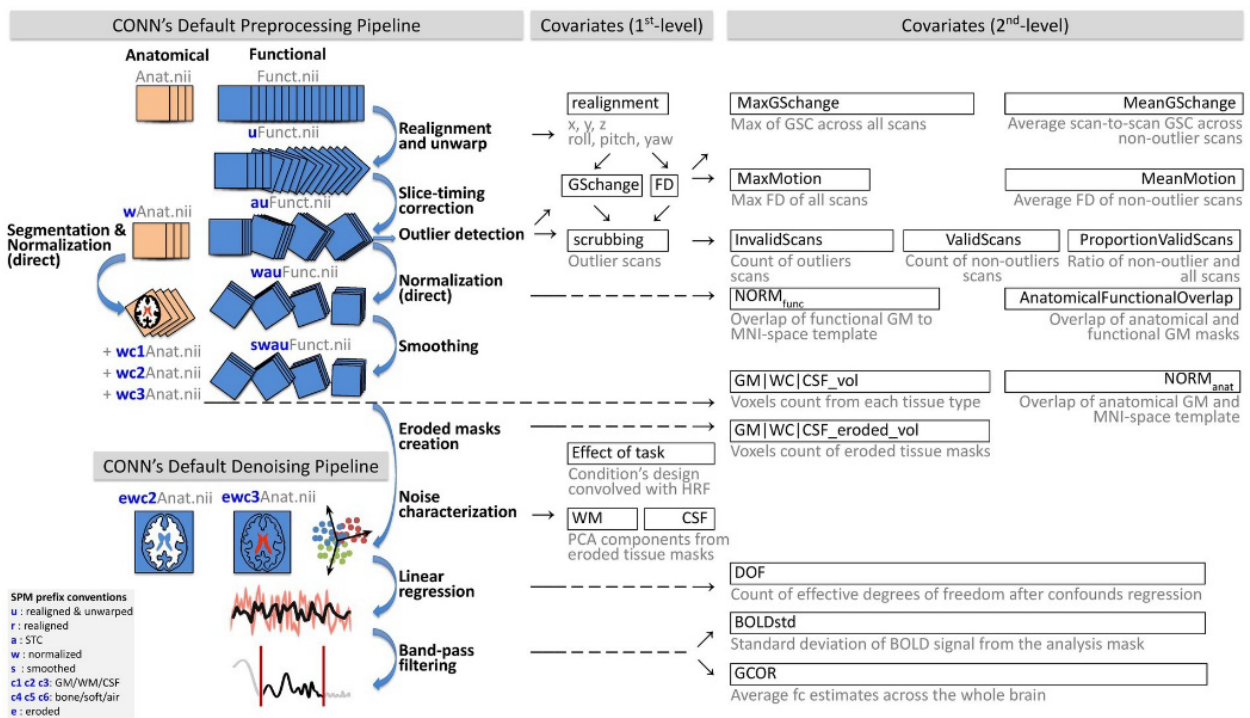


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der Standard-Preprocessing-Pipeline der CONN-Toolbox sowie die automatisierten Qualitätskontrollmaße aus jedem Schritt. Diese werden als Kovariaten (1. Level) betrachtet, wenn sie Durchgangsspezifische Zeitreihen darstellen (d. h. ein Wert pro Scan), oder als Kovariaten (2. Level), wenn sie aggregierte Schätzwerte innerhalb eines Runs darstellen (d. h. ein Wert pro Run). Aus Morfini et al. 2023 (Functional connectivity MRI quality control procedures in CONN). *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1092125> (lizenziert unter CC BY).

Eine der populärsten Erweiterungen ist die *CONN*-Toolbox (Nieto-Castanon 2020; Nieto-Castanon & Whitfield-Gabrieli 2022). Sie ist auf die Analyse funktioneller Konnektivität spezialisiert und bietet die Möglichkeit, zeitlich korrelierte Aktivitätsmuster zwischen verschiedenen Gehirnarealen zu untersuchen (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon 2012). In dieser Arbeit wurde sie insbesondere wegen ihrer effizienten Vorverarbeitungspipeline eingesetzt, um die Datenqualität zu optimieren und eine standardisierte Ausgangsbasis für die nachfolgenden Analysen zu gewährleisten (Nieto-Castanon 2022). Durch ihren Einsatz wird sichergestellt, dass die Daten gemäß der aktuellen Best Practice vorverarbeitet werden (siehe Abbildung 1.3). Dies trägt wesentlich dazu bei, die Robustheit, Reliabilität und Validität der resultierenden Ergebnisse zu erhöhen. Hier wurde die Version *CONN21a* verwendet (<https://www.nitrc.org/projects/conn>).

1.3.2 BrainVoyager

BrainVoyager ist eine kommerzielle Neuroimaging-Software, die wie der *TBV* von der Firma Brain Innovation entwickelt wird (<https://www.brainvoyager.com>). Sie zeichnet sich insbesondere durch ihre benutzerfreundliche und intuitive Bedienung aus und wird für die Datenanalyse und das Datenmanagement im Bereich des Neuroimaging eingesetzt, insbesondere für die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI), Diffusionstensor-Bildgebung (DTI), Elektroenzephalografie (EEG) und Magnetenzephalografie (MEG).

Die Software ist plattformunabhängig und läuft nativ auf allen wichtigen System-Architekturen wie Windows, Linux und macOS. Es handelt sich um ein 64-Bit-Programm, das die Analyse sehr großer Datenmengen unterstützt. *BrainVoyager* bietet eine Vielzahl von Funktionen. Es verfügt über eine moderne grafische Benutzeroberfläche und Datenmanagementfunktionen. Letztere ermöglichen eine hierarchische Darstellung der Daten. Die Software hat eine offene Architektur mit dokumentierten Dateiformaten und unterstützt Multiprozessorsysteme. *BrainVoyager* bietet mit Hilfe von GPU-basiertem Volume-Rending auch eine fortschrittliche Visualisierung von anatomischen und funktionellen Datensätzen in Echtzeit (Goebel et al. 2006; Goebel 2012).

BrainVoyager unterstützt diverse Skriptsprachen zur Automatisierung und Individualisierung von Prozessen, wie z.B. Python. Für MacOS-Benutzer ist AppleScript integriert, das speziell für die Automatisierung von Aufgaben auf Apple-Betriebssystemen entwickelt wurde. Für Windows bietet es COM-Schnittstellen, die die Kommunikation mit Sprachen wie C/C++, VB und sogar *MATLAB* ermöglichen. Darüber hinaus können auch hier zusätzliche Funktionen über eigene C++-Plug-ins integriert werden.

1.3.3 GLM

Das General Linear Model (GLM) ist eine statistische Methode zur Schätzung des Einflusses bekannter Bedingungen (z.B. kognitive oder motorische Aufgaben) auf die Hirnaktivität. Es wird verwendet, um gemessene BOLD-Signale (Zeitreihe Y in Abbildung 1.4) mit vorher festgelegten Modellen zu (Design-Matrix in Abbildung 1.4) vergleichen, die die erwartete Hirnaktivität als Reaktion auf experimentelle Stimuli darstellen.

Zunächst muss für jedes Experiment eine Designmatrix erstellt. In diese Matrix werden, basierend auf der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF), Zeitreihen der erwarteten BOLD-Antworten für jeden Stimulus oder jede experimentelle Bedingung integriert. Für jedes Voxel des zu untersuchenden Datensatzes existiert eine Zeitreihe der BOLD-Antwort.

Das Ziel der eigentlichen GLM-Berechnung ist es, zu bestimmen, wie gut die in der Designmatrix enthaltenen Regressoren die tatsächlich gemessene BOLD-Zeitreihe in jedem Voxel approximieren können. Formal kann dieser Prozess durch die Gleichung

$$Y = X \times \beta + \varepsilon$$

beschrieben werden. In dieser Gleichung stellt Y die gemessene BOLD-Zeitreihe dar, X ist die Designmatrix und β ist ein Gewichtungsvektor, der die Beziehung zwischen jedem Prädiktor in der Designmatrix und der BOLD-Antwort darstellt. Der Fehlerterm ε stellt die Abweichung zwischen den prognostizierten Werten und den tatsächlich gemessenen Werten dar.

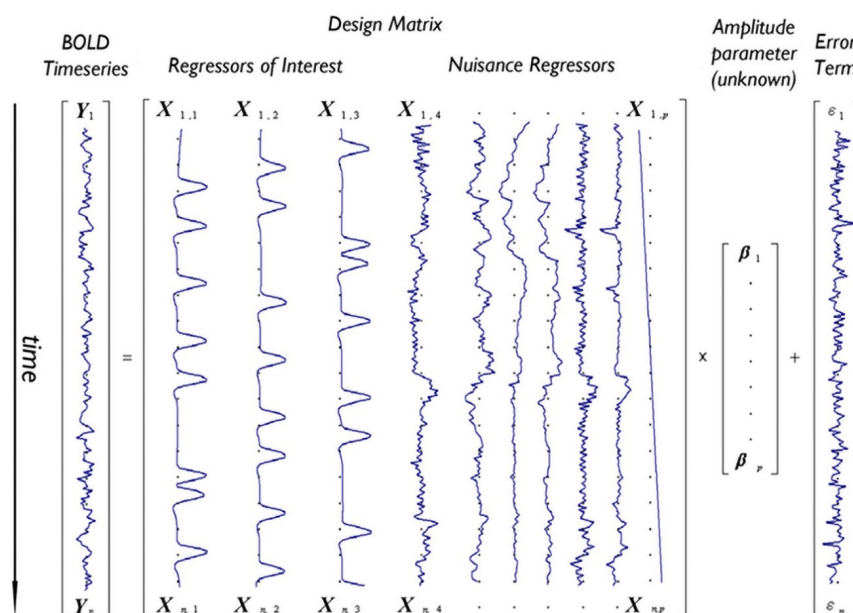


Abbildung 1.4: Darstellung des GLM-Modells für ein Voxel mit der gemessenen BOLD-Zeitreihe Y , prognostiziert durch eine Designmatrix X . Diese Matrix enthält 10 Regressoren, davon drei interessierende Regressoren (z.B. Aufgaben A, B, C) und sieben Störregressoren (sechs Bewegungsparameter und eine lineare Drift). Das GLM ermöglicht die Schätzung der Beta-Werte, die die Beziehung zwischen den Regressoren und der BOLD-Zeitreihe repräsentieren. Aus Monti 2011 (Statistical analysis of fMRI time-series: a critical review of the GLM approach) *Frontiers in Human Neuroscience*, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00028> (lizenzziert durch Frontiers Media SA)

Um den Einfluss jedes Regressors auf die BOLD-Antwort zu bestimmen, werden die Beta-Koeffizienten geschätzt. Dies geschieht typischerweise mit der Methode der kleinsten Quadrate.

Nach der Berechnung erhält man für jedes Voxel und jeden Regressor in der Designmatrix einen Beta-Koeffizienten. Jeder dieser Werte repräsentiert den geschätzten Einfluss des entsprechenden Regressors auf die BOLD-Antwort in dem jeweiligen Voxel und gibt an, wie stark und in welcher Richtung die jeweilige experimentelle Bedingung mit der BOLD-Antwort in diesem spezifischen Voxel assoziiert ist.

Die Beta-Werte können dann für statistische Analysen verwendet werden, um Hirnregionen zu identifizieren, die signifikant auf bestimmte experimentelle Bedingungen reagieren, und um die Daten in Form statistischer Karten darzustellen.

Angesichts der sehr großen Anzahl von Voxeln, die typischerweise in einer fMRI-Analyse betrachtet werden, ist die Anwendung von Methoden zur Korrektur multipler Vergleiche, wie z.B. die Bonferroni-Korrektur oder die False Discovery Rate, unerlässlich, um das Risiko falsch positiver Ergebnisse zu minimieren.

1.3.4 Inter-Subjekt-Korrelations-Analyse (ISC)

Die Inter-Subjekt-Korrelations-Analyse (ISC) ist im Gegensatz zum GLM ein modellfreier Ansatz, bei dem die Korrelation der BOLD-Zeitreihen zwischen den einzelnen Probanden berechnet wird (Hasson et al. 2004). Diese Auswertungsmethode eignet sich besonders für Studien mit natürlichen, komplexen Reizen wie Filmen oder Musik. Auch Emotionen können variierende neuronale Reaktionen über Individuen hinweg auslösen. Trotz dieser Varianz gibt es oft konsistente, gemeinsame neuronale Muster, die sich über verschiedene Individuen erstrecken, wenn sie denselben emotionalen Reiz erleben. Dies ist mit herkömmlichen Methoden nur schwer zu erfassen.

In der Praxis werden zunächst die BOLD-Zeitreihen eines bestimmten Voxels oder ROI im Gehirn eines Individuums mit den entsprechenden Zeitreihen desselben Voxels (oder ROI) bei anderen Individuen korreliert. Aus den resultierenden Korrelationskoeffizienten kann dann eine durchschnittliche Inter-Subjekt-Korrelation für dieses Voxel berechnet werden. Dieser Analyseprozess wird für alle Voxel im Gehirn durchgeführt, so dass eine dreidimensionale Karte der Inter-Subjekt-Korrelationen entsteht.

Insbesondere in den sozialen und kognitiven Neurowissenschaften hat sich die ISC als nützlich erwiesen, um gemeinsame neuronale Netzwerke zu identifizieren, die bei der Verarbeitung natürlicher Stimuli aktiviert werden. Sie bietet somit einen innovativen Ansatz, um die neuronale Homogenität zwischen Individuen zu untersuchen und Hirnregionen zu identifizieren, die konsistent auf komplexe Stimuli reagieren.

1.4 real-time fMRI

Bei konventioneller fMRI erfolgt die Datenverarbeitung typischerweise postexperimentell (offline), so dass die Untersuchungsergebnisse erst Stunden oder Tage nach der Datenaufnahme vorliegen. Diese Verzögerung in der Verfügbarkeit von Daten und Ergebnissen stellt eine wesentliche Einschränkung im Vergleich zu anderen, interaktiveren bildgebenden Verfahren dar. Ein weiteres Problem ist, dass technische Defekte oder mangelnde Compliance der Studienteilnehmenden oft nicht rechtzeitig erkannt und behoben werden können. Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurden fortschrittlichere und schnellere Methoden zur Datenerfassung und -analyse entwickelt, die insbesondere in der real-time fMRI (rt-fMRI) zum Einsatz kommen (Weiskopf et al. 2003; Weiskopf et al. 2004; Weiskopf et al. 2007). Bei dieser Methode erfolgt die Datenverarbeitung zeitnah zur Aufnahme, d.h. die Auswertung erfolgt innerhalb einer einzelnen Repetitionszeit. Dies ermöglicht eine interaktive und echtzeitnahe Analyse der Daten und eröffnet neue Perspektiven sowohl in der neurologischen Forschung als auch in der klinischen Anwendung (Sitaram et al. 2008; Sulzer et al. 2013; Ruiz et al. 2014; Brühl et al. 2014).

Diese unmittelbare Signalanalyse in Echtzeit erfordert den Einsatz von speziell für diesen Zweck entwickelten, schnellen und robusten Algorithmen. Diese sind darauf ausgelegt, die aufgenommenen BOLD-Signale so zu verarbeiten, dass eine schnelle und genaue Interpretation möglich ist. Dies ist von grundlegender Bedeutung, da die Zuverlässigkeit und Effizienz der rt-fMRI-Anwendung wesentlich von der Präzision und Geschwindigkeit abhängt, mit der die BOLD-Signale analysiert und interpretiert werden können. Die Anwendung eines allgemeinen linearen Modells (GLM) mit gleitendem Zeitfenster (sliding window) hat sich für die Echtzeitanalyse als effektiv erwiesen, obwohl in der Regel weniger Daten analysiert werden als bei der post-experimentellen Auswertung eines gesamten Experiments (Nakai et al. 2006). Bei diesem Ansatz werden nur die Daten eines vordefinierten Zeitfensters analysiert, das mit jeder neuen Datenerfassung kontinuierlich angepasst wird. Ein alternativer Ansatz verwendet ein „wachsendes“ Zeitfenster (growing window), was jedoch tendenziell zu einer geringeren zeitlichen Auflösung führt. Aufgrund des Zeitbedarfs für komplexere Signalanalyseverfahren, insbesondere für umfangreiche Bewegungskorrekturen und statistische Analysen, werden diese in der Regel nicht in Echtzeitkontexten eingesetzt. Daher ist es sinnvoll, nach Abschluss eines fMRI-Experiments mit den vollständigen Daten eine umfassende Datenanalyse durchzuführen.

Die Entwicklung der echtzeitbasierten fMRI hat eine entscheidende Rolle bei der Realisierung neuer technologischer Anwendungsmöglichkeiten gespielt, die zuvor aufgrund technischer Limitationen nicht realisierbar waren. Sie bildet die Grundlage für wichtige Entwicklungen in den Bereichen Brain-Computer-Interfaces (BCI), Neurofeedback (NFB) und Hyperscanning (Caria et al. 2012). Diese Fortschritte sind für die Neurowissenschaften und die klinische Praxis von großer Bedeutung, da sie ein besseres Verständnis und

eine effektivere Beeinflussung neuronaler Prozesse ermöglichen. Es besteht die Hoffnung, dass diese Methode die Forschungs- und Behandlungsmöglichkeiten in der Neurologie und Psychiatrie erweitern kann (Hampson 2021).

1.5 Brain-Computer-Interface (BCI)

Das Ziel eines Brain-Computer Interfaces (BCI) ist es, einen Computer durch die Veränderung der Gehirnaktivität direkt steuern zu können. Mögliche Anwendungen reichen von Assistenzsystemen in Fahrzeugen über interaktive Spiele bis hin zur Steuerung von Prothesen durch Gehirnaktivität. Solche Systeme eröffnen nicht nur neue technologische Möglichkeiten, sondern haben auch das Potenzial, die Lebensqualität insbesondere von Menschen mit motorischen Einschränkungen zu verbessern (Wolpaw et al. 2000; McFarland & Wolpaw 2011; Muller-Putz et al. 2015). Die am weitesten entwickelte Methode beruht auf der Aufzeichnung und Analyse der elektrischen Aktivität des Gehirns in Echtzeit. Dies kann nicht-invasiv durch Elektroenzephalografie (EEG) oder invasiv durch implantierte Elektroden erfolgen, wobei die erste Methode aufgrund der schlechten Auflösung und des hohen SNR sehr begrenzte Möglichkeiten bietet. Die invasive Methode hat durch den Markteintritt kommerzieller Akteure, insbesondere von Firmen wie Neuralink, die mit ersten klinischen Studien neue Maßstäbe gesetzt haben, deutliche Fortschritte gemacht. Bei beiden Ansätzen werden die erfassten Daten analysiert, in Steuersignale umgewandelt und zur Kontrolle von Geräten verwendet. Damit stellen BCIs einen wichtigen Bereich innerhalb der Neurotechnologie dar, der die Grenzen der Mensch-Maschine-Interaktion neu definiert (Haus 2013). Wichtig ist auch hier, dass das BCI-System selbst lernt, die benötigten Informationen zuverlässig aus den verrauschten Daten zu extrahieren. Hier werden derzeit durch neueste Techniken des maschinellen Lernens große Fortschritte erzielt (Hashem et al. 2023).

Die Funktionsweise von BCIs beruht auf der Annahme, dass intendierte Denkprozesse zu nachweisbaren Veränderungen der Hirnaktivität führen. So führt beispielsweise bereits die mentale Vorstellung, eine Hand oder einen Fuß zu bewegen, zur Aktivierung spezifischer Areale im motorischen Kortex (Mokienko et al. 2014). Im Rahmen eines Trainingsprozesses passen sich sowohl der Nutzer als auch das BCI-System aneinander an, indem sie lernen, welche spezifischen Veränderungen der Hirnaktivität mit bestimmten mentalen Vorstellungen korrespondieren (Rief & Birbaumer 2010). Diese erkannten Muster der Hirnaktivität können dann in Steuerbefehle für verschiedene Anwendungen umgesetzt werden. Ein einfaches Beispiel für ein minimales BCI-System ist ein System, bei dem der Benutzer zwischen zwei Optionen wählen kann, indem er sich entweder die Bewegung der linken Hand oder des rechten Fußes vorstellt oder indem er auf vorgegebene Fragen mit „Ja“ oder „Nein“ antwortet.

Ein zentrales Merkmal aller BCI-Anwendungen ist das Neurofeedback, d.h. die Rückmeldung der erfassten Hirnaktivität an den Benutzer. Dieses Feedback ist für das Training und die Effektivität der BCI-Anwendung

von entscheidender Bedeutung, da es dem Benutzer eine genauere Kontrolle seiner Gehirnaktivität ermöglicht und die Interaktion mit dem BCI-System verbessert.

Die direkte Mensch-Maschine-Interaktion in existierenden BCI-Systemen ist bisher jedoch unidirektional: Während der Mensch dem Computer Gedanken übermitteln kann, erfolgt die Rückmeldung des Computers traditionell über konventionelle sensorische Kanäle wie visuelle oder auditive Signale oder taktile Reize (indirektes Feedback).

Ein wichtiges medizinisches Einsatzgebiet von BCIs ist die Unterstützung von Menschen mit körperlichen Behinderungen. So ermöglichen sie Menschen mit Locked-in-Syndrom, die ihre Sprechmuskulatur nicht bewegen können, mit ihrer Umwelt zu kommunizieren, z.B. über eine Buchstabiermaschine (Sorger et al. 2012). Darüber hinaus sollen BCIs die Mobilität von Menschen mit Behinderungen verbessern. Ein Ziel ist die Entwicklung von Prothesen, die durch neuronale Impulse gesteuert werden und die Funktionalität echter Gliedmaßen immer genauer nachbilden (Monge-Pereira et al. 2017).

1.6 Neurofeedback (NFB)

Neurofeedback (NFB) ist ein Teilgebiet des Biofeedbacks, das darauf abzielt, physiologische Prozesse, die normalerweise unbewusst ablaufen, durch verschiedene Techniken für den Probanden oder Patienten sichtbar und damit bewusst wahrnehmbar zu machen. Die Rückmeldung, die überwiegend über auditive oder visuelle Signale erfolgt, soll dem Patienten eine verbesserte Selbstregulation durch operante Kontrolle ermöglichen (Haus 2013). Da es eine Vielzahl von ableitbaren Parametern wie Muskeltonus, Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz etc. gibt, sind auch die Anwendungsmöglichkeiten vielfältig. Sie umfassen unter anderem die Therapie von Schmerzsyndromen oder Angst- und Panikstörungen (Rief & Birbaumer 2010).

Wenn die gemessene Hirnaktivität rückgemeldet wird, spricht man von Neurofeedback (NFB). Diese Messungen können mit den gängigen Methoden der kognitiven Neurowissenschaften durchgeführt werden, wobei die Elektroenzephalografie (EEG) am häufigsten eingesetzt wird (Omejc et al. 2019). Neurofeedbackverfahren auf der Basis von fMRI (siehe Abbildung 1.5) und funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) befinden sich überwiegend noch im experimentellen Stadium (Sulzer et al. 2013; Kohl et al. 2020). Durch die Rückmeldung der eigenen Hirnaktivität soll die Selbstwahrnehmung interner Zustände verbessert und damit die Selbstregulation und die damit verbundenen motorischen oder kognitiven Funktionen optimiert werden (MacDuffie et al. 2018). Mögliche Anwendungsgebiete sind die Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeitsleistung und der Konzentrationsfähigkeit (Emmert et al. 2016).

Eine weit verbreitete Anwendung des NFB mittels EEG ist die Behandlung von Migräne (Koberda et al. 2012) und ADHS (Micoulaud-Franchi et al. 2014). Weitere Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Depressionen (Hammond 2005, 2011), Phobien (Simkin et al. 2014), Tinnitus (Dohrmann et al. 2007), Autismus (Jarusiewicz 2002) oder Schlafstörungen (Hammer et al. 2011), häufig als ergänzende Behandlungsform. Darüber hinaus gibt es viele innovative und interessante experimentelle Paradigmen für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung (Birbaumer et al. 2009; Haus 2013). Die Mobilität und Flexibilität des EEG sowie die nebenwirkungsfreie Anwendung standardisierter Protokolle bei relativ geringen Kosten sind Vorteile für den Einsatz in der NFB. Nachteilig sind der hohe zeitliche Trainingsaufwand, die geringe räumliche Auflösung und die Einschränkung bei der Erfassung tieferer subkortikaler Strukturen.

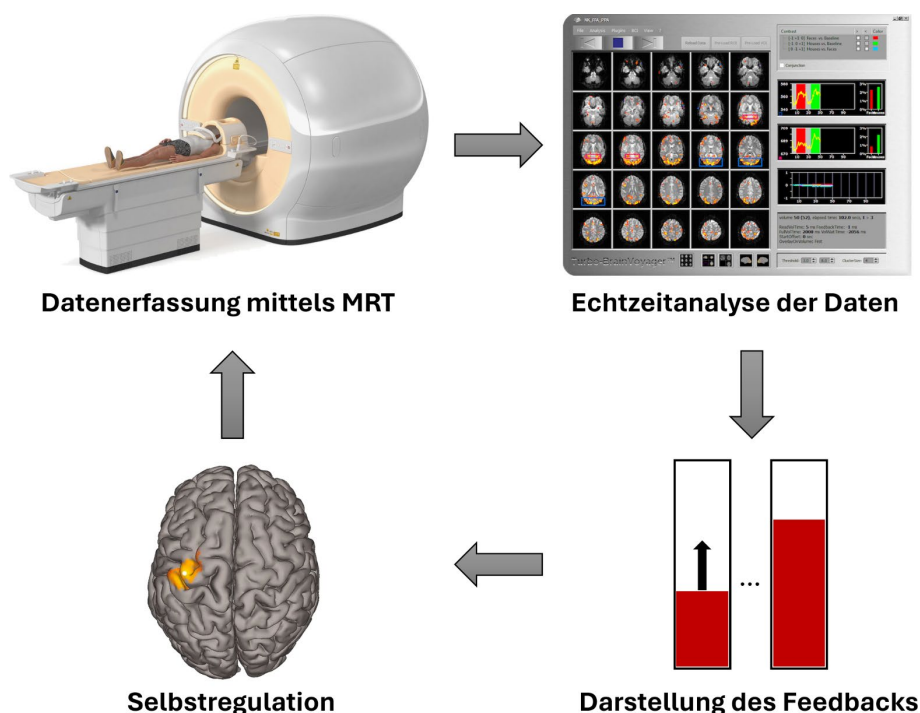


Abbildung 1.5: Technische Umsetzung eines typischen Neurofeedback-Zyklus mittels rt-fMRI: Der Prozess beginnt mit der Aufzeichnung der Hirnaktivität eines Probanden im MRT. Die aufgezeichneten Daten werden zur sofortigen Analyse an einen Computer weitergeleitet, der typischerweise auch für die Reizdarbietung zuständig ist. Die Ergebnisse der Auswertung werden dem Probanden in Form eines visuellen Feedbacks präsentiert (z.B. als Balkendiagramm, wobei die Höhe des Balkens die Aktivierungsamplitude im erfassten Hirnareal darstellt), bevor die nächste Datenaufnahme beginnt. Dies ermöglicht dem Probanden, seine Hirnaktivität zu interpretieren und gezielt zu beeinflussen. Der Akquisitionszyklus wird so schnell wie möglich durchgeführt, typischerweise innerhalb von 1-2 Sekunden, mit dem Ziel, die Selbstregulationsfähigkeit durch ein nahezu kontinuierliches Feedback zu erhöhen. Darüber hinaus können die Signale zur Maschinensteuerung oder in Virtual-Reality-Szenarien sowie zur maschinenunterstützten Kommunikation verwendet werden (adaptiert nach Weiskopf et al. 2004).

Die Bestimmung neuronaler Aktivität mittels fMRI hat sich in den letzten Jahren zu einer der wichtigsten Untersuchungsmethoden in den kognitiven Neurowissenschaften entwickelt. Allerdings befinden sich die NFB-Anwendungen noch weitgehend im experimentellen Stadium. Der Vorteil der Methode liegt vor allem in der hohen räumlichen Auflösung, insbesondere von subkortikal gelegenen Arealen wie den Basalganglien oder der Amygdala. Dies macht das Verfahren auch für die Behandlung von psychiatrischen

Erkrankungen bzw. Erkrankungen des affektiven Systems interessant. Das fMRI-basierte NFB nutzt den in Kapitel 1.2 ausführlich beschriebenen BOLD-Kontrast. Eine grundlegende Herausforderung bei der Anwendung dieser Methode ist die durch die neurovaskuläre Kopplung bedingte Latenzzeit von etwa sechs Sekunden, die bei der Planung und Durchführung experimenteller Protokolle berücksichtigt werden muss. Bisher wurden zahlreiche Grundlagenstudien (deCharms et al. 2004; Johnston et al. 2010; Sulzer et al. 2013; Brühl et al. 2014) sowie Machbarkeitsstudien publiziert, die klinisch relevante Verbesserungen bei Patienten mit Parkinson (Subramanian et al. 2011), Schizophrenie (Ruiz et al. 2013), Depression (Linden et al. 2012), chronischen Schmerzen (deCharms 2005), Tinnitus (Haller et al. 2010) und Nikotinabhängigkeit (Li et al. 2012) berichten. Die größten Herausforderungen bei der Anwendung bleiben der hohe Ausbildungsaufwand, die beschränkte Zeitauflösung, der hohe finanzielle Aufwand sowie die beschränkte Mobilität der Technologie.

Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das auf Veränderungen der optischen Eigenschaften von Hirngewebe während kognitiver Prozesse beruht. Diese Veränderungen sind ebenfalls auf die neurovaskuläre Kopplung zurückzuführen und ermöglichen die Messung durch die Schädeldecke hindurch. fNIRS positioniert sich zwischen der räumlich genaueren, aber zeitlich verzögerten fMRI und dem zeitlich hochauflösenden, aber räumlich weniger genauen EEG. Die Hauptvorteile von fNIRS liegen in seiner Kompaktheit und der daraus resultierenden kostengünstigen und flexiblen Anwendbarkeit auch in alltagsnahen Umgebungen (Wilcox & Biondi 2015). Sensoren, die nahinfrarotes Licht aussenden und detektieren, werden am Kopf angebracht, erlauben aber nur die Untersuchung der obersten Kortexschicht bis zu einer Tiefe von etwa 2 bis 2,5 cm (Hoshi 2005). Obwohl viele Anwendungen noch experimentell sind, zeigt fNIRS-NFB bereits Erfolge bei der Untersuchung von Phobien, Essstörungen, Persönlichkeitsstörungen, Substanzabhängigkeit, ADHS bei Kindern (Ehli et al. 2018) und zerebrovaskulärer Insuffizienz (Mihara et al. 2013).

1.7 Hyperscanning und social fMRI

Experimente mit rt-fMRI waren bisher hauptsächlich auf einzelne, isolierte Versuchspersonen innerhalb eines MRT beschränkt. Im Gegensatz dazu ermöglichen sowohl die Elektroenzephalografie (EEG) (Astolfi et al. 2011; Gevins et al. 2012; Babiloni & Astolfi 2014) als auch neuerdings die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) (Cui et al. 2012; Duan et al. 2013; Scholkmann et al. 2013) die Durchführung von Echtzeit-Experimenten zur Beantwortung sozialneurowissenschaftlicher Fragestellungen mit mehreren Probanden. Im Bereich der fMRI beschränkten sich Studien bisher primär auf die postexperimentelle Offline-Analyse simultan erhobener Daten mehrerer Probanden (Montague et al. 2002; Fließbach et al. 2007; Dumas 2011; Konvalinka & Roepstorff 2012; Schilbach et al. 2013; Spiegelhalder et al. 2014). Ein

wesentliches Hindernis ist der erhebliche technische Aufwand, der erforderlich ist, um multiple MRT-Systeme so zu konfigurieren und zu synchronisieren, dass eine zuverlässige und simultane Analyse der während der Messungen aufgenommenen Signale gewährleistet ist.

Diese technische Herausforderung umfasst nicht nur die physikalische Vernetzung der MRT-Scanner, sondern auch die Entwicklung und Integration von Softwarelösungen, die eine Datenübertragung und -verarbeitung in Echtzeit ermöglichen (siehe Abbildung 1.6). Dabei sind die Minimierung von Latenzzeiten und die Wahrung der Datenintegrität von entscheidender Bedeutung, um aussagekräftige und vergleichbare Ergebnisse zu gewährleisten. Darüber hinaus erfordert die synchronisierte Aufnahme und Analyse von Hirnsignalen aus mehreren MRT-Geräten eine genaue Abstimmung der Stimuluspräsentation und eine exakte zeitliche Koordination der Messungen.

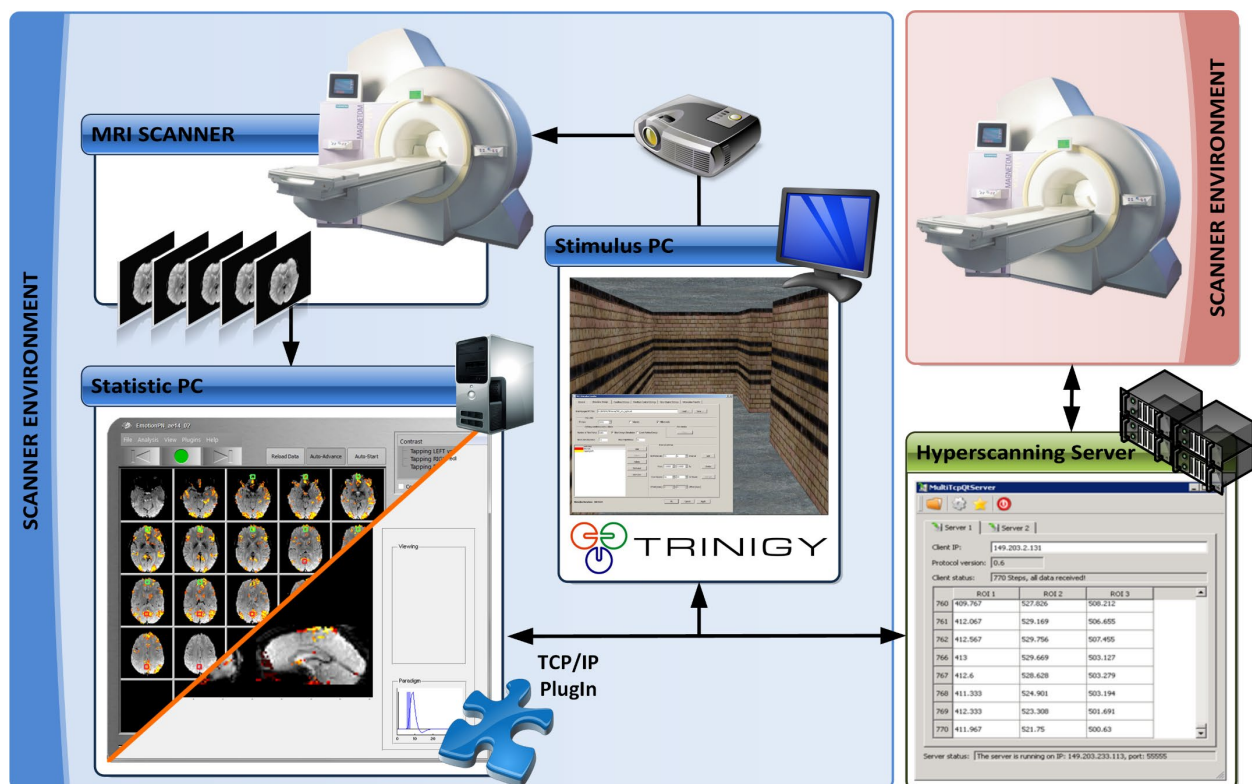


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung der Apparaturen und des Datenflusses eines Hyperscanning-Aufbaus: Der Prozess wird durch den MRI-Scanner initiiert, der die Hirnaktivität der Probanden aufzeichnet. Diese Daten werden zur Echtzeit-Verarbeitung und -analyse an einen Statistikrechner weitergeleitet. Parallel dazu wird eine virtuelle Realität erzeugt, die auf dem Stimulationsrechner visualisiert wird, der über TCP/IP kommuniziert, um eine synchronisierte Stimulation zu gewährleisten. Die Architektur erlaubt die Synchronisation einer variablen Anzahl von Scannern. Die Koordination und Synchronisation der Datenströme der verschiedenen Scanner wird durch einen dedizierten Hyperscanning-Server realisiert.

Die simultane Erfassung und Analyse der Hirnsignale mehrerer Versuchspersonen, insbesondere im Hinblick auf ihre Interaktion, wird als Hyperscanning oder multi-site rt-fMRI bezeichnet und ermöglicht die Untersuchung neuronaler Zusammenhänge im Kontext sozialer Interaktion. Die gleichzeitige Erfassung der Hirnaktivität von zwei oder mehr Personen ermöglicht Einblicke in die neuronalen Mechanismen, die der zwischenmenschlichen Koordination, Kooperation und anderen sozialen Dynamiken zugrunde liegen.

Insbesondere ermöglicht Hyperscanning die Analyse der Interhirnsynchronisation, ein Phänomen, bei dem ähnliche neuronale Aktivitätsmuster bei zwei oder mehr Personen synchron auftreten (Lindenberger et al. 2009). Dies kann bei gemeinsamen Aufgaben, Gesprächen oder in sozialen Situationen, die eine implizite Koordination erfordern, beobachtet werden.

2. Material und Methoden

Diese Forschungsarbeit fokussiert auf die Implementierung und Etablierung fortgeschrittener fMRI-Techniken am Standort Magdeburg. Dies beinhaltet die lokale Implementierung von funktionellen Lokalisatoren und Neurofeedback (NFB) sowie die Einführung und Weiterentwicklung der Hyperscanning-Technologie, einschließlich der kollaborativen Interaktion in VR-Szenarien. Die Arbeit umfasst vier aufeinander aufbauende und sich ergänzende Studien, die sowohl in der Planung als auch in der Durchführung und Auswertung methodische Innovationen und technische Fortschritte darstellen.

Ein Schwerpunkt liegt auf der Weiterentwicklung der am Standort bereits etablierten Auswertesoftware *rtExplorer* (Hollmann 2006). Diese musste für die Anforderungen des Hyperscanning modifiziert werden, um die simultane Akquisition und Analyse mehrerer Probanden gleichzeitig zu ermöglichen. Dies ist insbesondere für die Untersuchung der neuronalen Grundlagen sozialer Interaktionen relevant.

Darüber hinaus sollte die kommerzielle Software *Turbo-BrainVoyager* für das Neurofeedback durch selbst entwickelte Zusatzmodule („Plug-ins“) ergänzt werden. Diese sind notwendig, um die Funktionalität der Software an die spezifischen Bedürfnisse und Anforderungen des Neurofeedbacks anzupassen und ein effektives Feedback der Gehirnaktivität in Echtzeit zu ermöglichen.

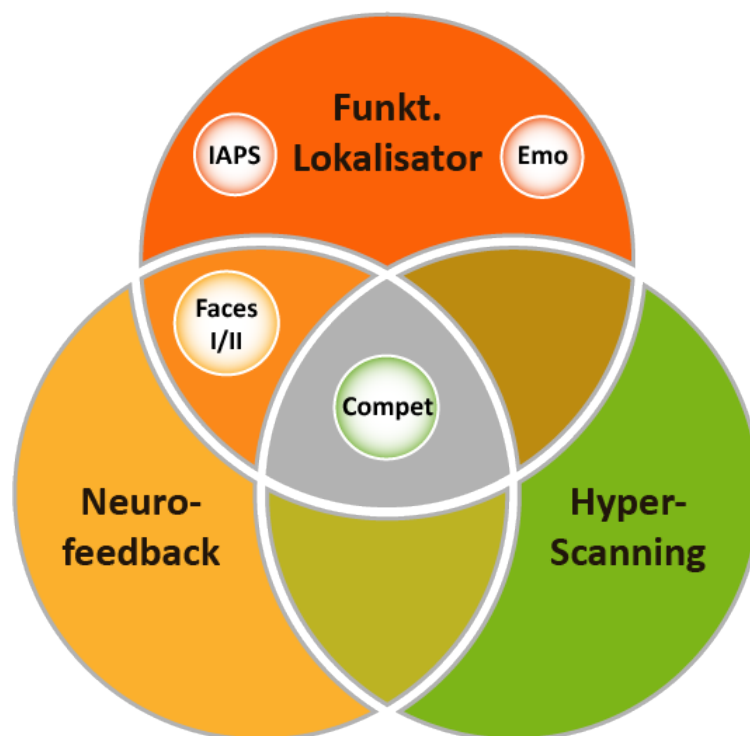


Abbildung 2.1: Die Grafik veranschaulicht die thematische Struktur der vorliegenden Dissertation, indem sie die drei Hauptbereiche - funktionelle Lokalisation, Neurofeedback und Hyperscanning - und deren Überschneidungen darstellt. Ziel dieser Visualisierung ist es, die Komplexität der Zusammenhänge sowie die thematische Intersektionalität der untersuchten Studien aufzuzeigen. Innerhalb dieser Darstellung werden die in der Arbeit analysierten Studien den jeweils relevanten Bereichen zugeordnet: "IAPS" und "EMO" dienen als Beispiele für funktionelle Lokalisatoren, während "FACES I" und "FACES II" den Bereich des Neurofeedbacks repräsentieren. Durch die Verwendung von Hirnarealen, die mit Hilfe eines funktionellen Lokalisators identifiziert wurden, ist eine sinnvolle Zuordnung zu beiden Kategorien möglich. "COMPET" zeichnet sich durch seine thematische Vielfalt und die Integration von Techniken aus allen drei Bereichen aus und stellt damit die größte Herausforderung dar.

Die Dissertation umfasst vier interdependente Studien, deren Schwerpunkte und synergetische Zusammenhänge in Abbildung 2.1 konzeptionell dargestellt sind. Das Experiment „COMPET“ ist dabei ein verbindendes Element, indem es Komponenten aus allen drei Themenbereichen für seine Umsetzung nutzt und damit die komplexen Wechselwirkungen aufzeigt. In der Darstellung werden die Zusammenhänge und die Anwendungsbereiche der verschiedenen methodischen Ansätze deutlich gemacht.

Im Rahmen dieses integrativen Ansatzes zielen die Studien „IAPS“ und „EMO“ darauf ab, einen Beitrag zur funktionellen Lokalisierung der für die Emotionsverarbeitung relevanten Hirnareale zu leisten. Die Studien „FACES I“ und „FACES II“ sollen das Verständnis von Neurofeedback erweitern, indem sie zeigen, wie es zur Modulation der neuronalen Verarbeitung von Gesichtsreizen eingesetzt werden kann, um die Selbstregulation durch emotional bedeutsame Stimuli zu fördern. Das Hyperscanning-Experiment „COMPET“ stellt eine methodische Innovation dar, die die Untersuchung interpersoneller neuronaler Synchronisation ermöglicht und damit die Bedeutung des Hyperscannings für das Verständnis sozialer Kognition verdeutlicht.

2.1 Spezifikationen der verwendeten Magnetresonanztomografen

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Magnetresonanztomografen der Firma Siemens Healthcare eingesetzt: das MAGNETOM Trio mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla, das MAGNETOM Prisma, ebenfalls mit 3 Tesla, und ein experimenteller Ganzkörper-MRT mit 7 Tesla. Das PRISMA zeichnet sich vor allem durch ein leistungsfähigeres Gradientensystem aus, das eine höhere Bildauflösung und schnellere Bildakquisitionszeiten ermöglicht. Ein solches verbessertes Gradientensystem erweist sich insbesondere bei Anwendungen in der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRI) und der Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) als vorteilhaft.

Eine weitere Optimierung stellt die erhöhte Stabilität des PRISMA dar, die zur Reduzierung von Signalfluktuationen und damit zur Verbesserung der Bildqualität beiträgt. Durch den Einsatz erweiterter Funktionen für die parallele Bildgebung wird zudem eine schnellere Bildaufnahme mit hoher Auflösung ermöglicht. Die Anzahl der HF-Empfangskanäle wurde erhöht, was zu einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis und einer höheren räumlichen Auflösung führt.

Eine weitere Verbesserung der Signalqualität und der räumlichen Auflösung wird durch die Ultrahochfeld-Bildgebung bei 7T ermöglicht. Hier sollte auch für zukünftige Studien evaluiert werden, welche Vorteile das stärkere Magnetfeld durch sein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) für neurowissenschaftliche Studien bietet und mit welchen Nachteilen kalkuliert werden muss. Das etwa 2,3-fach höhere SNR kann in eine bessere räumliche Auflösung, kürzere Repetitionszeiten (TR) oder einen besseren Kontrast investiert werden (Speck & Tempelmann 2010). Bereits 2001 konnte gezeigt werden, dass die funktionelle

Magnetresonanztomografie bei 7 Tesla zuverlässig durchgeführt werden kann und sowohl die Sensitivität als auch die räumliche Spezifität der BOLD-Antwort erhöht sind (Yacoub et al. 2001). Allerdings wird die spezifische Absorptionsrate (SAR), d.h. die im Körper absorbierte Energiemenge, deutlich früher erreicht und die Artefakte sind teilweise stärker ausgeprägt, z.B. durch erhöhte magnetische Suszeptibilität, chemische Verschiebung und B1-Signalinhomogenitäten (Quick 2010). Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurden im Verlauf der Studie weniger Versuchspersonen bei 7T gemessen als ursprünglich geplant, da die Daten trotz erhöhter Sensitivität für die Detektion neuronaler Aktivität aufgrund starker Signalauslösungen und geometrischer Verzerrungen für die Auswertung weniger geeignet erschienen.

Eine Übersicht, welche Daten an welchem Kernspintomografen und mit welcher Kopfspule gemessen wurden, ist in Tabelle 2.1 dargestellt. Durch den Einsatz dieser verschiedenen Geräte war es möglich, die Bandbreite und Qualität der gewonnenen Daten zu erhöhen und die Ergebnisse auf hohem Niveau zu konsolidieren.

	COMPET		FACES1	FACES2		IAPS/EMO
MRT	3T TRIO	7T	3T TRIO	3T TRIO	7T	3T PRISMA
Kopfspule	8-Kanal	32-Kanal	8-Kanal	8-Kanal	32-Kanal	64-Kanal

Tabelle 2.1: Übersicht über die technischen Spezifikationen.

2.2 Echtzeit-Export der Bilddaten

Um die gemessenen Hirnbilddaten in Echtzeit auswerten und die gewonnenen Informationen weiterverarbeiten zu können, müssen die Bilddaten zunächst vom MRT exportiert und auf den Statistik-PC übertragen werden. Dies ist primär herstellerspezifisch und am Beispiel der hier verwendeten Geräte (Siemens) auch eine Frage der darauf laufenden Softwarearchitektur *syngo* MR. Zu Beginn dieser Arbeit handelte es sich um ein Siemens MAGNETOM 3T Trio mit der Version VA25A und ein Siemens MAGNETOM 7T mit der Version VB12H. Im Laufe der Arbeiten wurde dieser durch ein Siemens MAGNETOM 3T Prisma mit der Softwareversion VD13D ersetzt. Ab der Version B hat der Hersteller eine eigene Unterstützung für den Online-Export in seine Benutzeroberfläche integriert, wobei das medizinische Standardformat DICOM verwendet wird. Da dies zu Beginn der Arbeit nicht der Fall war, musste ein eigenes Bildrekonstruktionsprogramm erstellt werden, welches die Bilddaten im ANALYZE 7.5 Format direkt nach der Rekonstruktion aus dem k-Raum auf ein vorher spezifiziertes Netzlaufwerk exportiert. Dieses in den Neurowissenschaften gebräuchliche Format besteht aus voxelbasierten Volumina, die durch zwei Dateien repräsentiert werden: eine IMG-Datei mit den eigentlichen Daten und eine HDR-Datei mit spezifischen Datendetails.

Für die Echtzeitanalyse von Hirnbilddaten kamen in dieser Arbeit sowohl der *rtExplorer*, eine selbst entwickelte Softwarelösung in *MATLAB*, als auch der *Turbo-BrainVoyager*, eine proprietäre kommerzielle

Software, zum Einsatz. Beide Anwendungen sind in der Lage, sowohl das DICOM- als auch das ANALYZE-Format zu verarbeiten. Werden Geräte anderer Hersteller verwendet, muss der *rtExplorer* ggf. an das jeweilige spezifische Datenformat angepasst werden.

Die Repetitionszeit (TR) wurde für die hier durchgeführten Experimente einheitlich auf 2 Sekunden festgelegt. Innerhalb dieser Zeit muss gewährleistet sein, dass nach der Rekonstruktion der Bilddaten die Datenübertragung erfolgt und die Analyse auf den entsprechend verfügbaren Datensätzen durchgeführt werden kann, bevor die nächste Bildaufnahme erfolgt. Der Terminus "Echtzeit" wird in diesem Kontext nicht im Sinne von Kunkel-Razum et al. als „Gleichzeitigkeit mit der Realität“ definiert, sondern vielmehr als das spezifische Geschehen innerhalb des durch die TR vorgegebenen Zeitrahmens.

Die Zeit, die ein Datenvolumen von der Messung bis zur Verarbeitung durch die Auswertesoftware benötigt, setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: der Rekonstruktionszeit und der Übertragungszeit. Eine übliche Auflösung eines Volumens beträgt 64 x 64 Pixel pro Schicht und es werden jeweils 32 Schichten gemessen. Bei einer Farbtiefe von 16 Bit pro Pixel ergibt sich eine Datensatzgröße von 256 kB pro Messzeitpunkt. Dabei sind zusätzliche Bildinformationen, die üblicherweise im Header einer Bilddatei mit abgespeichert werden, noch nicht berücksichtigt. Bei einer durchschnittlichen Übertragungsrate von 100 Mbit/s, wie sie in Datennetzen Standard ist, benötigt ein solcher Datensatz ca. 21 ms für den Transfer. Selbst bei Datensätzen mit Auflösungen von bis zu 192 x 192 x 24 Voxeln beträgt die Transferzeit nur etwa 142 ms. Die zeitliche Limitierung resultiert vor allem aus der rechenintensiven Bildrekonstruktion im Rahmen der parallelen Bildgebung, die vor der Datenübertragung im Rechnersystem des Magnetresonanztomografen durchgeführt wird. Für diese Rekonstruktionsprozesse stehen Verfahren zur Verfügung, die entweder auf dem k-Raum (GRAPPA) oder direkt auf den Bildern (SENSE) basieren (Weishaupt et al. 2014).

2.3 Probanden

Die in dieser Arbeit verwendeten Kohorten bestehen aus gesunden Probanden, die hauptsächlich aus dem studentischen Umfeld rekrutiert wurden. Durch die Beschränkung auf diese Personengruppe sollte die Varianz der erhobenen Daten reduziert und potenzielle Störvariablen aufgrund medizinischer oder gesundheitlicher Besonderheiten ausgeschlossen werden. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt. Alle Studienteilnehmer wurden im Vorfeld über die Durchführung der Studie und mögliche Risiken aufgeklärt, sodass die Studie in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki über die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt wurde. Tabelle 2.2 gibt einen Überblick über die gemessenen Probanden aller durchgeführten Studien, ihre Altersstruktur und ihr Geschlecht. Alle Teilnehmer wurden für ihre Beteiligung finanziell entschädigt.

	COMPET	FACES1	FACES2	IAPS/EMO
Probanden	12	10	9	10
Alter	25,1 ± 3,1	27,3 ± 2,1	28,0 ± 4,9	29,7 ± 11,8
männlich	12	10	3	3
weiblich	0	0	6	7

Tabelle 2.2: Überblick über die Anzahl der Probanden, die an jeder Studie teilgenommen haben, das Durchschnittsalter und die Standardabweichung sowie die Geschlechterverteilung.

In der IAPS/EMO-Studie war vorgesehen, dass jeder dieser zehn Probanden dreimal gemessen werden sollte, um einen möglichen Lerneffekt besser nachweisen zu können. Aufgrund verschiedener Schwierigkeiten konnte dieses Ziel jedoch nur bei drei Probanden erreicht werden. Drei weitere Probanden wurden zweimal und vier nur einmal untersucht.

2.4 Datenakquisition

Das Messprotokoll für jeden Studienteilnehmer umfasste eine hochaufgelöste, dreidimensionale T1-gewichtete Aufnahme mittels MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes) mit isotropen Voxeln von 1 mm Kantenlänge. Diese werden benötigt, um anatomische Referenzbilder zu erhalten, mit deren Hilfe die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung lokalisiert und interpretiert werden können. Für die funktionelle Bildgebung wurde eine Gradienten-Echo-EPI-Sequenz verwendet. Die spezifischen Einstellungen dieser Messungen variierten je nach durchgeführter Studie. Tabelle 2.3 gibt einen Überblick über die für die jeweilige Untersuchung verwendeten Parameter.

	COMPET		FACES1	FACES2		IAPS/EMO
	3T TRIO	7T	3T TRIO	3T TRIO	7T	3T PRISMA
Field-of-View	192 x 192 mm ²		192 ² mm ²	224 ² mm ²	220 ² mm ²	224 ² mm ²
Matrix	64 x 64		64 x 64	112 x 112	110 x 110	112 x 112
Schichtdicke	4,0 mm		3,0 mm	3,0 mm		3,0 mm
Voxelgröße	3x3x4 mm		3x3x3 mm	2x2x3 mm		2x2x3 mm
Schichten	31	20	34	34	39	34
Distanzfaktor	0 %	25 %	0 %	10 %	0 %	10 %
Voxel	126.976	81.920	139.264	426.496	471.900	426.496
TR	2000 ms					
TE	30 ms	22 ms	30 ms	30 ms	22 ms	30 ms
Flipwinkel	90°	80°	77°	90°	90°	90°

Tabelle 2.3: Übersicht über die Messparameter der Gradienten-Echo-EPI für die funktionelle Bildgebung für alle Studien

Die geringere Anzahl von Schichten bei 7 Tesla in der COMPET-Studie war auf Beschränkungen der spezifischen Absorptionsrate (SAR) bei der damals verwendeten ursprünglichen Siemens EPI-Sequenz zurückzuführen. Die Echozeit (TE) wurde aufgrund der kürzeren T2*-Relaxation bei höheren Feldstärken auf 22 ms gesetzt, ansonsten wurden an beiden Geräten möglichst identische Einstellungen verwendet.

2.5 Echtzeit-Auswertung

Ein Meilenstein in der Welt der Neurowissenschaften war zweifellos die Entwicklung von Echtzeit-fMRI-Analysesoftware. Diese innovative Technologie, mit der fMRI-Daten nahezu in Echtzeit verarbeitet und visualisiert werden können, hat nicht nur Forschungsansätze nachhaltig beeinflusst, sondern auch neue Perspektiven in der klinischen Anwendung eröffnet. Die schnelle Datenanalyse ermöglicht nun die dynamische Beobachtung des menschlichen Gehirns unter verschiedenen Bedingungen, was sowohl für therapeutische Interventionen als auch für neurowissenschaftliche Experimente von unschätzbarem Wert ist. Die Weiterentwicklung dieser Technologie könnte neue Möglichkeiten in der Hirnforschung und -therapie eröffnen.

Der aktuelle Stand im Bereich der Echtzeit-fMRI-Analysesoftware ist durch eine Vielzahl von akademischen Eigenentwicklungen geprägt (Hellrung et al. 2015; Basilio et al. 2015; Koush et al. 2017; Heunis et al. 2018; MacInnes et al. 2020; Kumar et al. 2021; Wallace et al. 2022). Viele Forschungsgruppen haben die Notwendigkeit erkannt, spezifische Anforderungen und Spezialanwendungen durch individuell angepasste Lösungen zu adressieren. Diese spezialisierten Programme sind in der Regel auf die Beantwortung bestimmter Forschungsfragen oder die Bewältigung spezifischer technischer Herausforderungen ausgerichtet und zeichnen sich durch ihre Flexibilität und Anpassbarkeit an spezifische Projekte oder Anforderungen aus. Mit dem *rtExplorer* wurde an unserem Institut ebenfalls ein eigenes Werkzeug für die Echtzeit-fMRI-Analyse als *MATLAB*-Toolbox entwickelt (Hollmann et al. 2011).

Bis heute gibt es nur eine einzige proprietäre Softwarelösung auf dem Markt, den *Turbo-BrainVoyager (TBV)* der Firma Brain Innovation (Weiskopf et al. 2003). Der *TBV* hat sich als zuverlässiges und umfassendes Werkzeug etabliert, das von vielen Arbeitsgruppen wegen seiner Konsistenz, Benutzerfreundlichkeit und Funktionsvielfalt eingesetzt wird.

In den Untersuchungen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, kamen sowohl der *rtExplorer* als auch das *TBV* zum Einsatz. Aufgrund ihrer zentralen Rolle und um ein umfassendes Verständnis der verwendeten Methodik zu gewährleisten, werden die beiden Softwarelösungen im folgenden Abschnitt hinsichtlich ihrer Funktionalitäten, Anwendbarkeit und Besonderheiten detailliert beschrieben.

2.5.1 rtExplorer

Die auf *MATLAB* beruhende Anwendung *rtExplorer* sowie die XML-basierte *Experiment Description Language* (EDL) wurden im Rahmen einer Diplomarbeit (Hollmann 2006) und einer Dissertation (Hollmann 2009) am Institut entwickelt und implementiert. Der als *MATLAB*-Toolbox konzipierte *rtExplorer* zeichnet sich durch seine hohe Adaptierbarkeit an die individuellen Anforderungen und Spezifikationen verschiedener Projekte aus.

MATLAB von MathWorks zeichnet sich durch eine Vielzahl von Toolboxen und eine effiziente Datenverarbeitung aus und ist ideal für die Analyse komplexer Datensätze, insbesondere in Bereichen wie Signalverarbeitung und maschinelles Lernen. Die interpretierte Laufzeitumgebung ermöglicht sofortige Codeänderungen und unterstützt einen iterativen Entwicklungsprozess ohne Kompilierungsverzögerungen, was besonders in innovationsorientierten Forschungsbereichen von Vorteil ist.

Der *rtExplorer* wurde im Rahmen dieser Arbeit um zwei Module erweitert, um ein echtzeitfähiges multisite Softwarepaket für die funktionelle Magnetresonanztomografie zu erstellen:

- ein Kommunikationsmodul zum Austausch zwischen allen Experimentteilnehmern
- ein Stimulationsmodul für die synchronisierte Präsentation des experimentellen Settings

Besonderer Wert wurde auf eine möglichst flexible Implementierung gelegt, um den Einsatz an potenziell sehr heterogenen Standorten und für eine Vielzahl neurowissenschaftlicher Fragestellungen zu gewährleisten. Darüber hinaus mussten die Bilddaten kalibriert werden, um eine Vergleichbarkeit der Aktivierungslokalisation und -stärke auch bei unterschiedlichen Magnetfeldstärken zu ermöglichen.

Um die Eingabe der verschiedenen Messparameter an allen beteiligten Modulen konsistent und reproduzierbar zu gestalten, wurde das Konzept der *Experiment Description Language* (EDL) verwendet (Hollmann 2009). Dabei werden alle relevanten Parameter der Echtzeitmessung, der Stimuluspräsentation, der Vorverarbeitung und der statistischen Datenanalyse in einem zentralen XML-basierten Format gespeichert. Auf diese Weise wird ein automatisiertes Management für den gesamten Ablauf eines neurowissenschaftlichen Experiments gewährleistet.

Um die bidirektionale Kommunikation mit allen teilnehmenden MRT-Umgebungen zu realisieren, wurde das EDL-Konzept um ein **Output**- und ein **Receive**-Modul erweitert (siehe Abbildung 2.2). Ziel war es, standardisierte Ein- und Ausgabeparameter einzuführen, die eine parallele Messung an verschiedenen Standorten ermöglichen. Zunächst wurde ein Netzlaufwerk als zentraler Punkt verwendet, um den Datenaustausch zwischen den einzelnen Teilnehmern zu gewährleisten.

Die erforderlichen Parameter wurden als Variablen gespeichert. Die Zeitvorgaben werden blockweise im EDL-Format definiert. Je nach Anwendung gibt es unterschiedliche Anforderungen, zu welchem Moment

innerhalb eines Blocks eine Datenübertragung sinnvoll ist. Um diese Möglichkeit dem Endanwender zu überlassen, wird dieser Zeitpunkt in der Variablen *cwOutputScan* definiert. Welche Parameter übergeben werden sollen, wird in *outputParams* festgelegt. Zur Überprüfung der Zeitsynchronisation kann über die Variable *writeTimestamp* ein lokaler Zeitstempel aktiviert werden.

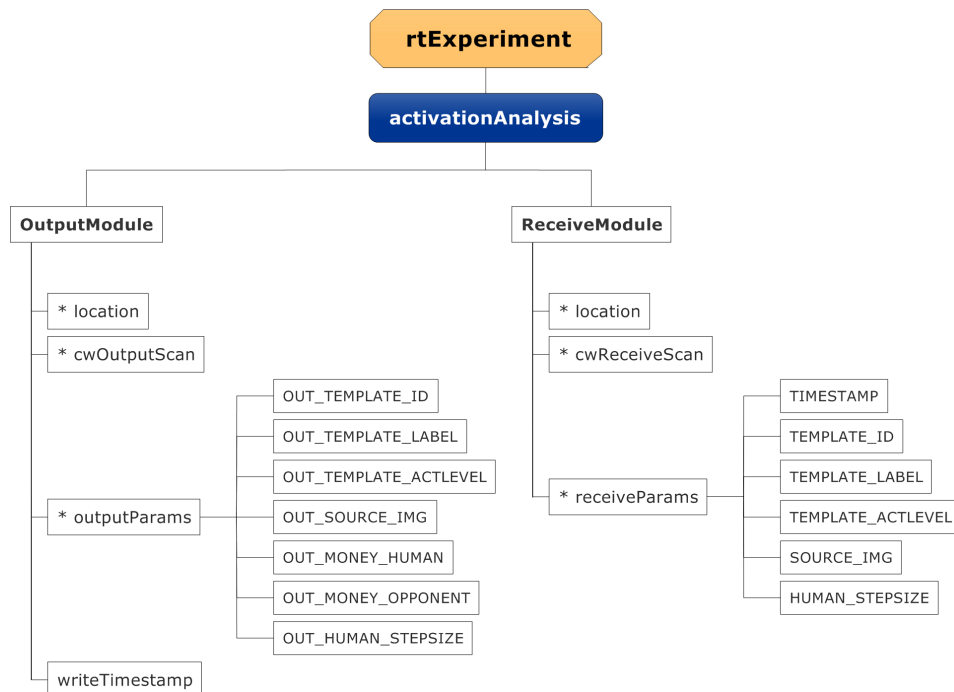


Abbildung 2.2: Die MATLAB-basierte Anwendung *rtExplorer* und die Experiment Description Language (EDL) (Hollmann 2009) wurden für die parallele Messung an verschiedenen Standorten um die Module *OutputModule* und *ReceiveModule* erweitert, um die bidirektionale Kommunikation der Software mit allen beteiligten Umgebungen zu gewährleisten.

Nachfolgend ist eine beispielhafte EDL-Definition des *OutputModuls* dargestellt:

```
<?XML VERSION="1.0" ENCODING="UTF-8"?>
<RTEXPERIMENT EDLVERSION="1.2">
...
<ACTIVATIONANALYSIS>
...
<OUTPUTMODULE TYPE="FILE" WRIETIMESTAMP="ON">
  <LOCATION>\\192.168.0.1\OUT_3T.TXT</LOCATION>
  <CWOUTPUTSCAN>10</CWOUTPUTSCAN>
  <OUTPUTPARAMS
    OUT_TEMPLATE_ID="OFF"
    OUT_TEMPLATE_LABEL="ON"
    OUT_TEMPLATE_ACTLEVEL="ON"
    OUT_SOURCE_IMG="ON"
    OUT_MONEY_HUMAN="ON"
    OUT_MONEY_OPPONENT="ON"
    OUT_HUMAN_STEPSIZE="ON"></OUTPUTPARAMS>
</OUTPUTMODULE>
...
</ACTIVATIONANALYSIS>
...
</RTEXPERIMENT>
```

Um den Datenaustausch zwischen allen Teilnehmern zu gewährleisten, werden alle relevanten Informationen in eine zentrale Protokolldatei geschrieben, die auf einem für alle zugänglichen Netzlaufwerk gespeichert wird. Da sich der MRT in einem gesondert gesicherten Bereich innerhalb einer medizinischen

Umgebung befindet, die höchste Anforderungen an die Datensicherheit stellt, musste sichergestellt werden, dass alle Beteiligten über die entsprechenden Zugriffsrechte und Freigaben für eventuell vorhandene Firewalls verfügen. Da der 7T zum damaligen Zeitpunkt dem Leibnitz-Institut für Neurobiologie und der 3T der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität zugeordnet waren und somit unterschiedlichen Netzwerken angehörten, mussten für die lokale Implementierung zwei Rechenzentren eingebunden werden.

Passend zur Auswertesoftware *rtExplorer* wurde das Stimulationsprogramm *rtPresent* angepasst (Hollmann 2006, 2009). Dieses wird ebenfalls über EDL und EDL-Regeln in der Unterstruktur *experiment-Data* konfiguriert (siehe Abbildung 2.3).

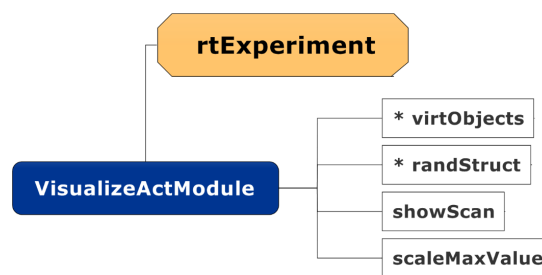


Abbildung 2.3: Das *VisualizeActModul* wurde für die Generierung der probandenspezifischen Stimulation aller Aktivierungswerte hinzugefügt.

Dies schließt die allgemeine Struktur des Paradigmas ein. Die Anpassungen wurden spezifisch für die im folgenden Abschnitt beschriebene Pilotstudie erarbeitet. Um jedoch eine möglichst große Bandbreite unterschiedlicher Fragestellungen zu ermöglichen, wurde eine individuell skalierbare Teilnehmerzahl und eine offene Gestaltungsmöglichkeit der Stimulationsart gewählt. Somit kann diese Studie als Vorlage für zukünftige Forschungsvorhaben verwendet werden.

Die *virtObjects* repräsentieren die einzelnen Teilnehmer der multi-site-Studie. Mit *randStruct* kann eine pseudorandomisierte Versuchsanordnung erzeugt werden. An welcher Stelle innerhalb des aktuellen Blocks eine Ausgabe erfolgen soll, wird durch *showScan* definiert. Zu Übungszwecken kann mit *singleRunOnly* der Proband zunächst ohne soziale Interaktion mit dem Paradigma vertraut gemacht werden. Außerdem können hier experimentspezifische Einschränkungen definiert werden:

```

<VISUALIZEACTMODULE>
  <RATRACE SHOWSCAN="14"
    SHOWMONEY="ON"
    ACTLEVEL="OFF"
    MAXMONEY="120"
    SCALEMAXVALUE="0.6"
    SINGLERUNONLY="OFF"
    COOPTHRESH="0.6">
    <VIRTOBJECTS>
      <VIRTOBJECT NR="1">HUMAN</VIRTOBJECT>
      <VIRTOBJECT NR="2">EXTERNAL</VIRTOBJECT>
    </VIRTOBJECTS>
    <RANDSTRUCT>RANDSTRUCT.MAT</RANDSTRUCT>
  </RATRACE>
</VISUALIZEACTMODULE>
  
```

2.5.2 Turbo-BrainVoyager

Es zeigte sich, dass C++ im Kontext von rt-fMRI deutliche Vorteile gegenüber *MATLAB* aufweist. Durch seine Kompilierbarkeit wird eine höhere Ausführungsgeschwindigkeit erzielt. Dies ist vor allem für zeitkritische Echtzeit-Anwendungen in rt-fMRI-Experimenten von Vorteil. Umfangreiche Datensätze, wie sie für die Hirnbildgebung typisch sind, profitieren zudem von der effizienten Speicherzuweisung und Hardwaresteuerung in C++. Darüber hinaus steht eine umfangreiche Sammlung von Standard- und Third-Party-Bibliotheken zur Verfügung, die speziell für das Scientific Computing entwickelt wurden. Durch die Plattformunabhängigkeit wird zudem der Austausch zwischen verschiedenen Forschungseinrichtungen erleichtert.

Als speziell für rt-fMRI-Experimente optimierte Software hat sich der *Turbo-BrainVoyager (TBV)* des kommerziellen Anbieters Brain Innovation etabliert (Weiskopf et al. 2003). Im Vergleich zur Entwicklung eigener Softwarelösungen bietet der *TBV* kontinuierliche Anpassungen an aktuelle Forschungsstandards. Dies stellt sicher, dass die verwendeten Algorithmen stets den aktuellen wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen und erhöht somit die Qualität, Effizienz und Relevanz der resultierenden Daten, was wiederum zu verlässlicheren, reproduzierbareren und aussagekräftigeren Forschungsergebnissen führt.

Gegenüber der Eigenentwicklung *rtExplorer* bietet der *TBV* eine Reihe von Vorteilen: eine intuitive grafische Benutzeroberfläche, die u.a. Bilddaten und statistische Ergebnisse in einer Vielzahl von Ansichten darstellt. Während der Verarbeitung in Echtzeit ist es möglich, die eingehenden Daten zu untersuchen. Dazu können Regionen von Interesse (ROIs) ausgewählt und deren Zeitverläufe sowie das gemittelte BOLD-Signal angezeigt werden. Der *TBV* führt die wichtigsten Vorverarbeitungsschritte in Echtzeit durch: a) eine Echtzeit-3D-Bewegungskorrektur zur Minimierung unerwünschter Artefakte aufgrund von Bewegungen des Probanden, b) eine räumliche Gauß-Glättung zur Rauschreduktion und c) eine Driftkorrektur zur Kompensation systematischer Trends in den Daten. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, individuelle Daten in Echtzeit in den standardisierten MNI-Raum zu transformieren, was die Durchführung interindividueller Studien und Vergleiche ermöglicht. Darüber hinaus erleichtert diese Funktion den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen, indem eine einheitliche Referenzbasis für die Lokalisierung und Analyse von Gehirnstrukturen und -aktivitäten geschaffen wird.

Ein zentraler Vorteil des *TBV* ist die Möglichkeit, eigene Plug-ins zu entwickeln und in die Anwendung zu integrieren. Diese Flexibilität ermöglicht es, Funktionen zu implementieren, die auf die spezifischen Anforderungen einzelner Experimente zugeschnitten sind, einschließlich maßgeschneiderter Berechnungs- und Visualisierungsoptionen. Im Rahmen der beiden Neurofeedbackstudien mit Gesichtern wurden zwei spezifische Plug-ins entwickelt: eines für den funktionellen Lokalisator, das andere für die Durchführung der Hauptmessung.

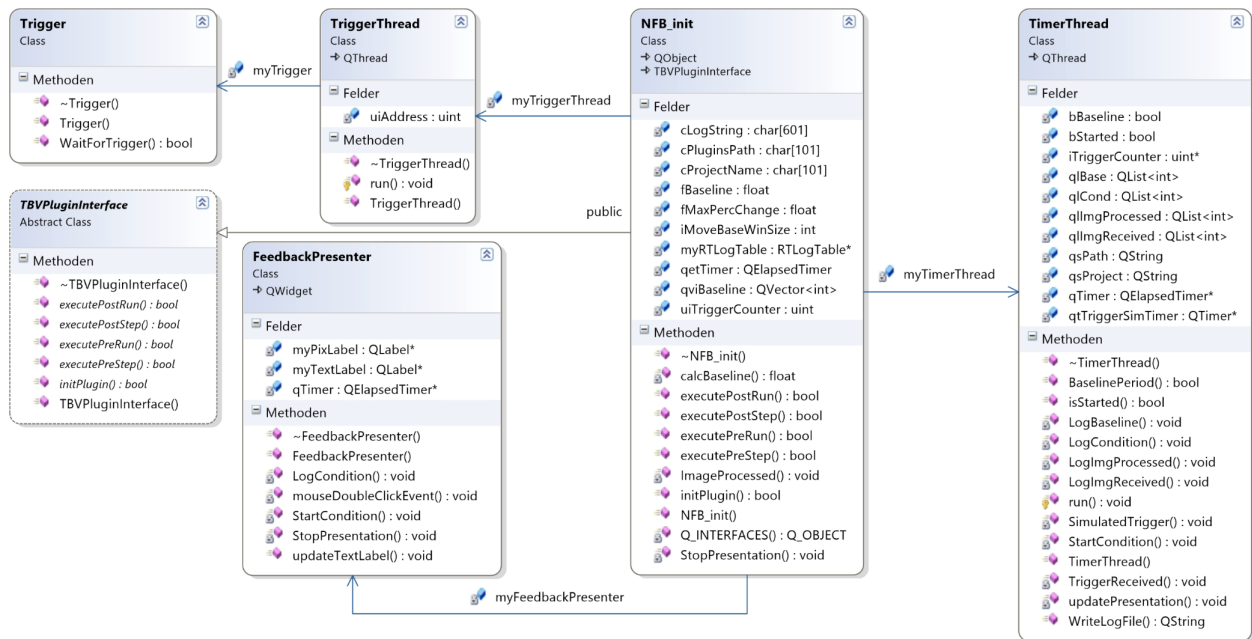


Abbildung 2.4: UML-Klassendiagramm des TBV-Plug-ins für den funktionellen Lokalisator: Das Diagramm zeigt vier Hauptklassen **Trigger**, **TriggerThread**, **FeedbackPresenter** und **TimerThread**. Jede Klasse hat spezifische Attribute und Methoden, die für ihre Funktion essenziell sind. Beispielsweise verwaltet **TriggerThread** Trigger-Ereignisse über einen **QThread**, während **FeedbackPresenter** die Präsentation der Stimulation über ein Widget steuert. **NFB_init** fungiert als Initialisierungs- und Kontrollklasse, die sowohl Präsentationsmechanismen als auch zeitliche Abläufe koordiniert. Die Beziehungen und Abhängigkeiten zwischen den Klassen werden durch Verbindungslinien dargestellt.

Die Programmierung aller Plug-ins erfolgte in C++ unter Verwendung der Programmbibliothek Qt 4.8.6. Diese wurde vor allem wegen seiner Fähigkeit zum effizienten Multithreading, also der parallelen Verarbeitung von Prozessen zur schnellen und gleichzeitigen Datenverarbeitung, ausgewählt. Qt bietet außerdem eine Plattformunabhängigkeit, die es ermöglicht, Anwendungen ohne großen Aufwand auf verschiedenen Betriebssystemen wie Windows, macOS und Linux laufen zu lassen. Eine große Auswahl an mitgelieferten GUI-Widgets erleichtert die Entwicklung benutzerfreundlicher und intuitiver Benutzeroberflächen mit vielfältigen Visualisierungs- und Interaktionsmöglichkeiten. Darüber hinaus ermöglichen die leistungsfähigen Grafikbibliotheken von Qt die Erstellung komplexer grafischer Darstellungen und Visualisierungen. Modulare Klassenbibliotheken erlauben die effiziente Einbindung nur der wirklich benötigten Module und ermöglichen so die Erstellung schlanker und leistungsfähiger Plug-ins. Und der Signal- und Slot-Mechanismus bietet ein hohes Maß an Flexibilität und Entkoppelbarkeit von Modulen, was insbesondere bei der Entwicklung von Plug-ins, die auf bestimmte Ereignisse reagieren sollen, sehr wertvoll ist.


Ein wichtiges Element dieser Architektur ist die Klasse **TBVPluginInterface**, von der jedes Plug-in seine Definition ableiten muss. Dadurch wird sichergestellt, dass alle Plug-ins über einen standardisierten Satz von Funktionen und Schnittstellen verfügen, was überhaupt erst eine konsistente Integration und Interaktion mit dem *Turbo-BrainVoyager* ermöglicht.

Innerhalb des Schemas stellt die Klasse **NFB_init** die zentrale Steuereinheit dar (siehe Abbildung 2.4) und fungiert als Hauptklasse, die als Schnittstelle zu den anderen Modulen dient. Verschiedene Attribute

wie `cLogString` oder `gBase` werden verwendet, um verschiedene Parameter oder Zustände zu speichern. Zusätzlich wurden Methoden wie `executePostRun` und `ImageProcessed` integriert, um spezifische Aktionen in Abhängigkeit von bestimmten Bedingungen auszulösen.

Die Synchronisierung der Visualisierung mit der tatsächlichen Messung des Probanden stellte eine zentrale Herausforderung dar. Um dieses Problem zu lösen, wurde die Klasse **TriggerThread** entwickelt. Die Hauptaufgabe dieses Threads war es, auf den Trigger vom Steuerrechner des MRT zu warten. Nach Erhalt dieses Triggers startet und synchronisiert er die Stimulation des Probanden während des gesamten Experiments. Die Notwendigkeit, den Ablauf lückenlos zu überwachen und sicherzustellen, dass alle Prozesse wie vorgesehen funktionieren, führte zur Implementierung des **TimerThreads**. Dieser diente in erster Linie dazu, die zeitlichen Abläufe zu dokumentieren und mögliche Inkonsistenzen oder Verzögerungen zu identifizieren. Insbesondere wurden die Übertragungszeiten vom Bildrekonstruktionsrechner, die Zeitintervalle für die Vorverarbeitung der funktionalen Bilddaten und die statistische Auswertung mittels *TBV* erfasst.

Die Klasse **FeedbackPresenter** ist für die Präsentation der Stimulation an die Testpersonen zuständig. Sie implementiert verschiedene Methoden, darunter `StartCondition` und `StopPresentation`, die die jeweilige Phase der Präsentation steuern. Die Anbindung an die graphische Oberfläche erfolgt über Attribute wie `myPixLabel` und `myTextLabel`, beides Instanzen der Qt-Klasse **QLabel**.

Eine Auswahl des programmierten Quellcodes ist im Anhang abgebildet, für eine vollständige Ansicht wird auf das GitHub-Repository (github.com/baeckesebastian/NFB_init) verwiesen  DOI [10.5281/zenodo.10356620](https://doi.org/10.5281/zenodo.10356620).

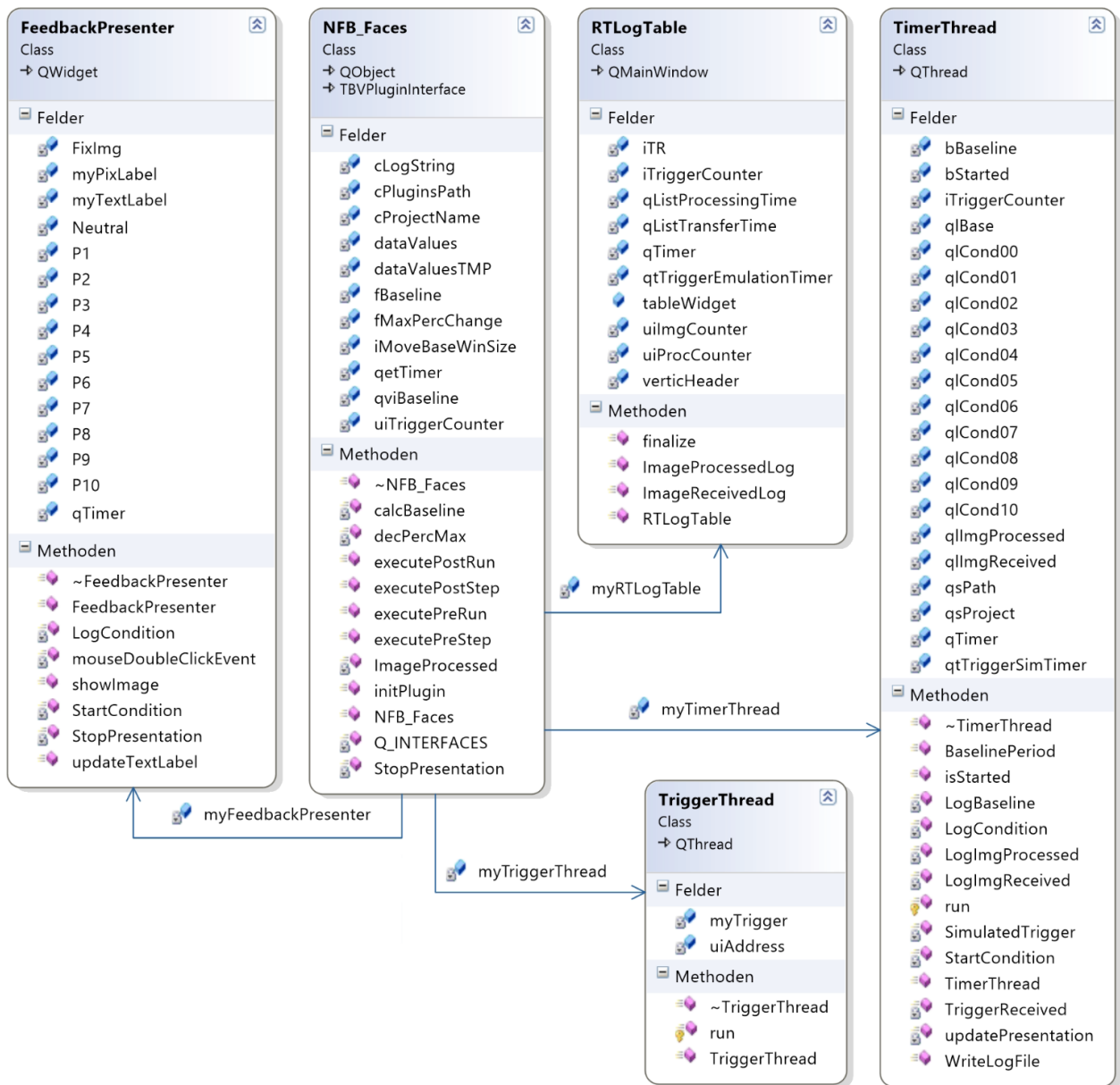


Abbildung 2.5: UML-Klassendiagramm des TBV-Plug-ins für die Hauptmessung der FACES1-Studie: Es zeigt die vier Hauptklassen und ihre Interaktionen: **NFB_Faces**, die Hauptklasse des Systems, implementiert das **TBVPluginInterface** und steuert Kernfunktionen des Neurofeedbacks mit Methoden wie *calcBaseline* und Attributen wie *cLogString*; **FeedbackPresenter**, abgeleitet von **QWidget**, verantwortlich für die visuelle Rückmeldung an den Probanden mit Methoden wie *showImage*; **RTLogTable**, abgeleitet von **QMainWindow**, bietet eine Struktur zur Protokollierung von Verarbeitungszeiten und relevanten Echtzeitdaten; **TimerThread**, ein von **QThread** abgeleiteter Thread, stellt das Timing und die Synchronisation von Prozessen sicher. Die Pfeile zeigen die Interaktionen und Abhängigkeiten zwischen den Klassen.

Das Plug-in für die Hauptmessung (siehe Abbildung 2.5) verwendet die gleichen Thread-Funktionalitäten für Trigger und Zeitsteuerung wie das Lokalisator-Plug-in. Die Initialwerte für die Fenstergröße des sogenannten Sliding-Windows und die maximale prozentuale Signaländerung werden beim Start des Plug-ins abgefragt. Eine nachträgliche Änderung zur Laufzeit ist jederzeit möglich. Außerdem wird die in der Initialmessung bestimmte ROI geladen. Anhand der im Stimulationsprotokoll festgelegten Zeitpunkte für die Ruhe- und Feedbackdurchgänge und der festgelegten Fenstergröße werden in der Hauptklasse die aktu-

ellen Werte für die Baseline und die prozentuale Signaländerung ermittelt. In Abhängigkeit von der definierten maximalen Amplitude wird dem Probanden in der **FeedbackPresenter**-Klasse das entsprechende Gesichtsbild präsentiert.

Die Methode **calcBaseline** berechnet den Mittelwert eines Signals in der ROI über die initial bestimmte Anzahl von Zeitpunkten. Dabei wird jeder Punkt in der Region durchlaufen, der Signalwert für die letzten festgelegten Zeitpunkte ermittelt und diese Werte aufsummiert. Am Ende wird der summierte Gesamtwert durch die Gesamtzahl der betrachteten Zeitpunkte und Punkte in der Region geteilt, um den Mittelwert zu erhalten. Dieser wird dann zurückgegeben.

Der vollständige Quellcode der hier entwickelten Methoden und Funktionen ist im GitHub-Repository (github.com/baekesebastian/NFB_Faces) verfügbar [DOI 10.5281/zenodo.10370714](https://doi.org/10.5281/zenodo.10370714).

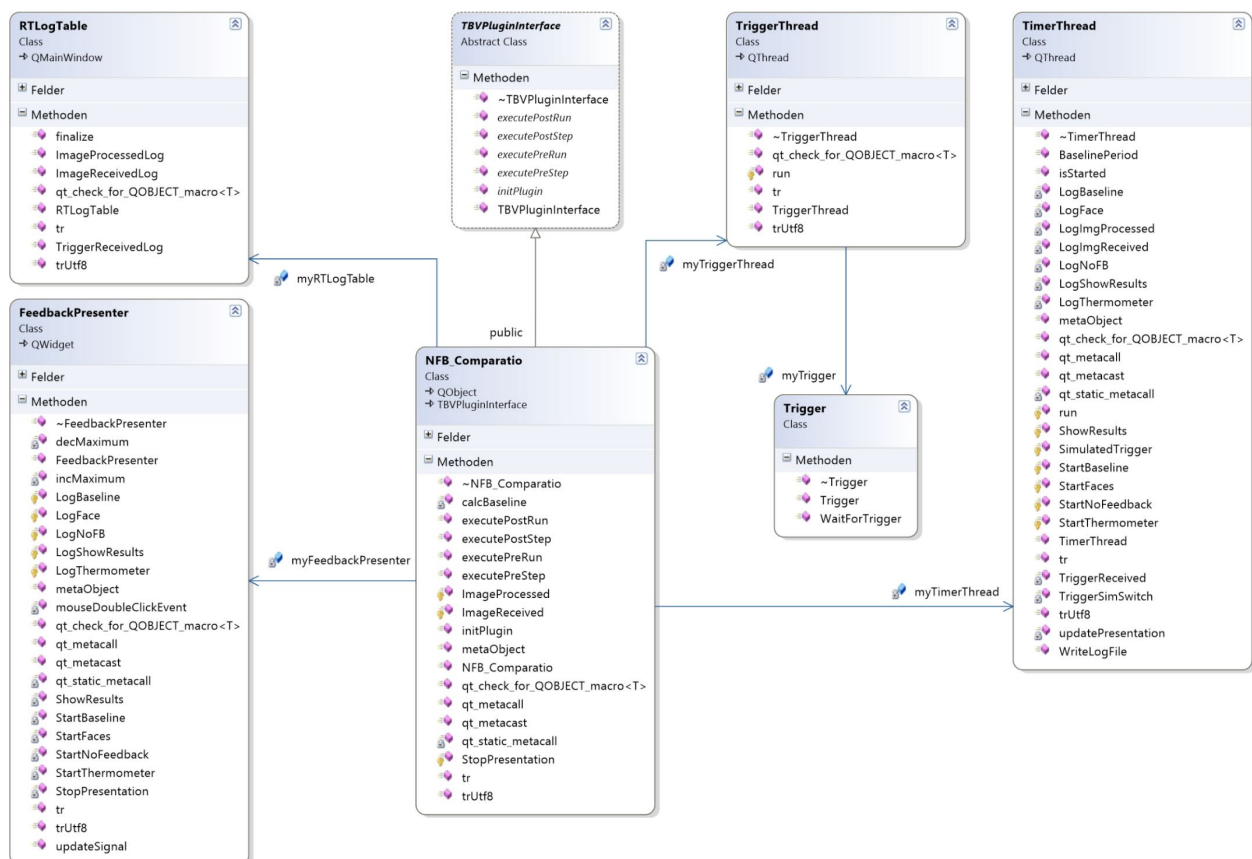



Abbildung 2.6: UML-Klassendiagramm für das Plug-in der Hauptmessung der FACES2-Studie in der Turbo-BrainVoyager-Software. Das Diagramm illustriert die verschiedenen Klassen und ihre Interaktionen, die für die Echtzeitverarbeitung und Analyse von funktionellen MRT-Daten eingesetzt werden. Insbesondere werden die Rollen und Beziehungen der Klassen für **TriggerThreads**, **TimerThreads** und **FeedbackPresenter** hervorgehoben. Die gerichteten Pfeile repräsentieren Interaktionen und Abhängigkeiten zwischen den dargestellten Klassen.

Für die zweite NFB-Studie FACES2 war es notwendig, das Plug-in für die Hauptmessung zu modifizieren. Wesentliche Anpassungen wurden an der Klasse **FeedbackPresenter** vorgenommen. Diese Klasse ist

zentral dafür verantwortlich, den Probanden das entsprechende Feedback zu präsentieren. Je nach Situation kann dies ein Gesicht, ein Thermometer oder gar kein Feedback sein. Zusätzlich werden verschiedene Aktivitätsstufen (1 bis 3) angezeigt, die der Proband erreichen muss.

Für das Feedback, das ein Gesicht zeigt, wurden mit *FaceGen* generierte Gesichter in das System importiert (siehe Kapitel 2.6.2). Für die Darstellung des Thermometer-Feedbacks wurde das **Graphics View Framework** von Qt verwendet. Dieses Framework eignet sich besonders gut für solche Anwendungen, da es 2D-Vektorgrafiken effizient in Echtzeit darstellen kann. Nach der Präsentation des Feedbacks wird dem Probanden mitgeteilt, ob er das gewünschte Aktivitätsniveau erreicht hat oder nicht. Ein wichtiger Schritt bei dieser Anpassung war die Vereinfachung der Berechnungen, da die Unterscheidung zwischen zehn Aktivitätsstufen auf nur drei reduziert wurde.

Der vollständige Quellcode der hier entwickelten Methoden und Funktionen ist im GitHub-Repository (github.com/baekesebastian/NFB_Comp) verfügbar  [10.5281/zenodo.10370720](https://doi.org/10.5281/zenodo.10370720).

2.6 Stimulationssoftware

2.6.1 Presentation

Die Software *Presentation* von Neurobehavioral Systems (<https://www.neurobs.com>) ist ein wichtiges und weit verbreitetes Programm in der neurowissenschaftlichen Forschung. Sie ermöglicht es Experimentatoren, eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich visueller, akustischer und haptischer Reize, in einer kontrollierten und zeitlich präzisen Abfolge zu präsentieren. Gerade in Spezialgebieten wie der ereigniskorrelierten Potentialforschung ist diese zeitliche Präzision von größter Wichtigkeit.

Die benutzerfreundliche Oberfläche ermöglicht es auch technisch weniger versierten Forschenden, die Software effizient zu nutzen und die Möglichkeit, individuelle Skripte zu erstellen, erlaubt trotzdem ein maßgeschneidertes Versuchsdesign. Diese Flexibilität ermöglicht die Umsetzung komplexer experimenteller Designs, die auf die spezifischen Bedürfnisse und Fragestellungen einer Studie zugeschnitten sind.

In der IAPS/EMO-Studie wurden emotionale Reaktionen auf vorgegebene visuelle Stimuli sowie selbstinduzierte emotionale Zustände der Probanden untersucht. In beiden Fällen waren nur einfache visuelle Anweisungen bzw. Bildreize erforderlich und kein Neurofeedback. *Presentation* bot hier die erforderliche Präzision und Anpassungsfähigkeit, um das gewünschte experimentelle Design schnell und einfach umzusetzen und die gewünschten Stimuli in der vorgegebenen Reihenfolge und Dauer zu präsentieren.

2.6.2 FaceGen

Um die Gesichter für die Stimulation der Probanden für die FACES-Studien zu erzeugen, die verschiedene Gesichtsausdrücke in feingranularen Abstufungen aufzeigten, wurden mehrere Softwarepakete zur 3D-Modellierung evaluiert. Die Wahl fiel auf die Software *FaceGen Artist Pro* der Firma Singular Inversions (<https://www.facegen.com>). Sie ermöglicht die Erstellung von 3D-Gesichtern anhand von Fotos oder berechnet nach verschiedenen Kriterien wie Geschlecht, Alter oder Ethnie. Auch Symmetrie oder Karikatur können als Faktoren variiert werden (siehe Abbildung 2.7). Diese Software wird nach Herstellerangaben von verschiedenen Polizeidienststellen zur Erstellung von 3D-Modellen von Verdächtigen sowie in einigen Computerspielen zur Erstellung von Spielfiguren verwendet. Der Vorteil für den Einsatz in psychologischen oder neurowissenschaftlichen Studien liegt in der Verwendung eines parametrisierten Ansatzes zur Erstellung eines Gesichts. Dabei kann ein einzelner Parameter, z.B. „Fröhlichkeit“, variiert werden, während alle anderen Parameter konstant bleiben.

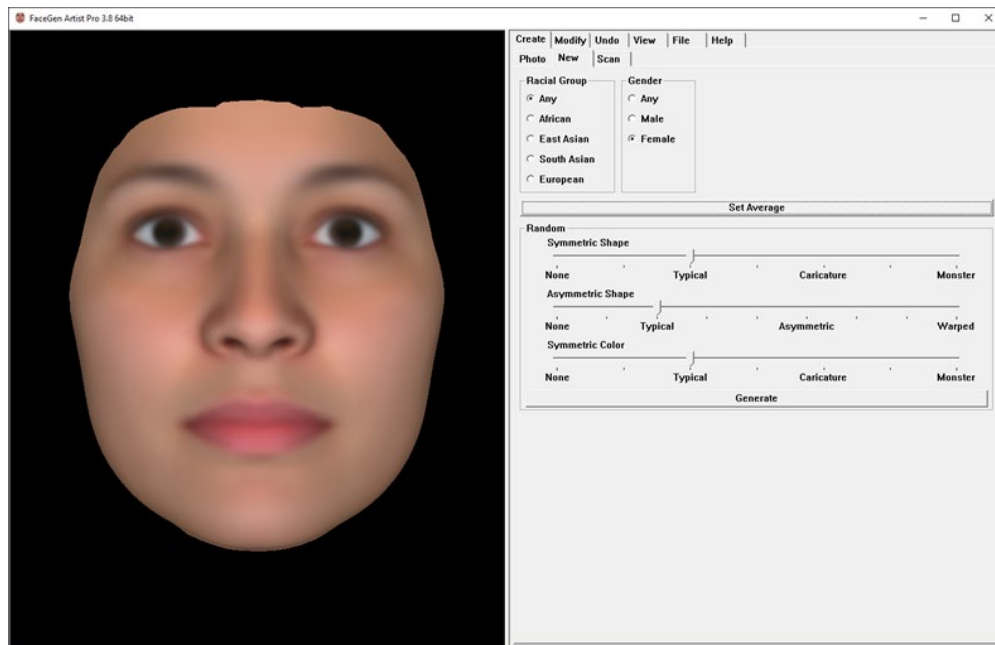


Abbildung 2.7: Der Screenshot zeigt die Benutzeroberfläche der Software FaceGen, die in der Studie zur Erstellung realistischer menschlicher Gesichter verwendet wurde. Auf der linken Seite ist das 3D-Modell eines computergenerierten menschlichen Gesichts und auf der rechten Seite verschiedene einstellbare Parameter.



Abbildung 2.8: Mit der FaceGen-Software erstellte Bildserie, die ein geschlechtsneutrales, durchschnittliches europäisches Gesicht zeigt. Der Parameter "Happy" wurde über die gesamte Sequenz hinweg systematisch erhöht, so dass sich zehn diskrete Abstufungen ergeben, die von einem neutralen Gesicht bis zu einem maximalen Lächeln reichen.

Um Verzerrungseffekte aufgrund von Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit zu vermeiden, wurde mit dieser Software ein geschlechtsneutrales europäisches Durchschnittsgesicht erzeugt. Anschließend wurden auf der Basis des Parameters „Happy“ zehn Bilder in verschiedenen Abstufungen erstellt, die eine Skala von einem neutralen Gesichtsausdruck bis zum maximal im Programm einstellbaren Grad an Fröhlichkeit abdecken (siehe Abbildung 2.8).

2.7 Versuchsablauf

2.7.1 COMPET

Um für jeden Probanden eine individuelle Region of Interest (ROI) zu bestimmen, über die das Neurofeedback in der Hauptmessung gesteuert werden sollte, wurde zunächst ein funktioneller Lokalisator verwendet (INIT in Abbildung 2.9).

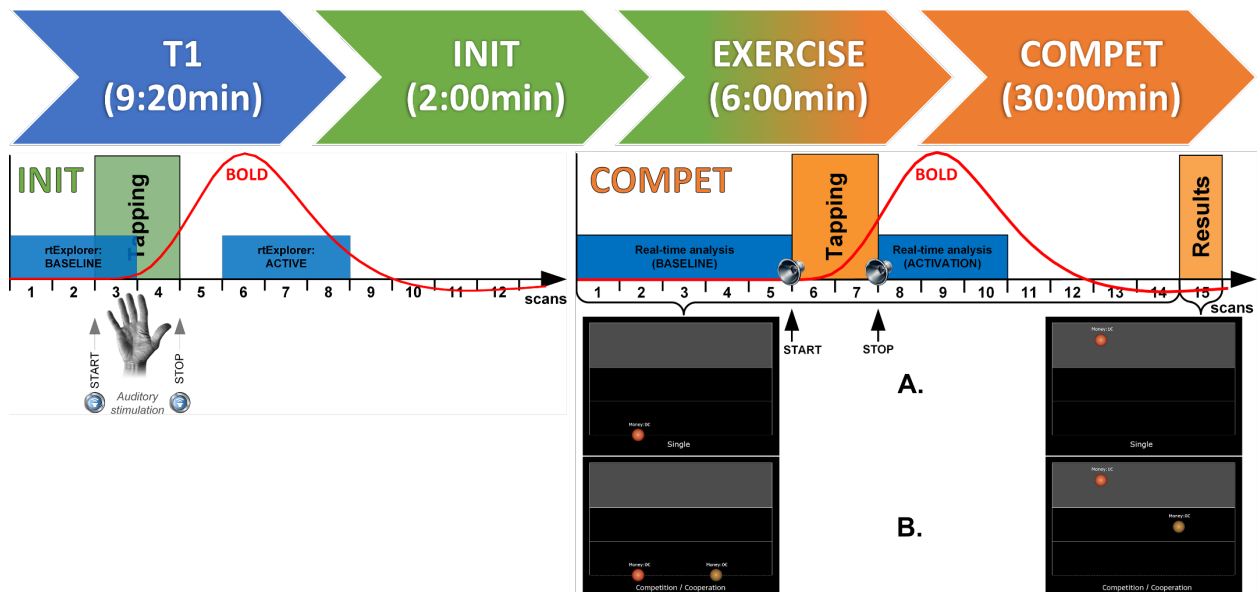


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs in der Compet-Studie. Jede Sitzung begann mit einer hochauflösten anatomischen Aufnahme (T1). Darauf folgten eine funktionelle Lokalisationsmessung (INIT), ein Übungsdurchgang (EXERCISE) und die eigentliche Hauptmessung (COMPET). Während der Initialmessung wurde den Probanden ein Fixationskreuz präsentiert und durch auditive Signale (START und STOP) instruiert, die Finger der linken Hand zu bewegen. Diese 24 Sekunden dauernde Phase wurde insgesamt fünfmal wiederholt. Die Scans 1-3 dienten dem rtExplorer als Referenz (Baseline), 6-8 wurden als aktive Phase interpretiert. Mit der so ermittelten ROI führten die Probanden dann die Hauptmessung zunächst alleine als Übung durch (A). Dabei erhielten sie wiederum auditive Instruktionen und am Ende jedes Blocks wurde ihnen die in ihrer ROI detektierte Signalstärke in Form einer 3D-Kugel visualisiert. Zu Beginn jedes Blocks der Hauptmessung wurde die jeweilige Aufgabe (SINGLE / COMPETITION / COOPERATION) präsentiert. Das zu erreichende Aktivierungsniveau wurde durch ein hellgraues Rechteck markiert. Die linke 3D-Kugel stand immer für die eigene Aktivierung, die andere für die des Gegners. Jede der drei sozialen Bedingungen wurde 20-mal wiederholt, wobei jeweils 10 Wiederholungen im unteren und 10 im oberen Zielbereich stattfanden. Die Gesamtdauer der Untersuchung pro Teilnehmer betrug ca. 48 Minuten.

Während des gesamten Versuchs mussten sich die Versuchsteilnehmer auf ein zentrales Fixationskreuz konzentrieren. Dadurch wird sichergestellt, dass diese während des Experiments auf einen konstanten Punkt auf dem Bildschirm blicken, wodurch zufällige Augenbewegungen, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, vermieden werden. Diese sind insbesondere bei der funktionellen Magnetresonanztomografie

problematisch, da sie Artefakte verursachen können (Plöchl et al. 2012). Die Fixierung des Blicks auf einem Fixierkreuz minimiert diese Bewegungen und reduziert mögliche Störungen.

Die Aufgabe der Teilnehmenden bestand darin, Fingerbewegungen der linken Hand - konkret in Form des so genannten „Fingertappings“ – für 4 Sekunden auszuführen, wenn sie durch auditive Stimulation mit den Anweisungen "START" und "STOP" instruiert wurden. Dieser Block mit einer Gesamtdauer von 24 Sekunden wurde insgesamt fünf Mal wiederholt. Eine bestimmte Strategie wurde von der Versuchsleitung nicht vorgegeben. Das primäre Ziel der Teilnehmenden war es, eine maximale neuronale Aktivierung im sensomotorischen Kortex zu erreichen, wobei hier aber noch kein Feedback gegeben wurde. Die Scans 1-3 dienten dem *rtExplorer* als Referenz (Baseline), 6-8 wurden als aktive Phase interpretiert.

Nach der Bewegungskorrektur durch den Scanner wurden die aufgenommenen Datensätze auf ein Netzlaufwerk des Statistik-PCs übertragen und mit dem *rtExplorer* eingelesen. Die weitere Vorverarbeitung der Daten beschränkte sich auf eine Glättung mit einem 3-mm-Gauß-Filter. Für die anschließende statistische Analyse wurde eine „Growing-Window“-Korrelationsanalyse verwendet. Der Onset-Vektor für die aktive Bedingung wurde mit einer Doppel-Gamma-Funktion gefaltet (Lindquist et al. 2009), um die Korrelation mit den Zeitverläufen in jedem Voxel zu berechnen. Diese Voruntersuchung wurde unabhängig an beiden MRT-Scannern durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Interaktion erforderlich war.

Für den Übungsdurchgang und die Hauptmessung wurden die Ergebnisse der Korrelationsanalyse aus dem funktionellen Lokalisator geladen und dem Experimentator in einer MIP dargestellt. Der Versuchsleiter konnte daraus die geeigneten ROI auswählen und der *rtExplorer* extrahierte für diese einige Kenngrößen aus der Vormessung. Für jeden Block wurde die prozentuale Differenz zwischen der gemittelten BASELINE-Bedingung und der durchschnittlichen AKTIV-Bedingung ermittelt (siehe Abbildung 2.9) und das Maximum davon als Basis für die Bestimmung der individuellen Zielregion für schwaches und starkes Fingertapping verwendet. Dieses individuelle Maximum wurde mit dem experimentell abgeleiteten Faktor 1,7 multipliziert (Hollmann et al. 2008a). 30 % bis 60 % dieses Wertes waren der individuelle untere Zielbereich und 61 % bis 100 % der obere Zielbereich des jeweiligen Probanden. Dieses Verfahren bestimmte für jeden Teilnehmer sein individuelles Maximum und hob damit alle potentiellen Einschränkungen der intra- und interindividuellen Varianz der HRF auf (Menz et al. 2006) und ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit der Probanden auch bei unterschiedlichen Magnetfeldstärken.

Der Übungsdurchgang (EXERCISE) wurde wie bei der Hauptmessung durchgeführt, jedoch noch ohne Interaktion mit der zweiten Versuchsperson. Zu Beginn jedes Blocks wurde die aktuelle Aufgabe ("SINGLE") gemäß Abbildung 2.9 A angezeigt. Gleichzeitig wurde das angestrebte Aktivierungsniveau durch ein hellgraues Rechteck angezeigt. Bei einer geringen Aktivierung wurde das untere Rechteck stärker hervorgehoben, bei einer hohen Aktivierung das obere Rechteck. Dieser Abschnitt, der insgesamt 10 Scans bzw. 20 Sekunden in Anspruch nahm, diente der Bestimmung der aktuellen Baseline. Das Fingertapping wurde

durch auditive Stimulation mit den Befehlen "START" und "STOP" zeitlich gesteuert. Die Aktivierungsintensitäten wurden berechnet und entsprechend nach dem vierzehnten Durchgang durch die 3D-Kugel angezeigt. Der Durchgang wurde als erfolgreich gewertet, wenn der jeweilige Zielbereich erreicht wurde. Dieser Ablauf wurde während der Übung insgesamt zwölfmal wiederholt.

Die Hauptmessung wurde synchron an beiden Geräten durchgeführt, wobei die beiden Versuchsleiter nach telefonischer Absprache die beiden Scanner zur gleichen Zeit starteten. Da die hämodynamische Antwort auf die gemessene neuronale Aktivität auf einer Zeitskala von Sekunden abläuft, ist eine millisekundengenaue Synchronisation bei der gleichzeitigen Messung an zwei Scannern für das Hyperscanning nicht erforderlich, da die zeitlichen Schwankungen der neuronalen Aktivität auf dieser schnellen Zeitskala in den langsameren BOLD-Signalen ohnehin nicht aufgelöst werden können. Zu Beginn jedes Blocks wurde die aktuelle Aufgabe (SINGLE / COMPETITION / COOPERATION) wie in Abbildung 2.9 A/B angezeigt und der zu erreichende Aktivierungsgrad durch ein hellgraues Rechteck markiert.

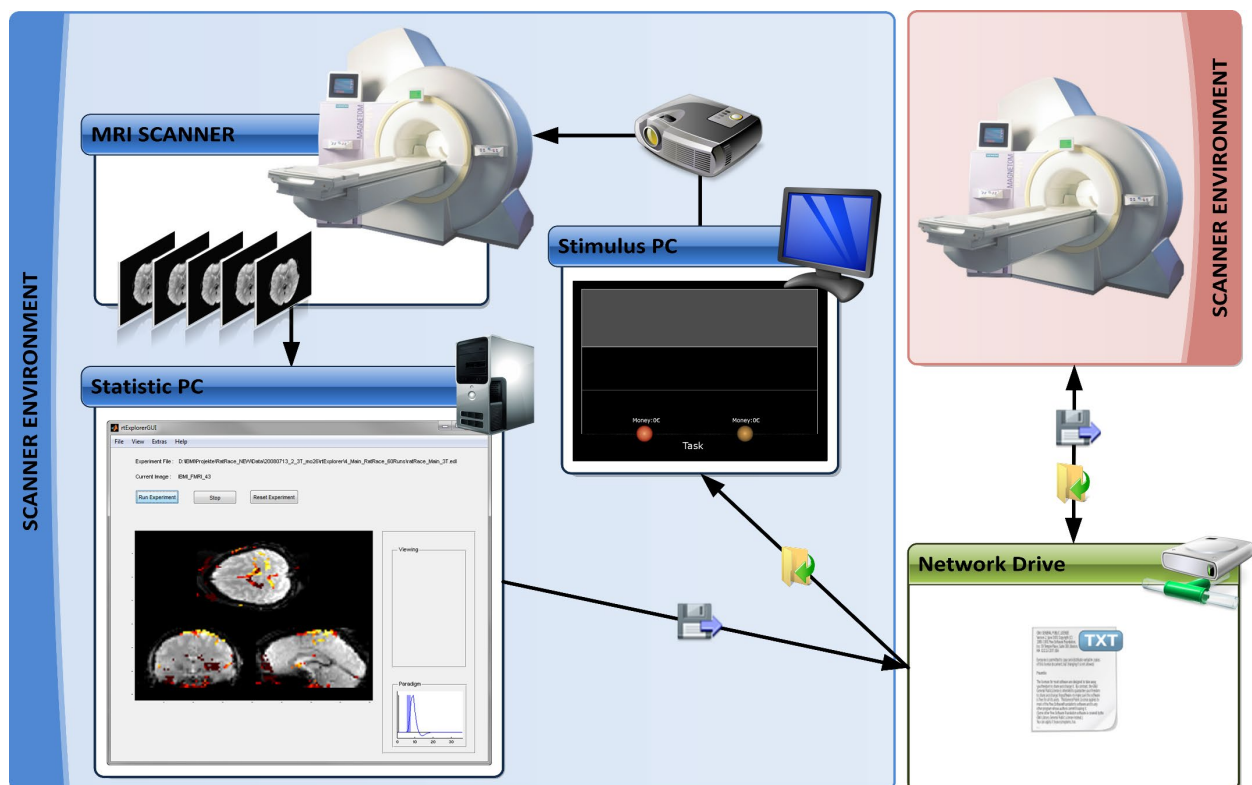


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus für das Hyperscanning mit zwei MRT-Scannern. Die Hirnbildaten werden innerhalb der Repetitionszeit vom jeweiligen MRT auf den lokalen Statistik-PC übertragen, dort vorverarbeitet und statistisch ausgewertet (Hollmann et al. 2008b). Diese Auswertungen werden über ein zentrales Netzlaufwerk zwischen allen beteiligten Standorten ausgetauscht und daraus individuelle Stimuluspräsentationen für jeden Teilnehmer generiert. Diese Konfiguration ist für alle Forschungszentren einheitlich und erlaubt die flexible Einbindung einer variablen Anzahl von MR-Tomografen. Bei räumlicher Trennung der Scanner erfordert die Umsetzung in der Regel die Einrichtung spezieller Netzwerkverbindungen.

Die bewegungskorrigierten Daten wurden auf das Netzlaufwerk des Statistik-Computers transferiert (siehe Abbildung 2.10). Die weitere Vorverarbeitung beschränkte sich auf eine Glättung mit einem 3-mm-Gauß-Kernel. In jedem Block wurden die aktuellen Werte in der ausgewählten ROI für die Zeitpunkte der

BASELINE- und der AKTIV-Bedingung gemittelt (siehe Abbildung 2.9) und die prozentuale Steigerung berechnet. Bezogen auf die zuvor definierte Zielregion wurde so die erreichte Aktivierungsintensität ermittelt. Nach Abschluss des zehnten Scans jedes Blocks wurden die Aktivierungsintensitäten erfasst und in einer Textdatei auf einem Netzlaufwerk gespeichert, auf das die Statistik-PCs beider Studienzentren Zugriff hatten (siehe Abbildung 2.10). Die Ergebnisse wurden erst angezeigt, nachdem das 14. Bild des Blocks vom rtExplorer verarbeitet worden war. Diese Verzögerung wurde eingeführt, um mögliche Synchronisationsprobleme zwischen den beiden Scannern auszugleichen.

Ein Detrending, d.h. das Entfernen linearer oder nichtlinearer Trends aus den Daten, war nicht erforderlich. Der Grund dafür liegt in der Anwendung der „Sliding-Window“-Technik. Bei dieser Methode wird ein Fenster konstanter Länge über die Zeitreihe geschoben und bei jedem Schritt eine Analyse durchgeführt. Dieses Verfahren minimiert oder eliminiert effektiv langfristige Trends in den Messwerten, da sich die Analyse immer auf kurze, überlappende Abschnitte der Daten konzentriert. Daher wurden in diesem Zusammenhang keine gesonderten Detrending-Maßnahmen benötigt.

Im Kontext der sozialen Interaktionsbedingungen (COMPETITION / COOPERATION) wurden den Probanden zwei Spielbälle visuell präsentiert. Die Kugel auf der linken Seite stand immer für die eigene Aktivierung, die Kugel auf der rechten Seite für die Aktivierung des Gegenübers. Während der Solo-Durchgänge (SINGLE) wurde den Versuchspersonen nur ihre eigene Aktivierung angezeigt, während die Aktivierung der anderen Person verborgen blieb. Jede der drei Bedingungen (SINGLE / COMPETITION / COOPERATION) wurde insgesamt 20-mal wiederholt, wobei jeweils 10 Wiederholungen auf den unteren und 10 auf den oberen Aktivierungsbereich abzielten. Um die Wahrscheinlichkeit systematischer Verzerrungen zu minimieren, wurden die Bedingungen in zufälliger Reihenfolge und homogener Verteilung über die gesamte Versuchsdauer angeordnet.

In den kompetitiven Durchgängen stand der Konkurrenzgedanke im Vordergrund. Gewinner war der Akteur, der die höchste Aktivierung in der oberen Zielregion und die geringste Aktivierung in der unteren Zielregion aufwies. In den kooperativen Runden stand die gemeinsame Zielerreichung im Vordergrund. Ein Erfolg war hier nur möglich, wenn beide Probanden gemeinsam den vorgegebenen Zielbereich erreichten. Ein Solo-Durchgang galt als erfolgreich, wenn der vorgegebene Zielbereich der Aktivierung erreicht wurde. Für jede gewonnene Runde erhielten die Teilnehmer einen Euro, der am Ende zusätzlich zum Probandengeld ausgezahlt wurde. Dies stellte einen zusätzlichen monetären Anreiz dar, der die Motivation und das Engagement der Probanden während des Experiments potenziell erhöhte.

2.7.2 FACES1

Im Hauptteil des Experiments wurde den Teilnehmenden ein computergeneriertes Gesicht gezeigt. Ihre Aufgabe bestand darin, das dargestellte Gesicht durch Modulation ihrer neuronalen Aktivität zum Lächeln

zu bringen. Dies wurde erreicht, indem sie die Aktivität in einer individuell bestimmten ROI innerhalb ihres sensomotorischen Kortex maximieren sollten.

Die genaue Lokalisierung dieser ROI wurde mit einem funktionellen Lokalisator durchgeführt (siehe Abbildung 2.11 INIT). Dieser funktionelle Lokalisator umfasste 100 Scans mit 6 Blöcken Fingertapping mit einer Dauer von 5 TR (10s) und einer Baseline von 10 TR (20s). Um den Versuchspersonen die aktive Phase des Experiments zu signalisieren, wurde die Helligkeit des Fixationskreuzes in seiner Intensität variiert. Obwohl die Teilnehmenden im Voraus über mögliche Strategien zur Erzielung der gewünschten neuronalen Aktivität informiert wurden, wurden sie dennoch ermutigt, durch Selbstversuche individuelle Methoden zu entwickeln und anzuwenden, um die optimale neuronale Antwort in ihrer spezifischen ROI zu erzielen.

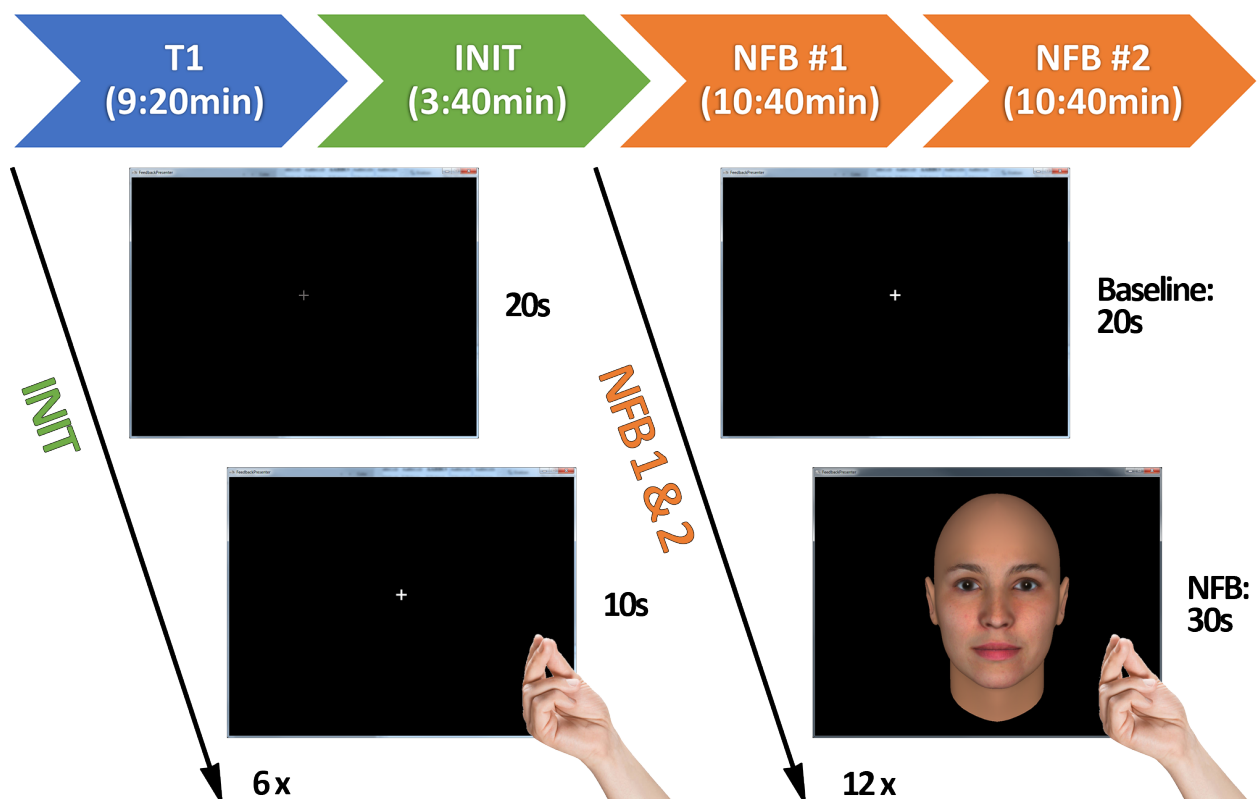


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs für alle Probanden der Faces1-Studie. Zu Beginn der Sitzung erfolgt jeweils eine hochauflösende anatomische Aufnahme (T1), gefolgt von einer funktionellen Lokalisationsmessung (INIT) und zwei Neurofeedbackdurchgängen (NFB). Der funktionelle Lokalisator besteht aus 20s Ruhebedingung (Baseline) und 10s Fingertapping und wird 6-mal wiederholt. Mit der so ermittelten ROI wird die Hauptmessung durchgeführt, die zweimal sequentiell durchgeführt wird und 310 Scans umfasst, die in 12 Blöcke von 20s Ruhebedingung und 30s Neurofeedback segmentiert sind. Die Gesamtmessdauer pro Versuchsperson beträgt ca. 35 Minuten.

Die Hauptmessung des Experiments wurde sequentiell in zwei Durchgängen mit jeweils 310 Scans durchgeführt. Diese setzten sich aus zwölf Neurofeedback-Blöcken von jeweils 15 TR (30 Sekunden) und einer Baseline-Phase von 10 TR (20 Sekunden) zusammen. Innerhalb der relativ langen Neurofeedback-Blöcke wurde den Probanden keine spezifischen Handlungsanweisungen gegeben. Durch das ausgedehnte Zeit-

fenster konnten die Probanden verschiedene Strategien zur willentlichen Regulation ihrer neuronalen Aktivität evaluieren. Aufgrund der neurovaskulären Kopplung konnten die Versuchspersonen die Konsequenzen ihrer Experimente nur mit einer inhärenten Latenz auf dem Bildschirm sehen. Diese Latenz, die die Zeit zwischen der initialen neuronalen Aktivität und der detektierbaren hämodynamischen Antwort darstellt, beträgt typischerweise zwischen 4 und 6 Sekunden (Phillips et al. 2016). Diese Latenz erforderte von den Probanden eine kurze Wartezeit, bevor sie die Reflexion ihrer neuronalen Aktivität in Form eines Lächelns des visualisierten Gesichts wahrnehmen konnten, und bedurfte anfangs einer Gewöhnungsphase. Die Gesamtdauer der Messungen pro Person belief sich auf ca. 35 Minuten.

Die proprietäre Software *Turbo-BrainVoyager (TBV)* 3.0 wurde für die Echtzeitauswertung, die Berechnung des Feedbacks sowie dessen Visualisierung eingesetzt. Die Software verfügt über eine Plug-in-Schnittstelle, die den Zugriff auf vorverarbeitete Daten ermöglicht und somit individuelle Berechnungen und spezifische Visualisierungen erlaubt. Um den speziellen Anforderungen dieser Studie gerecht zu werden, wurden zwei maßgeschneiderte Plug-ins entwickelt. Das erste Plug-in wurde für den funktionalen Lokalisator entwickelt, wie in Abbildung 2.4 dargestellt, während das zweite Plug-in speziell für die Hauptmessung entwickelt wurde, wie in Abbildung 2.5 veranschaulicht.

2.7.3 FACES2

Das im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Experiment wurde in einigen Aspekten modifiziert. Der funktionelle Lokalisator zur Detektion einer individuellen ROI innerhalb des sensomotorischen Kortex wurde im Wesentlichen aus dem Vorexperiment übernommen. Um stabilere und zuverlässigere Ergebnisse zu erhalten, wurde die Anzahl der Blöcke auf 10 erhöht (siehe INIT in Abbildung 2.12). Dies ermöglicht eine genauere Bestimmung einer adäquaten ROI, da die Daten weniger streuen und die Lokalisierung des aktiven Bereichs genauer wird.

Die Hauptmessung wurde aufbauend auf den Ergebnissen des Vorversuchs angepasst. Es wurden nun drei verschiedene Feedbackbedingungen integriert. Zusätzlich wurden neben dem bereits aus dem Vorexperiment bekannten Gesicht wurden zwei weitere Bedingungen hinzugefügt: Feedback mit Thermometer und aktive Blöcke ohne direktes Feedback, die als Kontrollbedingung dienten. Durch die Einführung verschiedener Feedbackbedingungen sollte genauer untersucht werden, wie verschiedene Arten von Feedback die Fähigkeit der Versuchspersonen zur Selbstregulation ihrer neuronalen Aktivität beeinflussen können. Dahinter stand die Annahme, dass unterschiedliche Feedback-Stimuli bei den Probanden unterschiedliche kognitive und emotionale Reaktionen hervorrufen können, die potenziell die Fähigkeit zur bewussten Selbstregulation beeinflussen.

Darüber hinaus wurde eine konkretere Zielvorgabe für die Teilnehmer eingeführt. Im Gegensatz zum Vorexperiment, in dem die Aufgabe nur darin bestand, die Aktivierung zu maximieren, wurden nun spezifische Aktivitätsniveaus vorgegeben. Diese Niveaus wurden durch die Zahlen von 1 bis 3 repräsentiert, wobei 1 für "niedrig", 2 für "mittel" und 3 für "hohe" Aktivierung stand. Dies hatte mehrere Vorteile. Erstens wurde den Teilnehmern eine klare und messbare Herausforderung gestellt, was ihre Motivation und ihr Engagement steigern konnte. Zweitens ermöglichte dieser Ansatz eine differenzierte Beurteilung der Fähigkeit der Probanden, ihre neuronale Aktivität in Abhängigkeit von den gestellten Anforderungen in mehreren Abstufungen willentlich zu modulieren. Darüber hinaus konnte untersucht werden, wie die verschiedenen Feedbackmodalitäten die Fähigkeit der Probanden beeinflussten, unterschiedliche Aktivitätsniveaus zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

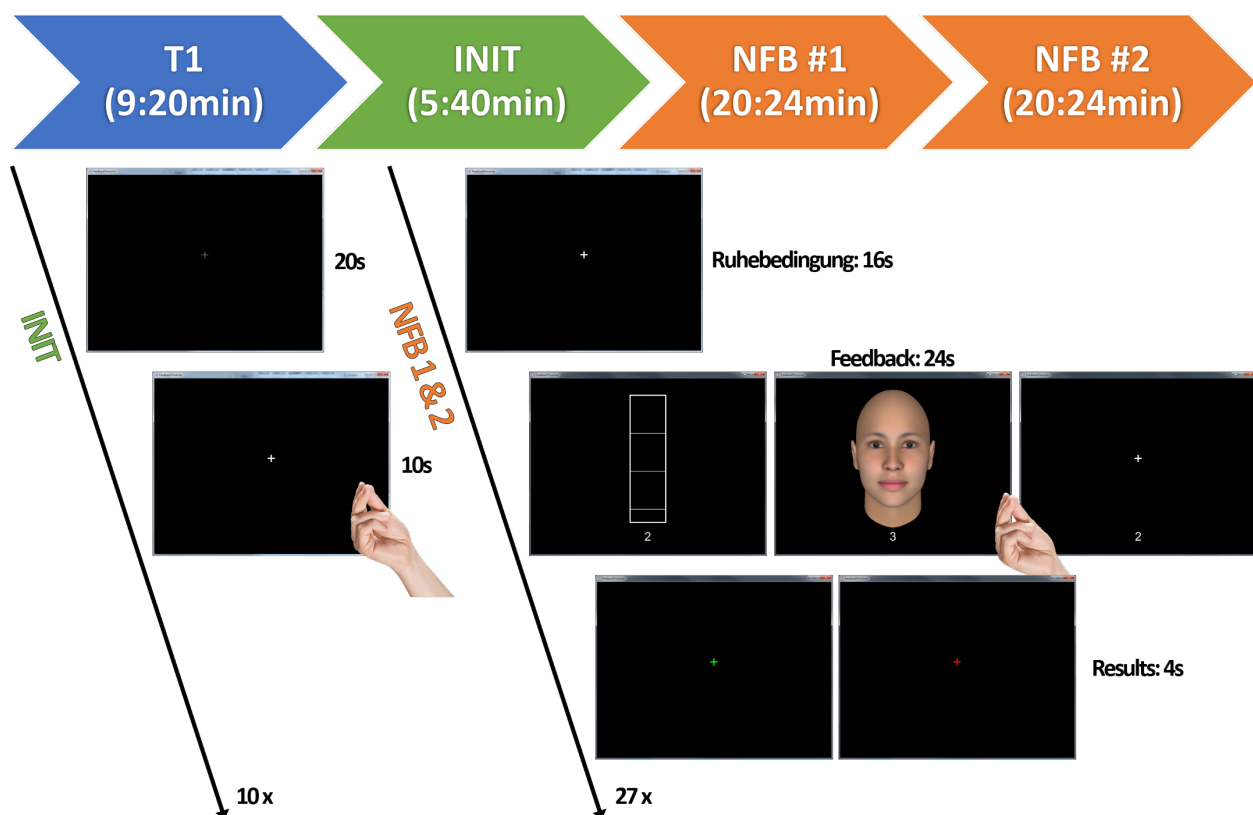


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs für alle Probanden der Faces2-Studie. Zu Beginn jeder Sitzung wird ein hochauflösendes anatomisches Bild (T1) aufgenommen, gefolgt von einer funktionellen Lokalisationsmessung (INIT). Anschließend werden zwei Neurofeedbacksitzungen (NFB) durchgeführt. Die funktionelle Lokalisation besteht aus einer 20-sekündigen Ruhephase (Baseline) und einer 10-sekündigen Fingertapping-Phase. Diese Abfolge wird insgesamt zehnmal wiederholt. Mit der so ermittelten ROI wird die Hauptmessung durchgeführt, die zweimal sequenziell gemessen wird (NFB1 & NFB2). Diese beginnt jeweils mit einer Ruhebedingung. Während des Feedback-Blocks gibt es drei verschiedene Bedingungen, die zufällig verteilt werden: Feedback in Form eines Thermometers, eines Gesichts oder ohne Feedback. Das von den Versuchspersonen zu erreichende Aktivitätsniveau wird durch Zahlen von eins bis drei vorgegeben. Nach jedem Block wird den Probanden durch ein grünes oder rotes Fixationskreuz signalisiert, ob sie dieses erreicht haben. Dieser Ablauf wird insgesamt 27-mal wiederholt. Die Gesamtdauer pro Probanden beträgt ca. 56 Minuten.

Die Hauptmessung wurde in zwei aufeinander folgenden Messdurchgängen durchgeführt. Jeder dieser Durchläufe umfasste 602 Scans, die sich auf 27 Blöcke verteilten. Ein Block hatte eine Dauer von 22 TR (44

Sekunden). Jede der drei Feedbackbedingungen wurde neunmal präsentiert, wobei jede der drei Aktivitätsstufen dreimal durchlaufen wurde. Die Reihenfolge der Blöcke war zufällig. Am Ende jedes Feedbackblocks erhielten die Probanden eine Rückmeldung in Form eines grünen oder roten Fixationskreuzes, ob das vorgegebene Aktivitätsniveau für mindestens die Hälfte der vorgesehenen Zeit erreicht wurde. Ein grünes Fixationskreuz zeigte an, dass der entsprechende Block erfolgreich abgeschlossen wurde. Dies sollte den Probanden eine unmittelbare Rückkopplung über ihre Leistung geben und ihnen helfen, ihre Selbstregulationsfähigkeiten im Laufe des Experiments weiter zu verfeinern.

Auch hier wurde der *Turbo-BrainVoyager* zur Echtzeitauswertung und Berechnung des Neurofeedbacks eingesetzt. Aufgrund von Änderungen im Studienablauf, insbesondere in Bezug auf die verschiedenen Feedbackbedingungen und Aktivitätsniveaus, waren Anpassungen an den bestehenden Software-Plug-ins notwendig (siehe Abbildung 2.6).

Unabhängig von der Magnetfeldstärke, mit der gemessen wurde, war der Untersuchungsablauf für alle Teilnehmer identisch.

2.7.4 IAPS/EMO

Das Forschungsprojekt EmoAdapt (Förderkennzeichen: 16SV7289K), initiiert vom BMBF unter der Forschungsinitiative InterEmotio, zielte darauf ab, Emotionen mittels einer Hirn-Computer-Schnittstelle in Echtzeit in die Mensch-Technik-Interaktion zu integrieren.

Der Fokus lag zunächst auf der Identifikation eines validen funktionellen Lokalisators für an der emotionalen Verarbeitung beteiligte Hirnregionen, welcher für den Einsatz in zukünftigen Echtzeit-Neurofeedback-Studien essenziell ist. Es wurde ein Vergleich zwischen extern evozierten und selbstinduzierten emotionalen Zuständen durchgeführt, um die effektivste Methode zur eindeutigen Lokalisierung in individuellen Kortizes zu bestimmen. Das experimentelle Verfahren bestand aus zwei Hauptphasen (siehe Abbildung 2.13): Zuerst wurden den Teilnehmenden Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) gezeigt, anschließend sollten diese versuchen, sich selbst in bestimmte emotionale Zustände zu versetzen.

Hierfür wurden Bilder aus einer Bilddatenbank verwendet, dem International Affective Picture System (IAPS), einem in der psychologischen Forschung weit verbreiteten standardisierten Satz von Bildern zur Untersuchung von Emotionen und Aufmerksamkeit. Das IAPS wurde vom National Institute of Mental Health (NIMH) entwickelt, einem Institut des National Institutes of Health (NIH). Mittlerweile umfasste es über 1800 Fotografien, die von Alltagsgegenständen und -szenen bis hin zu Extremen, wie verstümmelten Körpern und erotischen Bildern, reichen (Bradley & Lang 2017). Dieses basiert auf der Annahme, dass sich emotionale Bewertungen durch die Dimensionen Valenz (unangenehm bis angenehm) und Erregung (ruhig bis erregt) systematisch in ein Emotionsmodell einordnen lassen (Bradley et al. 2008).

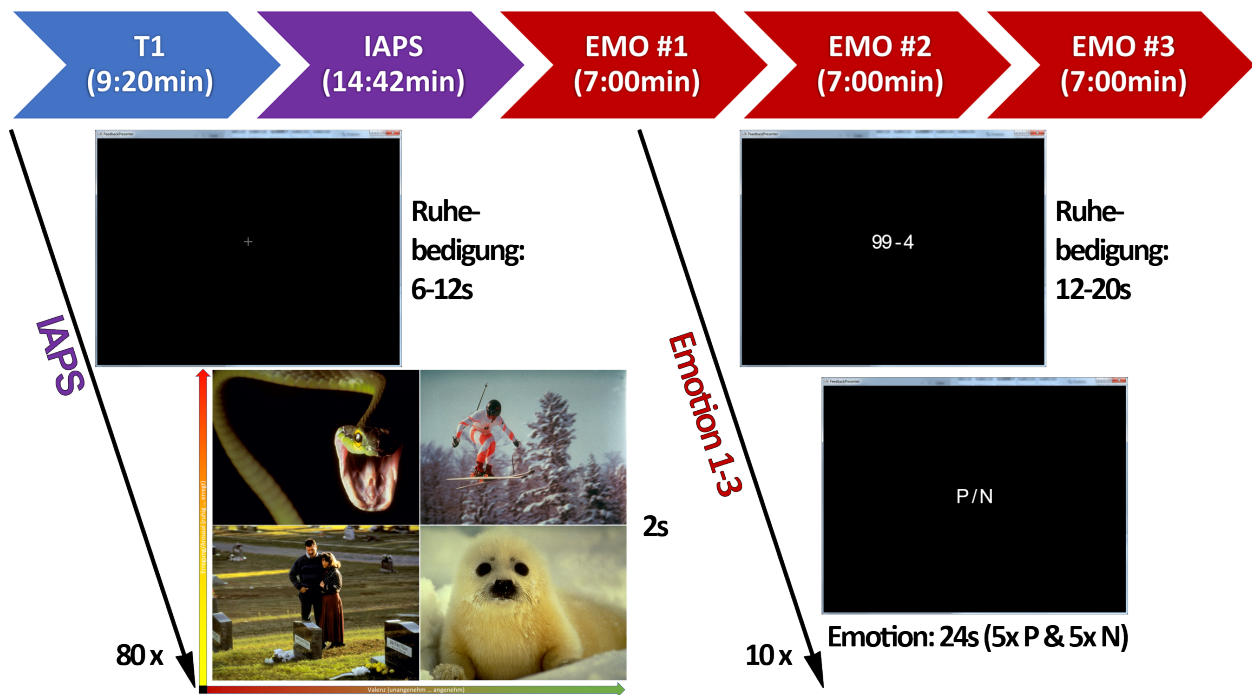


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs für alle Probanden der EMO-Studie. Zu Beginn jeder Sitzung wird ein hochauflösendes anatomisches Bild (T1) erstellt, gefolgt von einer IAPS-Messung und drei Selbstregulationsdurchgänge. Während der IAPS-Messung werden den Probanden 80 ausgewählte Stimuli aus dem IAPS-Datensatz in zufälliger Reihenfolge präsentiert, die entlang der Dimensionen Valenz (von unangenehm bis angenehm) und Arousal (von ruhig bis erregt) kategorisiert sind. Jedes Bild wird für die Dauer von 2 s gezeigt, gefolgt von einer Pause zwischen 6 und 12 s. Bei den Selbstregulationsdurchgängen wurden positive autobiografische Erinnerungen mit einem "P" und negative mit einem "N" gekennzeichnet. Die Versuchspersonen wurden instruiert, diese Erinnerungen in jeweils fünf zufällig verteilten Blöcken von 24s Dauer zu durchlaufen. Als Kontrollbedingung wurde rückwärts gezählt, wobei die Blocklänge zwischen 12 und 20s variierte. Diese Messung wurde insgesamt dreimal wiederholt. Die Gesamtmessdauer pro Probanden betrug ca. 45 Minuten.

Die ebenfalls am Projekt beteiligte Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters (KKJP) der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wählte aus diesem Datensatz 80 exemplarische Bilddaten aus, von denen jeweils 20 den Kategorien

- angenehm - erregt (high arousal high valence - HAHV): Diese Kategorie umfasst Stimuli, die sowohl angenehme Gefühle als auch hohe Erregung hervorrufen. Bilder in dieser Kategorie können Momente intensiver Freude oder Aufregung darstellen, z. B. Menschen, die jubelnd einen Sportwettbewerb gewinnen, oder die eine aufregende Freizeitaktivität wie Fallschirmspringen ausüben.
- unangenehm - erregt (high arousal low valence - HALV): Hierunter fallen Stimuli, die unangenehme Gefühle und gleichzeitig eine hohe Erregung auslösen. Bilder dieser Kategorie können Szenen intensiver Angst oder Gefahr zeigen, z. B. einen Unfall, ein angsteinflößendes Tier oder Menschen in bedrohlichen Situationen.
- angenehm - ruhig (low arousal high valence - LAHV): Diese Kategorie beschreibt Stimuli, die angenehme Gefühle hervorrufen, aber mit geringer Erregung einhergehen. In dieser Kategorie können Bilder von ruhigen, aber angenehmen Szenen gezeigt werden, wie z. B. ein friedlicher Sonnenuntergang am Strand, ein stiller Wald oder Menschen in ruhiger Meditation.

- unangenehm - ruhig (low arousal low valence - LALV): Stimuli dieser Kategorie rufen unangenehme Gefühle hervor, gehen aber mit einer geringen Erregung einher. Die Bilder hier könnten leichte Formen negativer Emotionen darstellen, wie eine verlassene Landschaft, ein leerer Raum oder traurige Gesichtsausdrücke.

zugeordnet waren. Diese Bilder wurden den Probanden zufällig verteilt präsentiert (siehe Abbildung 2.13). Die Anzeigezeit pro Bild betrug jeweils 1 TR (2s). Die Pause zwischen den Bildern wurde zwischen 3 und 6 TR (6-12s) randomisiert.

Der zweite Teil des Experiments bestand in der Untersuchung selbstinduzierter emotionaler Zustände und stellte eine Replikation der Ergebnisse einer Arbeit von Zotev et al. (2011) dar. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass gesunde Probanden mittels rt-fMRI-NFB die Aktivierung ihrer Amygdala durch das Abrufen positiver autobiographischer Erinnerungen steuern können. Dies führte zu signifikanten Unterschieden in der BOLD-Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Das Untersuchungsdesign wurde dahingehend erweitert, dass sowohl positive als auch negative autobiographische Erinnerungen einbezogen wurden, um zusätzliche Informationen über die beteiligten emotionalen Regionen zu erhalten. Die Versuchspersonen wurden instruiert, sich im Voraus auf drei positive und drei negative Erinnerungen festzulegen und sich dann bewusst in diese Emotionszustände zu versetzen. Jede Erinnerung sollte Ausdruck einer spezifischen und persönlich bedeutsamen Erfahrung sein, die intensive emotionale Reaktionen hervorgerufen hat.

Vor Beginn der eigentlichen Messungen absolvierten die Teilnehmer ein Training, in dem sie übten, sich effektiv in die ausgewählten Erinnerungen hineinzusetzen. Dieses Training beinhaltete mentale Visualisierungstechniken, bei denen sich die Probanden die Situationen so intensiv wie möglich vorstellen sollten. Sie sollten sich auf sensorische Details wie visuelle Aspekte des Ereignisses, Geräusche, Gerüche und ihre eigenen emotionalen Empfindungen während des Ereignisses konzentrieren. Darüber hinaus wurden die Probanden gebeten, alle peripheren Gedanken zu unterdrücken und ihre gesamte Aufmerksamkeit auf die Erinnerung zu richten.

In der anschließenden Messung wurden die Teilnehmer gebeten, diese positiven und negativen autobiographischen Erinnerungen in zufälliger Reihenfolge jeweils fünfmal für die Dauer von 12 TR (24 Sekunden) zu reaktivieren, wie in Abbildung 2.13 dargestellt. Die Information, ob eine positive oder negative Emotion induziert werden sollte, wurde den Probanden durch ein "P" für eine positive Erinnerung oder ein "N" für eine negative Erinnerung angezeigt. Als Kontrollbedingung diente eine modifizierte Rückwärtszähl-Aufgabe mit vorgegebener Schrittgröße, wobei die Dauer zwischen 6 und 10 TR (12-20 Sekunden) variierte.

Dies sollte den Versuchspersonen helfen, in einen emotional neutralen Zustand zurückzukehren. Eine separate Ruhephase war in diesem Experiment nicht vorgesehen. Der gesamte Ablauf wurde insgesamt dreimal wiederholt.

2.8 Offline-Auswertungen

Alle Auswertungen dieser Arbeit wurden nach folgendem Schema durchgeführt: Die funktionellen und anatomischen Daten wurden mit einer flexiblen Pipeline der CONN-Toolbox (Nieto-Castanon 2020) vorverarbeitet, die eine Bewegungskorrektur mit Kompensation von Suszeptibilitätsartefakten, eine Korrektur der Schichtaufnahmezeit, eine Ausreißererkennung, eine direkte Segmentierung, eine Normalisierung in das MNI-Koordinatensystem und eine Glättung umfasste. Dadurch sollen sowohl apparative als auch physiologische Fehlerquellen minimiert werden. Die funktionellen Daten wurden mit *SPM* (Realign & Unwarp) (Andersson et al. 2001) bewegungskorrigiert, wobei alle Scans mit einem Referenzbild (erster Scan der ersten Sitzung) unter Verwendung eines Least-Squares-Ansatzes und einer 6-Parameter Rigid-Body-Transformation (Friston et al. 1995) koregistriert und mit B-Spline-Interpolation neu berechnet wurden, um Wechselwirkungen zwischen Bewegung und magnetischer Suszeptibilität zu korrigieren.

Der Zeitversatz zwischen den verschiedenen Schichten der funktionellen Daten wurde mit der *SPM* Slice-Timing-Correction (Sladky et al. 2011) korrigiert, die eine zeitliche Sinc-Interpolation verwendet, um die BOLD-Zeitreihe jeder Schicht auf einen gemeinsamen mittleren Aufnahmezeitpunkt umzurechnen. Potenzielle Ausreißerscans wurden mit ART (ARTifact detection Tools) als solche identifiziert, wenn sie einen Frame-Offset von mehr als 0,9 mm oder globale Änderungen des BOLD-Signals von mehr als 5 Standardabweichungen aufwiesen (Power et al. 2014; Nieto-Castanon 2022). Diese Signalintensitäts- und Bewegungsartefakte werden in der anschließenden statistischen Analyse weggelassen, interpoliert oder in dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) separat gewichtet. Die funktionellen und anatomischen Daten wurden in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor-Gewebeklassen segmentiert, in den Standard-MNI-Raum normalisiert (ICBM-MNI 152 Atlas Version 2009c) (Calhoun et al. 2017; Nieto-Castanon 2022) und auf 1 bzw. 2 mm isotrope Voxel resampled. Abschließend wurden die funktionalen Daten durch räumliche Faltung mit einem Gauß-Kernel von 6 mm (FWHM) geglättet.

Nach der Vorverarbeitung mit der CONN-Toolbox wurden die Daten sowohl in *SPM* als auch in *BrainVoyager* statistisch ausgewertet. Diese Vorgehensweise ermöglicht es, die spezifischen Funktionen und Besonderheiten der jeweiligen Anwendung zu nutzen, einen möglichst umfassenden Überblick über die erhobenen Datensätze zu erhalten und schließlich einen direkten Vergleich zwischen den beiden Softwarepaketen zu erhalten.

3. Ergebnisse

3.1 COMPET

Das echtzeitbasierte multi-site-fMRI wurde in diesem Pilotprojekt erfolgreich implementiert und evaluiert. Alle Probanden waren in der Lage, die virtuellen Objekte durch motorische Aktivierung bewusst zu steuern. Insgesamt waren sie in 41 % aller 60 Durchgänge erfolgreich, wobei der beste Teilnehmer in 55 % und der schlechteste in 20 % aller Wiederholungen erfolgreich war. Die Studie zeigt, dass es einerseits möglich ist, mittels Echtzeit-fMRI und Neurofeedback eine Hirnregion aktiv zu kontrollieren, und dass die Probanden andererseits mit ihrem jeweiligen Gegenspieler interagieren konnten.

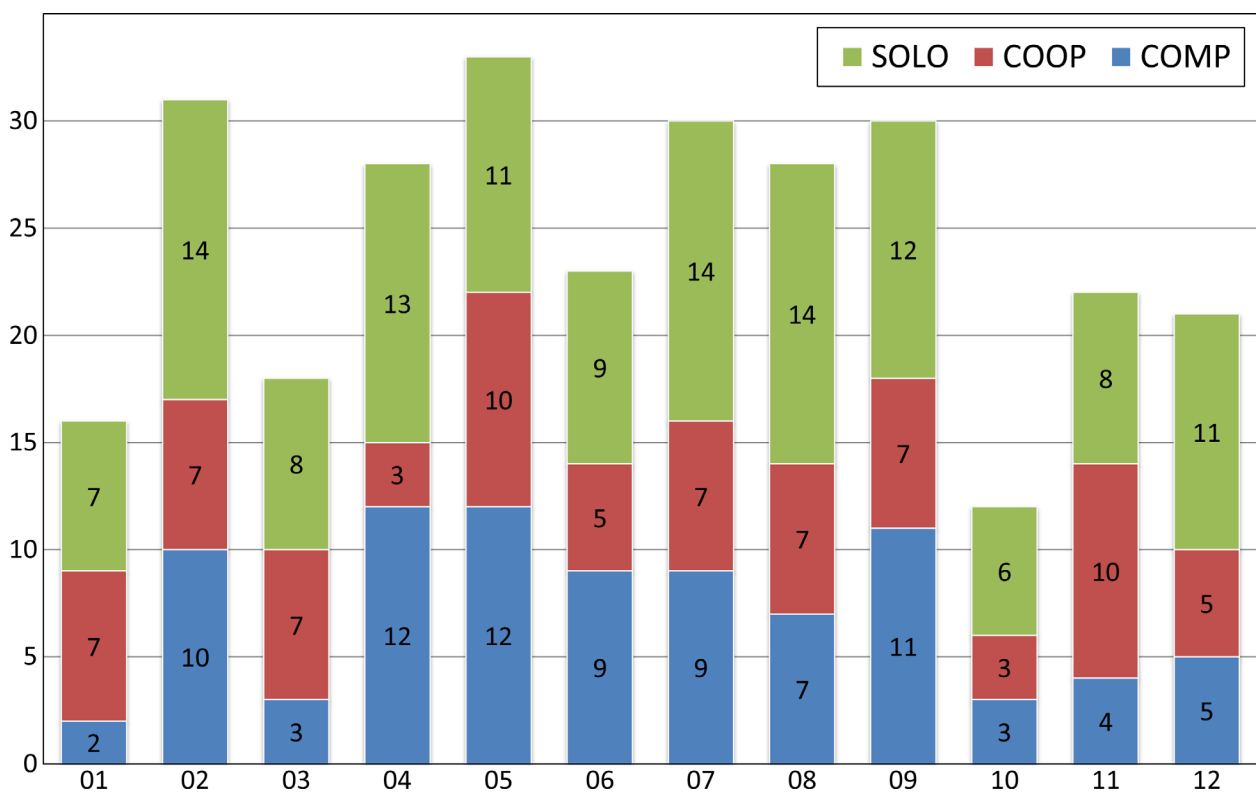


Abbildung 3.1: Erfolgreiche Durchgänge der 12 Probanden. Die sozialen Bedingungen sind farblich gekennzeichnet. Die Probanden 1-6 wurden im 3T gemessen, 7-12 im 7T. Zum Beispiel hat Proband 1 2 von 20 COMPETITION-Durchgängen, 7 von 20 COOPERATION-Durchgängen und 7 von 20 SOLO-Durchgängen erfolgreich abgeschlossen. Proband 1 und 7, 2 und 8 usw. wurden paarweise gemessen, daher stimmen auch die erfolgreichen COOPERATION-Durchgänge überein. Am erfolgreichsten war Proband 5 mit insgesamt 33 von 60 erfolgreichen Durchgängen.

Die Gewinnwahrscheinlichkeit war in den SOLO-Runden am höchsten, da hier keine Abhängigkeit vom anderen Probanden bestand (siehe Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2). Der Anteil der gewonnenen Runden lag beim 7T mit 57,0 % etwas höher als beim 3T mit 54,4 %. Bei den COMPETITION-Runden lag die 3T-Gruppe mit 40,0 % deutlich vor der 7T-Gruppe mit 32,5 %. Da bei den COMPETITION-Durchgängen der eigene Erfolg auch von den anderen Teilnehmern abhing, war hier die Erfolgswahrscheinlichkeit insgesamt am geringsten und mögliche Magnetfeldabhängigkeiten nicht nachweisbar.

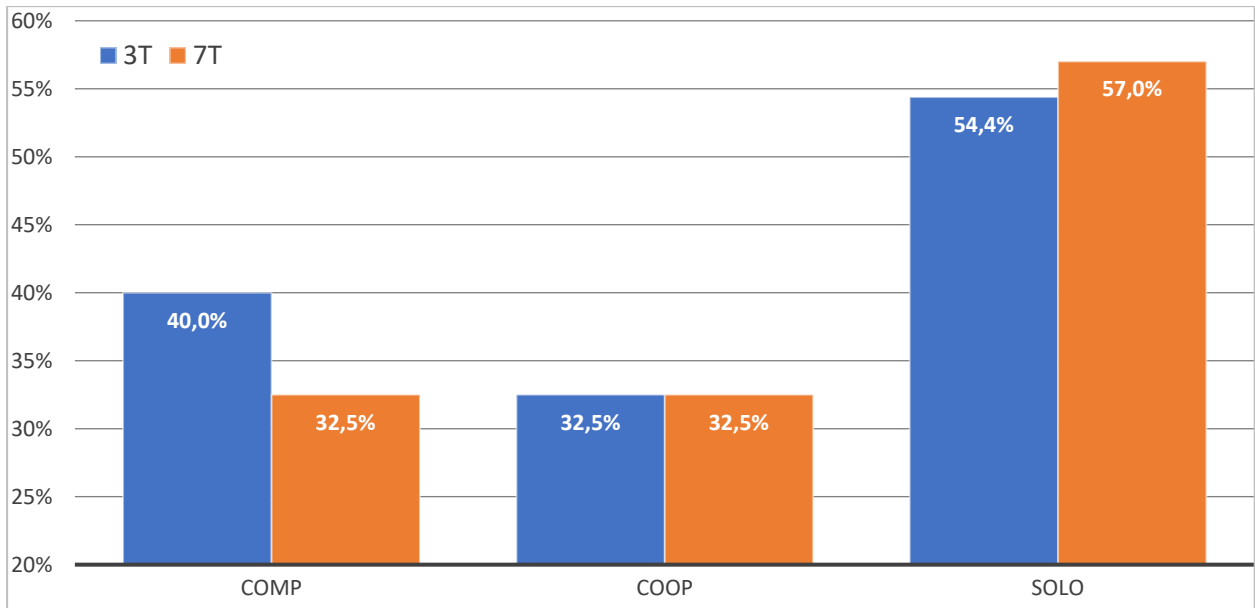


Abbildung 3.2: Gewinnwahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Magnetfeldstärken und sozialen Bedingungen

Die BOLD-Antwort wird erheblich durch die Magnetfeldstärke des MRT beeinflusst, da ein stärkeres Magnetfeld zu einer höheren Empfindlichkeit für Änderungen der Sauerstoffkonzentration im Blut führt. In der Literatur wird berichtet, dass die Veränderungen des BOLD-Signals bei 7T etwa 2-3-mal größer sein können als bei 3T (Yacoub et al. 2001).

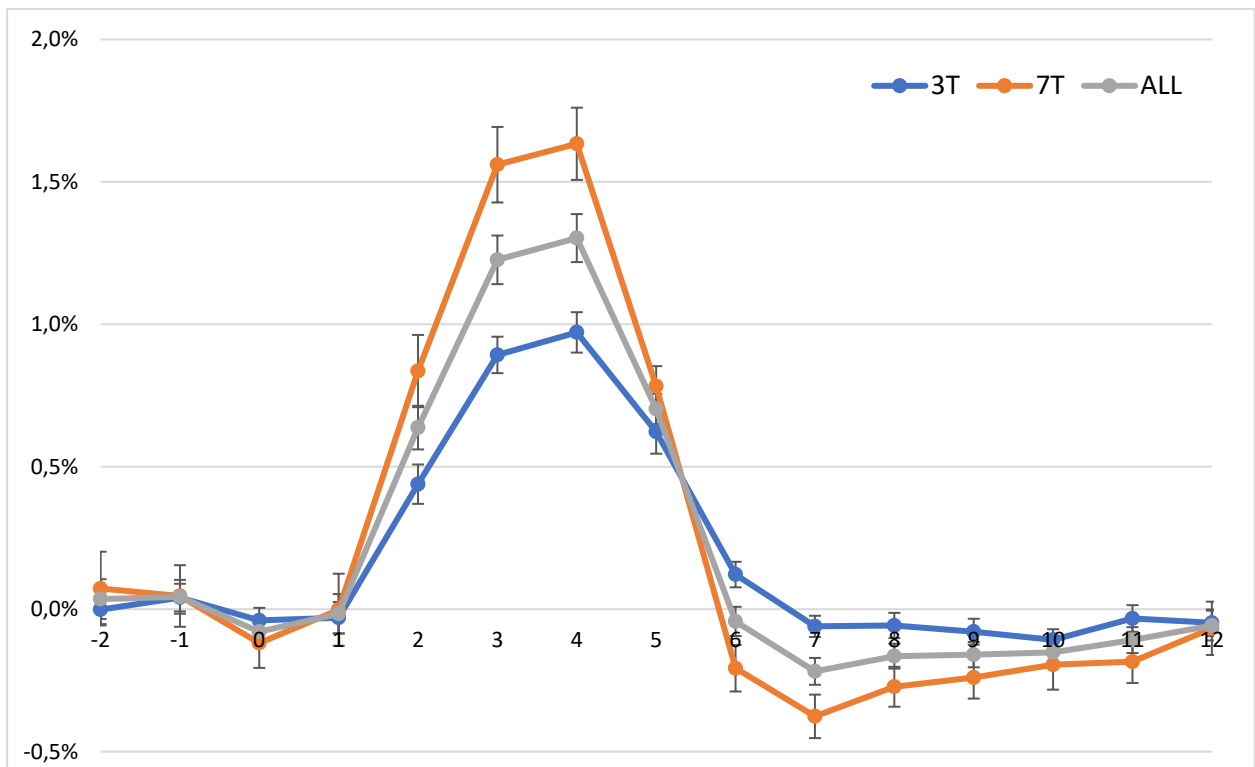


Abbildung 3.3: Zeitlicher Verlauf der mittleren hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) für 3 Tesla und 7 Tesla während der funktionellen Lokalisation und aggregiert über beide Feldstärken ('ALL'), um einen umfassenden Einblick in den Signalverlauf unter verschiedenen Magnetfeldstärken und deren Einfluss zu geben. Die Datenpunkte zeigen die prozentuale Änderung, gemittelt über alle Studienteilnehmer. Bei 3 Tesla wird ein Maximum von ca. 1 % und bei 7 Tesla von ca. 1,6 % erreicht. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler für den Mittelwert dar.

Abbildung 3.3 zeigt den zeitlichen Verlauf der gemittelten HRF während des funktionellen Lokalisators über alle Probanden für beide Feldstärken sowie die Kombination beider Datenreihen. Die maximalen Signaländerungen betragen ca. 1,0% bei 3T und ca. 1,6% bei 7T, was der Hypothese entspricht, dass höhere Feldstärken zu einer höheren Signalempfindlichkeit führen.

Daraus ergab sich die Notwendigkeit, eine mögliche Abhängigkeit zwischen Gewinnwahrscheinlichkeit, Magnetfeldstärke und sozialem Kontext zu untersuchen. Insbesondere wurde untersucht, ob die probandenspezifische Kalibrierung zu einer gleichmäßigen Verteilung der Gewinnchancen über alle Teilnehmenden beigetragen hat.

Für die statistische Analyse wurden die Daten in eine Kontingenztabelle überführt (siehe Tabelle 3.1). Um Verzerrungen zu vermeiden, wurden die Durchgänge, die Kooperation oder Wettbewerb beinhalteten, aus der Analyse ausgeschlossen, da die Ergebnisse in diesen Kontexten nicht als unabhängig betrachtet werden können. Um eine Vergleichsbasis zu schaffen, müssten bei einer zukünftigen Untersuchung dieser Durchgänge die Probanden an alternierenden Scannern getestet werden.

Die statistische Auswertung mit dem Exakten Test nach Fisher ergab keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen Magnetfeldstärke und Gewinnwahrscheinlichkeit ($p = 0,7898$). Daraus kann geschlossen werden, dass unter den gegebenen Versuchsbedingungen die Magnetfeldstärke keinen signifikanten Einfluss auf die Gewinnwahrscheinlichkeit der Versuchspersonen hatte.

	3T	7T	Gesamt
WIN	62 rZH: 48,8% rSH: 54,4%	65 rZH: 51,2% rSH: 57,0%	127 (55,7%)
LOSE	52 rZH: 51,5% rSH: 45,6%	49 rZH: 48,5% rSH: 43,0%	101 (44,3%)
Gesamt	114 (50%)	114 (50%)	228

Tabelle 3.1: Kontingenztabelle zur Darstellung der Häufigkeiten von gewonnenen und verlorenen Solodurchgängen bei 3T und 7T. Die Tabelle zeigt sowohl die absolute Anzahl der gewonnenen und verlorenen Durchgänge als auch deren relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Durchgänge in den jeweiligen Zeilen (rZH) und Spalten (rSH). Diese Daten ermöglichen einen direkten Vergleich der Erfolgsquoten und geben Aufschluss über mögliche Leistungsunterschiede unter den beiden Magnetfeldstärken.

Zusätzlich wurde der Prozentsatz der erfolgreich abgeschlossenen Aufgaben pro Versuchsperson innerhalb der 3T- und 7T-Gruppe mittels Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (ANOVA) untersucht. Dabei wurden zwei Faktoren berücksichtigt: die Feldstärke als Faktor zwischen den Probanden und die drei verschiedenen Aufgabenstellungen als Faktor innerhalb der Teilnehmer.

Es zeigte sich, dass die Feldstärke keinen signifikanten Einfluss auf den Prozentsatz der erfolgreich abgeschlossenen Aufgaben hatte ($p = 0,514$). Dies deutet darauf hin, dass die probandenspezifische Kalibrierung mit Erfolg durchgeführt werden konnte.

Hinsichtlich des Einflusses des Aufgabentyps auf die Erfolgsquote bei den gestellten Aufgaben konnte hingegen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Unter Anwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur zur Anpassung der Freiheitsgrade bei Verletzung der Sphärizität bei Messwiederholungen wurde ein p-Wert von 0,001 ermittelt. Dieser Wert liegt deutlich unter dem üblichen Signifikanzniveau von 0,05, was darauf hindeutet, dass die Aufgabenart einen signifikanten Einfluss auf die Leistung der Probanden hatte und dieser Einfluss höchstwahrscheinlich nicht zufällig war.

Zwischen den beiden Faktoren Feldstärke und Aufgaben konnte keine signifikante Wechselwirkung festgestellt werden ($p=0,348$, unter Berücksichtigung der Greenhouse-Geisser-Korrektur). Dies bedeutet, dass der Einfluss der Aufgabenstellung auf den Prozentsatz der erfolgreich abgeschlossenen Aufgaben unabhängig von der Feldstärke war. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SAS (SAS / STAT® 9.2, SAS Institute Inc.) durchgeführt.

3.1.1 Gruppenauswertung

Um zu überprüfen, welche Hirnregionen zusätzlich zu dem für die Online-Analyse verwendeten sensomotorischen Kortex aktiviert wurden, wurde eine Offline-Analyse des Hauptexperiments durchgeführt. Für jeden Probanden wurden zunächst individuelle Analysen für den unteren und oberen Zielbereich durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Random-Effects-Analyse (RFX) der Gruppendaten (gepoolt über beide Bedingungen) durchgeführt. Dieser Ansatz berücksichtigt nicht nur die Variabilität zwischen den Scans, sondern auch die zwischen den Probanden und erlaubt somit Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit.

X	Y	Z	k	T	Region
3	-1	46	83	15,01	RH Gyrus cinguli (BA 24)
6	-10	52	9	12,46	LH Gyrus frontalis medius (BA 6)
27	-1	-2	93	11,42	RH Nucleus lentiformis (Putamen)
48	-19	49	135	11,17	RH Gyrus postcentralis (BA 3)
36	-28	58	25	11,02	RH Gyrus precentralis (BA 4)
-27	-16	10	89	10,77	LH Nucleus lentiformis
12	-16	7	30	9,69	RH Thalamus
60	-19	13	25	8,79	RH Gyri temporales transversi (BA 42)

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Gruppenanalyse (p (FDR-korrigiert) $< 0,005$; minimale Clustergröße: 9). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Die Datenanalyse zeigt spezifische Aktivierungsmuster in mehreren Hirnregionen, die mit der Ausführung von Fingerbewegungen der linken Hand assoziiert sind. Gemäß Tabelle 3.2 und Abbildung 3.4 zeigen sich signifikante Aktivierungen im rechten Gyrus postcentralis (Area 3 nach Brodmann) und im rechten Gyrus precentralis (Area 4 nach Brodmann), die zum somatosensorischen und primär-motorischen Kortex gehören. Diese Regionen sind an der Verarbeitung taktiler Informationen und der Generierung motorischer

Befehle beteiligt. Darüber hinaus dokumentieren die Ergebnisse eine Aktivierung des medialen Gyrius frontalis (Brodmann Area 6), der Bereiche des supplementär-motorischen Areals (SMA) und des prä-supplementär-motorischen Areals (Prä-SMA) umfasst, die für die motorische Planung und Ausführung von Bedeutung sind. Darüber hinaus wurden subkortikale Strukturen wie der Nucleus lentiformis und der Thalamus aktiviert, was auf eine Beteiligung der Basalganglien und der thalamokortikalen Schaltkreise hindeutet. Die Aktivierung in den Gyri temporales transversus (Brodmann Area 42) könnte ein Hinweis auf die auditive Verarbeitung in Verbindung mit akustischen Hinweisen während der Aufgabe sein.

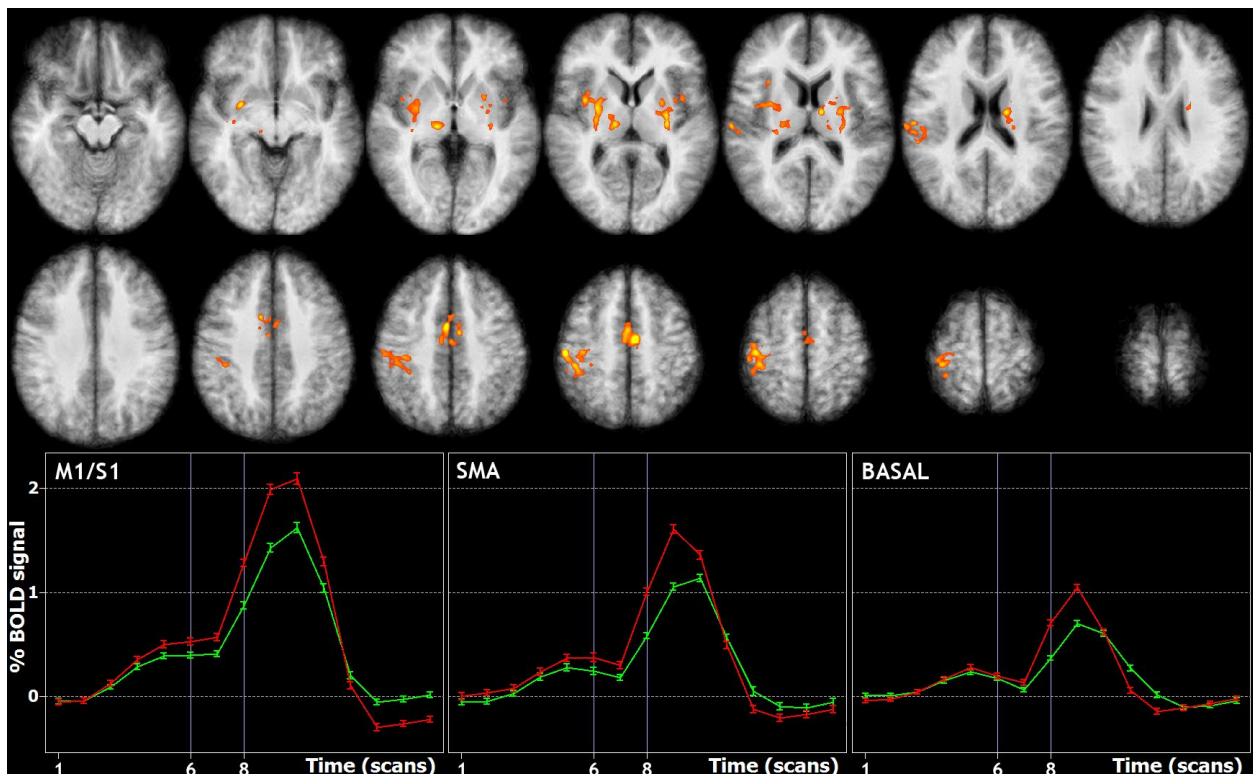


Abbildung 3.4: Repräsentative Schnitte der RFX (mittels BrainVoyager) für beide Tappingbedingungen, überlagert auf gemittelten T1-gewichteten Bildern aller Probanden (radiologische Konvention). Die Schnitte zeigen die wichtigsten Teile des sensomotorischen Systems (M1/S1), bilaterale Basalganglien und supplementäres motorisches Areal (SMA). $p < 0,005$, FDR-korrigiert. Für SMC, SMA und Basalganglien wurden die Signalverläufe extrahiert und für schwaches (grün) und starkes Tapping (rot) gemittelt. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Abbildung 3.4 zeigt, dass innerhalb der drei für das motorische System wichtigen Hirnregionen - dem primären sensomotorischen Kortex (M1/S1), dem supplementären motorischen Areal (SMA) und den Basalganglien - eine klare visuelle Differenzierung zwischen den Signalverläufen der hämodynamischen Antwortfunktion bei schwachem und starkem Tapping möglich ist.

Zur Bestimmung der Signifikanz der Unterschiede in der kortikalen Aktivierung zwischen schwachem und starkem Fingertapping wurde eine Extraktion der BOLD-Signalwerte aus den ermittelten Clustern, die den sensomotorischen Arealen zugeordnet wurden, durchgeführt. Dazu wurde die *MATLAB*-Toolbox *NeuroElf* verwendet, eine Open-Source-Software zur Verarbeitung und Analyse von Neuroimaging-Daten

(<https://github.com/neuroelf/>). Dies beinhaltete die Auswahl relevanter Cluster basierend auf statistischen Schwellenwerten, gefolgt von der Extraktion der durchschnittlichen BOLD-Signalintensitäten für jeden Versuchsdurchlauf. Die gewonnenen Daten ermöglichten eine detaillierte Untersuchung der neuronalen Aktivitätsmuster, die mit den verschiedenen Intensitätsstufen des Tappings assoziiert sind.

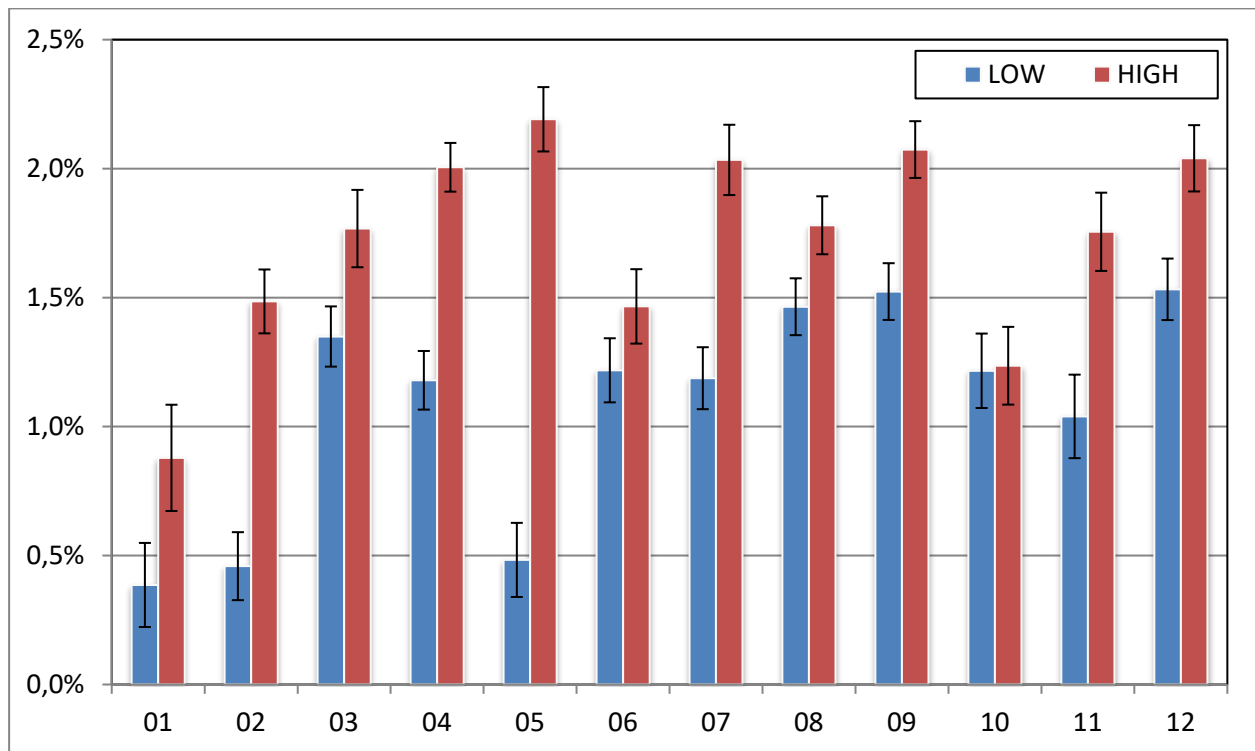


Abbildung 3.5: Darstellung des maximalen prozentualen Anstiegs (mit Angabe des Standardfehlers) der hämodynamischen Antwortfunktion für alle Probanden, gemittelt über alle Durchgänge mit schwachem (blau) und starkem Fingertapping (rot). Die Probanden 1-6 wurden bei 3T gemessen, die Probanden 7-12 bei 7T.

Um eine kongruente Basis für den Vergleich mit der Echtzeit-Datenanalyse zu schaffen, wurden die BOLD-Signale der Scans 8 bis 10 jedes Blocks gemittelt, da in diesem Intervall die höchste Signalamplitude erwartet wurde (siehe Abbildung 2.9). Diese gemittelten Daten bildeten die Grundlage für die nachfolgenden statistischen Analysen. Abbildung 3.5 zeigt, dass die BOLD-Antwort bei der Bedingung mit hoher Intensität durchweg stärker ist als bei der Bedingung mit niedriger Intensität. Vergleicht man die Ausprägung der Trennschärfe zwischen den Intensitätsstufen mit der Anzahl erfolgreicher Durchgänge in Abbildung 3.1, so zeigt sich, dass eine höhere Diskriminationsfähigkeit tendenziell mit einer höheren Anzahl erfolgreicher Durchgänge korreliert. Umgekehrt weist Proband 10, der eine geringere Differenz zwischen den Intensitätsstufen aufweist, eine entsprechend kleine Anzahl erfolgreicher Durchgänge auf.

Um die Variation der BOLD-Antworten in Abhängigkeit von der Intensität zu analysieren, wurde ein gemischtes Modell verwendet. Dieses statistische Modell ist besonders geeignet, um Abhängigkeiten zwischen Messwerten zu modellieren und zu integrieren, die an denselben Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden. Auf diese Weise konnte die Datenstruktur, die durch wiederholte Messungen

innerhalb der Probandengruppe gekennzeichnet ist, angemessen analysiert werden, wodurch zuverlässigere statistische Schlussfolgerungen möglich wurden.

Die statistische Analyse wurde mit der Software SAS (Version SAS / STAT® 9.2, SAS Institute Inc.) durchgeführt. Die resultierenden p-Werte lagen unter dem Wert von 0,0001, was auf einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Intensitätsbedingungen hinweist. Dies zeigt, dass die geforderte Tapping-Intensität einen signifikanten Einfluss auf die gemessene BOLD-Antwort im Gehirn hat und dass die neuronale Aktivität, gemessen an der Stärke des BOLD-Signals, bei stärkerem Tapping ausgeprägter ist und dass diese Veränderung statistisch robust ist.

3.1.2 Vergleich der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Durchgänge

Die Analyse der neuronalen Reaktionen auf Erfolg und Misserfolg liefert aufschlussreiche Erkenntnisse über kognitive Abläufe und die zugrunde liegenden zerebralen Prozesse. Im vorliegenden Kontrast wurden die Unterschiede zwischen erfolgreichen und nicht erfolgreichen Durchgängen untersucht (siehe Tabelle 3.3 und Abbildung 3.6).

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen eine signifikante Aktivierung im linken inferioren frontalen Gyrus (IFG), der häufig mit Entscheidungsfindung und kognitiver Kontrolle in Verbindung gebracht wird (Aron et al. 2004). Darüber hinaus wurde eine bilaterale Aktivierung der Insula festgestellt, einer Region, die maßgeblich an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt ist (Craig 2009).

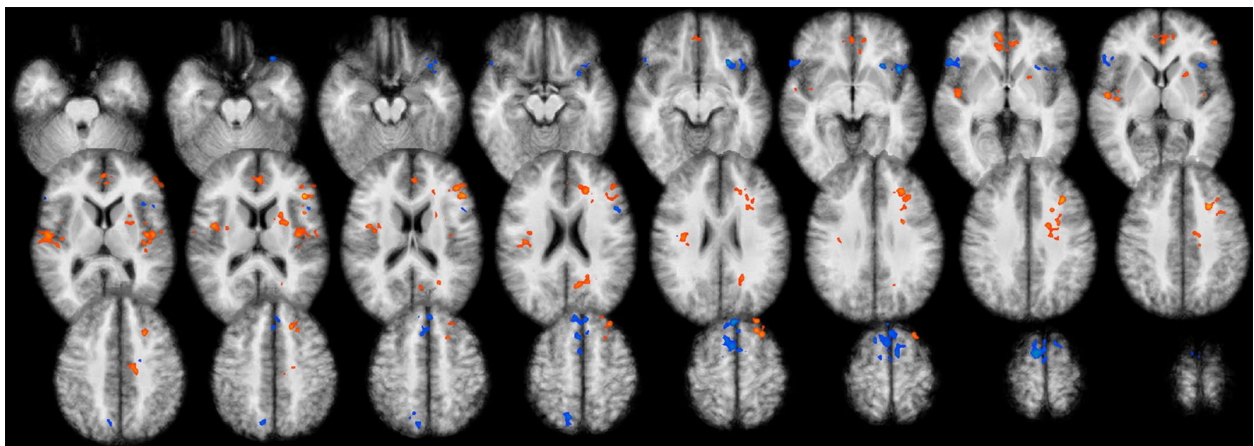


Abbildung 3.6: Axiale MRT-Aufnahmen mit überlagerten Aktivierungsklustern der RFX-Auswertung ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,05$, Brain-Voyager). Die roten Bereiche zeigen eine erhöhte Aktivität im Vergleich von Gewinn- zu Verlustdurchgängen, während die blauen Bereiche eine stärkere Aktivierung bei Verlusten im Vergleich zu Gewinnen darstellen. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Ein Cluster findet sich auch im linken superioren frontalen Gyrus (SFG), einer Hirnregion, die häufig mit höheren kognitiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht wird

(Curtis & D'Esposito 2003). In der linken Hemisphäre ist auch der lentiforme Kern aktiv, der Teil der Basalganglien ist und häufig mit der Verarbeitung von Belohnungen in Verbindung gebracht wird (Delgado 2007).

X	Y	Z	k	T	Region
-42	26	13	38	6,57	LH Gyrus frontalis inferior
39	-1	16	36	5,64	RH Insula
-27	20	-5	66	-5,61	LH Insula
-21	17	40	63	5,47	LH Gyrus frontalis superior
-18	20	58	35	4,66	LH Gyrus frontalis superior
48	-10	7	42	4,55	RH Gyrus praecentralis
3	29	58	30	-4,41	RH Gyrus frontalis superior
6	2	67	99	-4,40	RH Gyrus frontalis superior
-3	41	16	56	4,38	LH Anteriorer cingulärer Kortex
-27	2	31	37	4,29	LH Gyrus praecentralis
-39	-10	10	36	4,19	LH Insula
54	20	1	24	-3,69	RH Gyrus frontalis inferior
-21	8	16	21	3,58	LH Nucleus lentiformis
-24	-52	16	24	3,55	LH Posteriorer cingulärer Kortex
12	-58	55	21	-3,29	RH Precuneus

Tabelle 3.3: Ergebnisse der Gruppenanalyse WIN vs LOSE: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) < 0,05; minimale Clustergröße: 20). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Hervorzuheben ist auch eine Aktivierung im Bereich des anterioren Cingulums. Diese Region ist für ihre Rolle bei der Aufmerksamkeitszuweisung und Konfliktüberwachung bekannt (Bush et al. 2000). Eine Aktivierung, die mit motorischen Planungs- und Ausführungsfunktionen in Zusammenhang stehen könnte, wurde im rechten Gyrus praecentralis gefunden (Hanakawa et al. 2008).

Eine negative Aktivierung wurde im Precuneus der rechten Hemisphäre gefunden, einem Bereich, der mit Selbstreflexion und internen Fokussierungsprozessen in Verbindung gebracht wird (Cavanna 2007).

3.2 FACES1

3.2.1 Transfer- und Verarbeitungszeiten

Um die Möglichkeiten und Grenzen des Neurofeedbacks näher zu untersuchen, wurden zunächst die Übertragungszeiten vom Bildrekonstruktionscomputer des 3-Tesla-MRT analysiert. Über alle zehn Probanden und alle Durchgänge betrug die mittlere Übertragungszeit 316 ms (99,9 % Konfidenzintervall: 295 - 338 ms) mit einer Standardabweichung von 547 ms. Diese Zeiten beinhalten sowohl die Bildrekonstruktion mittels Fourier-Transformation aus dem k-Raum als auch die Netzwerkübertragung zum Präsentationsrechner. Betrachtet man das Box-Plot-Diagramm der einzelnen Probanden (siehe Abbildung 3.7), so sind deutliche Ausreißer zu erkennen (min: 47 ms, max: 5250 ms, 1. Quartil: 125 ms; Median: 250 ms; 3. Quartil: 313 ms).

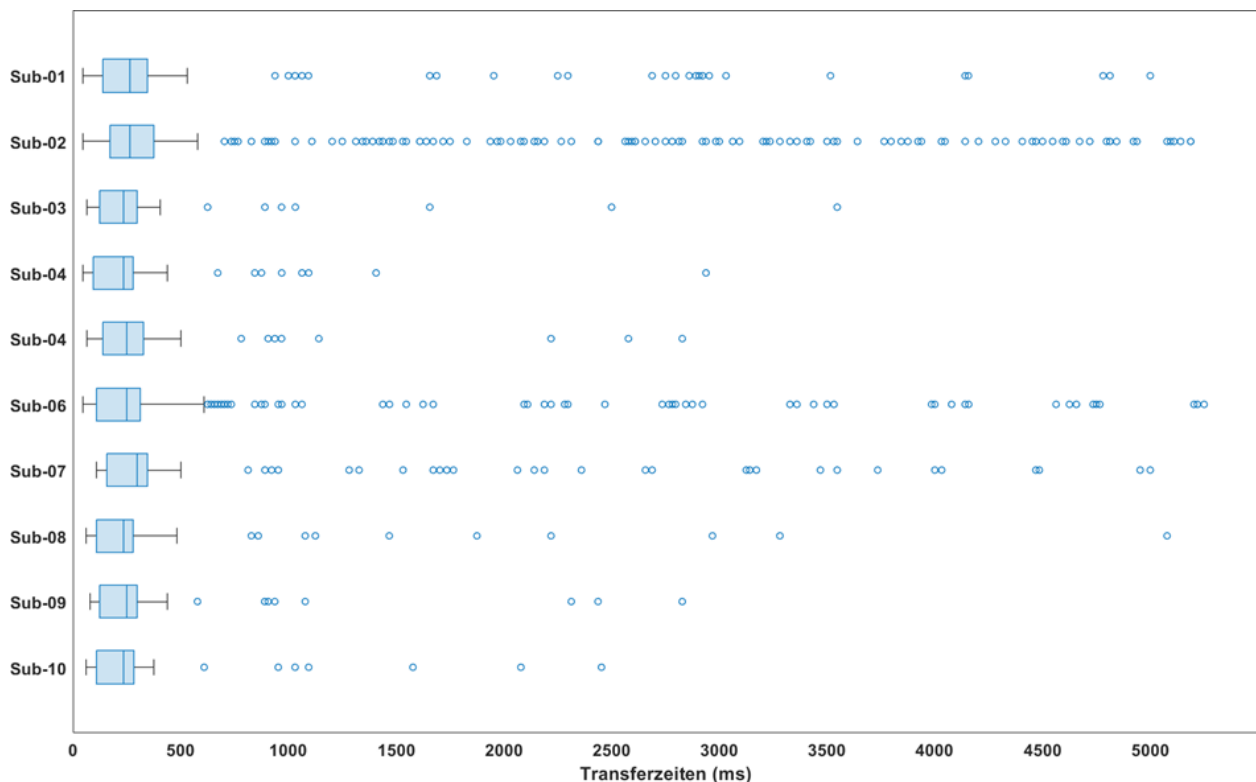


Abbildung 3.7: Box-Plot-Diagramm der Transferzeiten aller Probanden, basierend auf der Auswertung von 720 Transferzeiten pro Versuchsperson während eines Experiments: der Median ist als horizontale Linie dargestellt, das erste und dritte Quartil als Boxränder, die den Quartilsabstand markieren. Die vertikalen Linien zeigen die Streuung der Daten. Ausreißer werden als einzelne Punkte außerhalb dieser Bereiche dargestellt.

Zusätzlich wurde der Zeitaufwand für die Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten (Bewegungskorrektur, Smoothing, Detrending) und die statistische Analyse mit dem *Turbo-BrainVoyager* (PC-Konfiguration: Intel Core i7-3770 3.40Ghz, 32 GB RAM) protokolliert (siehe Abbildung 3.8). Über alle zehn Probanden betrug die mittlere Vorverarbeitungszeit 117 ms mit einer Standardabweichung von 85 ms (99,9 %

Konfidenzintervall: 114 - 120 ms, min: 62 ms, max: 2922 ms, 1. Quartil: 78 ms; Median: 109 ms; 3. Quartil: 140 ms).

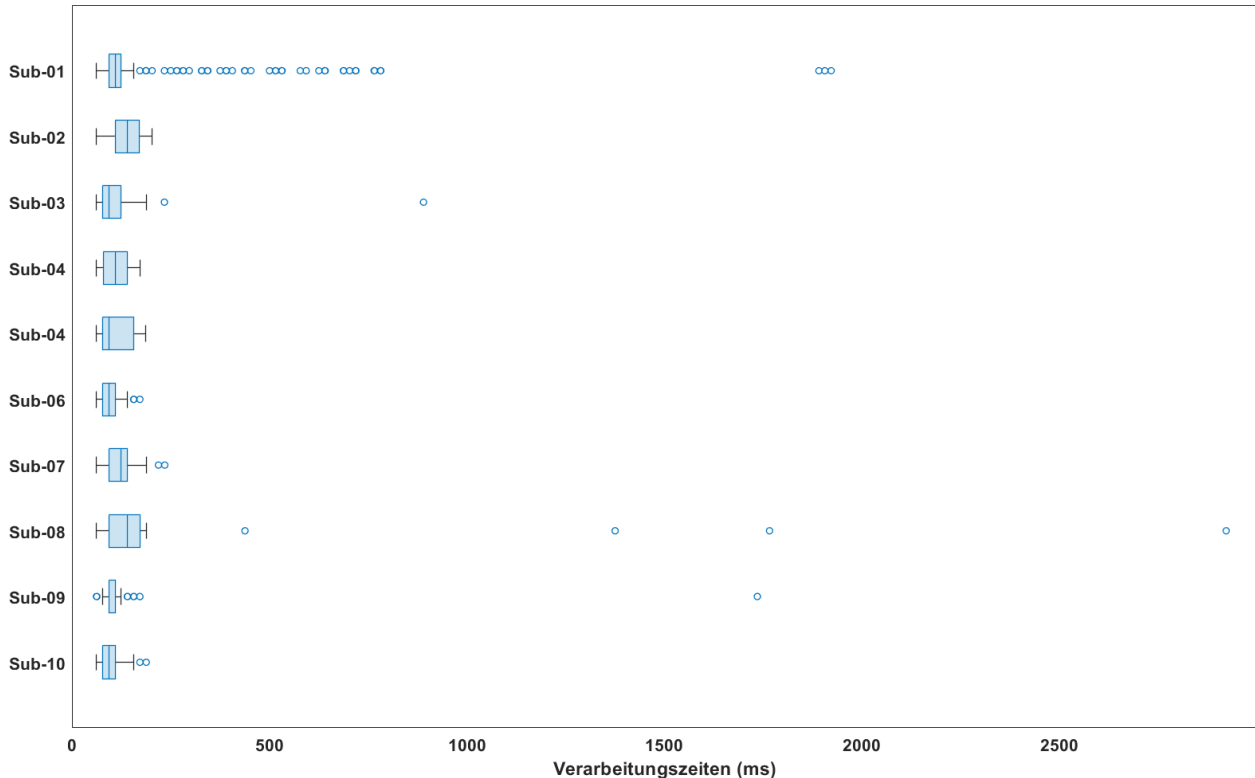


Abbildung 3.8: Box-Plot-Diagramm der Verarbeitungszeiten aller Probanden, basierend auf der Auswertung von 720 Verarbeitungszeiten pro Versuchsperson während eines Experiments: jeder Box-Plot zeigt die Verteilung der Verarbeitungszeiten eines Probanden während des gesamten Experiments. Der Median wird durch die horizontale Linie innerhalb jeder Box dargestellt. Die Ränder jeder Box stellen das erste und dritte Quartil dar, den Interquartilsabstand, in dem sich die mittleren 50 % der Verarbeitungszeiten befinden. Die vertikalen Linien, die aus der Box herausragen, stellen die Streuung der Daten dar. Punkte außerhalb dieser Bereiche werden als Ausreißer betrachtet und einzeln dargestellt.

Betrachtet man die Transfer- und Vorverarbeitungszeiten zusammen, so werden für alle Teilschritte bis zur Präsentation des Feedbacks an den Probanden im Mittel $434 \text{ ms} \pm 560 \text{ ms}$ benötigt (99,9 % Konfidenzintervall: 412 - 456 ms, min: 125 ms, max: 6891 ms, 1. Quartil: 235 ms; Median: 344 ms; 3. Quartil: 422 ms). Dies liegt deutlich unter der üblichen Repetitionszeit von 2000 ms.

3.2.2 Online-Datenanalyse

Die Aufgabe der Teilnehmer war es, während der Neurofeedback-Sitzungen ein möglichst intensives Lächeln auf dem computergenerierten Gesicht zu erzeugen. Um dies zu erreichen, wurde die Aktivität in ihrem individuellen motorischen Kortex genutzt, der mithilfe des funktionellen Lokalisators identifiziert wurde. Die mentale Strategie, um dieses Ziel zu erreichen, sollte von den Probanden individuell durch Selbstversuche herausgefunden werden. Im Vorfeld wurden jedoch mögliche Strategien mit den Probanden besprochen.

Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 3.9 der der Ablauf des zweiten Durchgangs der zweiten Versuchsperson (Sub-02) eines solchen NFB-Experiments dargestellt. Die graue Linie stellt den zeitlichen Signalverlauf in der ROI im rechten primär-motorischen Areal nach der Vorverarbeitung der Daten dar. Die rote Linie repräsentiert den Onset-Vektor, d. h. zu welchem Zeitpunkt Neurofeedback und wann die Ruhebedingung durchgeführt wurde. Daraus errechnet sich zu jedem Zeitpunkt die individuelle Baseline (gelbe Linie). Der zeitliche Signalverlauf in Bezug auf die Baseline ergibt dann die relative Signaländerung, die im Verhältnis zur maximalen Signaländerung den Wert des Parameters „Happy“ für den aktuellen Zeitpunkt bestimmt (blauer Balken).

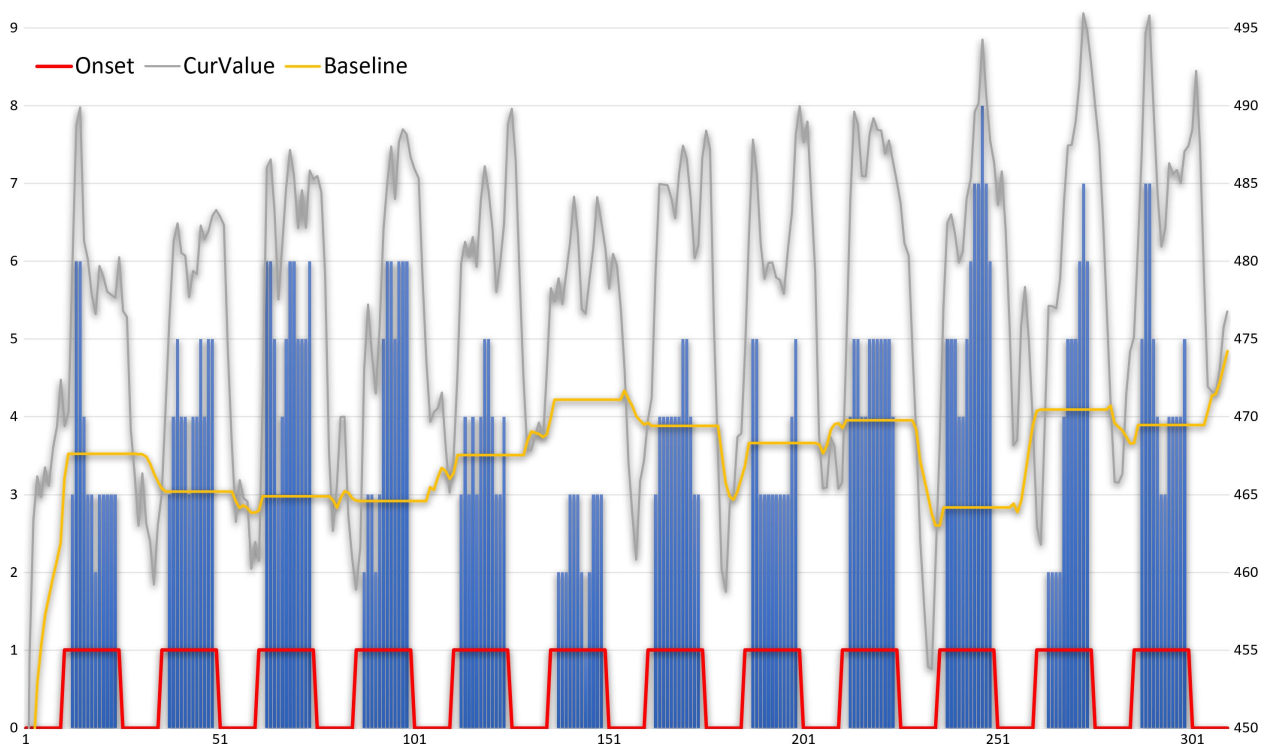


Abbildung 3.9: Exemplarischer Signalverlauf eines NFB-Experiments (Sub-02, Durchgang 2). Dargestellt ist der zeitliche Verlauf des Signals in der ROI im rechten primär-motorischen Kortex nach der Datenvorverarbeitung (graue Linie, rechte y-Achse). Der Onset-Vektor in rot markiert die Neurofeedback- und Ruhephasen. Die Baseline, dargestellt durch die gelbe Linie, zeigt die zu jedem Zeitpunkt ermittelten individuellen Ausgangswerte (rechte y-Achse). Die blauen Balken (linke y-Achse) visualisieren die relative Signaländerung im Vergleich zur Baseline, die den Parameter 'Happy' zu den jeweiligen Zeitpunkten bestimmt. Diese Werte sind relativ zur maximalen Signaländerung gesetzt. Die Abbildung verdeutlicht die dynamischen Anpassungen des Signals im Verlauf der Neurofeedback-Sitzung.

Von allen getesteten Algorithmen lieferte auch hier der Sliding-Window-Ansatz die robustesten Ergebnisse (Kopel et al. 2019). Eine besondere Herausforderung bei der Berechnung der Baseline ergab sich dann, wenn es den Teilnehmenden nicht gelang, die motorische Aktivität in den Ruhephasen in ausreichendem Maße zu reduzieren. In solchen Fällen stieg die Baseline überproportional an, was die Kalibrierung erschwerte, wie z.B. im sechsten Block in Abbildung 3.9 zu sehen ist. Zukünftige Anpassungen sollten darauf abzielen, die Genauigkeit der Baseline-Anpassung durch stabilere Berechnungsmethoden zu verbessern (Heunis et al. 2020).

Durch die Rückmeldung des lächelnden Gesichts als positive soziale Interaktion sollten die Teilnehmer lernen, den zugrunde liegenden physiologischen Prozess als eine Art operante Konditionierung zu kontrollieren (Rief & Birbaumer 2010). Die Hypothese war, dass die Teilnehmer im Laufe der Messungen eine Verbesserung ihrer Fähigkeiten erfahren würden, die sich in einem Anstieg des Parameters 'Happy' widerspiegeln würde. Entgegen dieser Erwartung zeigen die in Abbildung 3.10 dargestellten Daten bei einigen Teilnehmern eine Verbesserung, bei anderen hingegen eine Regression. Im Durchschnitt aller Teilnehmer ist sogar eine leichte Verschlechterung zu erkennen. Die hohe Standardabweichung deutet auf eine deutliche Variabilität der Ergebnisse hin und erschwert deren Interpretation.

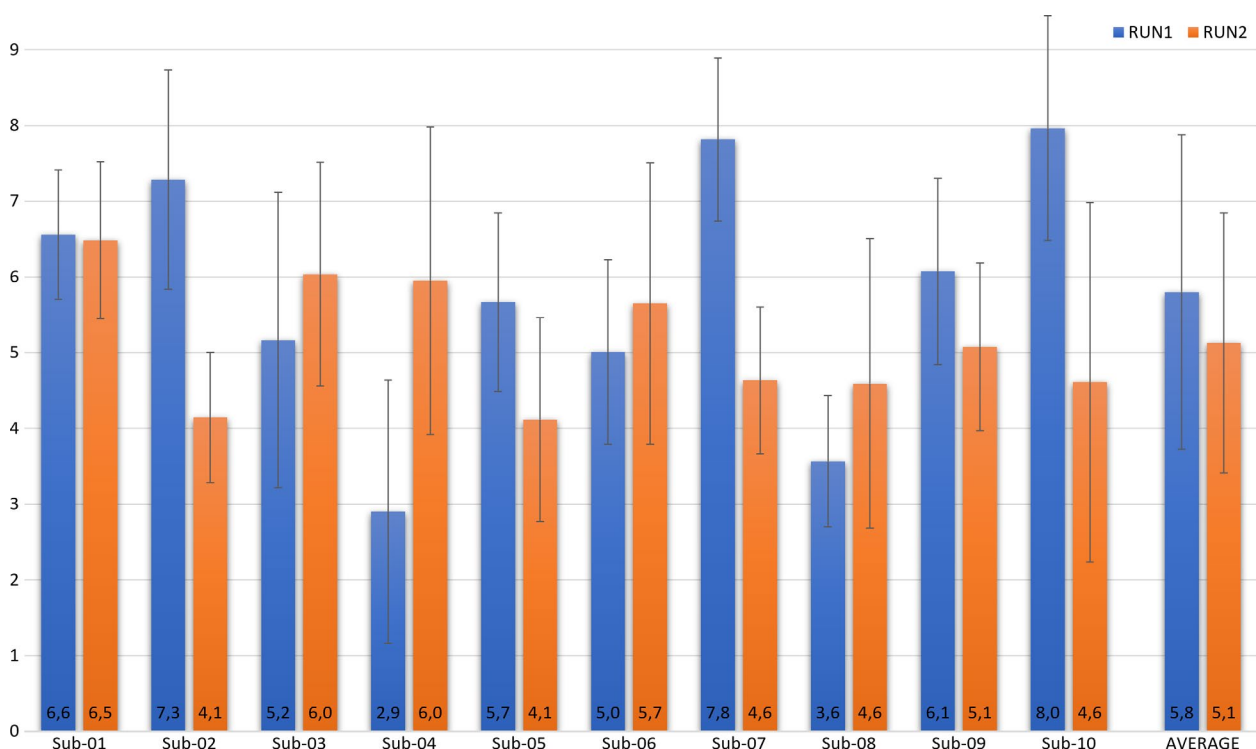


Abbildung 3.10: Mittelwert und Standardabweichung des Parameters 'Happy' im ersten (blau) und zweiten (orange) Durchgang für jeden Teilnehmenden (Sub-01 bis Sub-10) sowie der Gesamtmittelwert der Gruppe (AVERAGE). Dieser Parameter quantifiziert auf einer Skala von 0 bis 10 die Fähigkeit der Versuchspersonen, die neuronale Aktivität in ihrer individuellen ROI des sensomotorischen Kortex zu modulieren. Die Berechnung erfolgte relativ zur maximalen sowie zur Baseline-Aktivierung und dient als Indikator für die Effektivität bei der Maximierung der individuellen Aktivierung.

Um trotz dieser Variabilität fundierte Aussagen treffen zu können, wurde ein ungerichteter t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt, um zu prüfen, ob sich die Mittelwerte unterscheiden. Um zu beurteilen, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Wiederholungen besteht, wurde zunächst ein Korrelationstest durchgeführt. Hier ergab sich eine geringe bis keine Korrelation ($r = -0,155$, $p = 0,091$, $n = 120$). Die Differenz zwischen den Messungen ist gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt ($SPSS: t=0,985$; $p=0,222$), aber es wurde kein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen diesen festgestellt ($t(119) = 2,545$; $p = 0,012$). Somit konnte weder ein substanzieller Lernerfolg noch eine Tendenz zur Verschlechterung über die Zeit eindeutig nachgewiesen werden.

3.2.3 Offline-Auswertungen

Die Offline-Auswertung der Messdaten erfolgte nach dem in Kapitel 2.8 beschriebenen Verfahren. Zur Detektion und Reduktion von Bewegungsartefakten wurden die vorverarbeiteten Daten mit der *MATLAB*-Toolbox *ART* (ARTifact detection Tools) analysiert (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon 2012). Diese hilft bei der Erkennung von Signalintensitäts- und Bewegungsausreißern, die in der anschließenden statistischen Analyse ausgeschlossen, interpoliert oder im General Linear Model (GLM) separat gewichtet werden können.

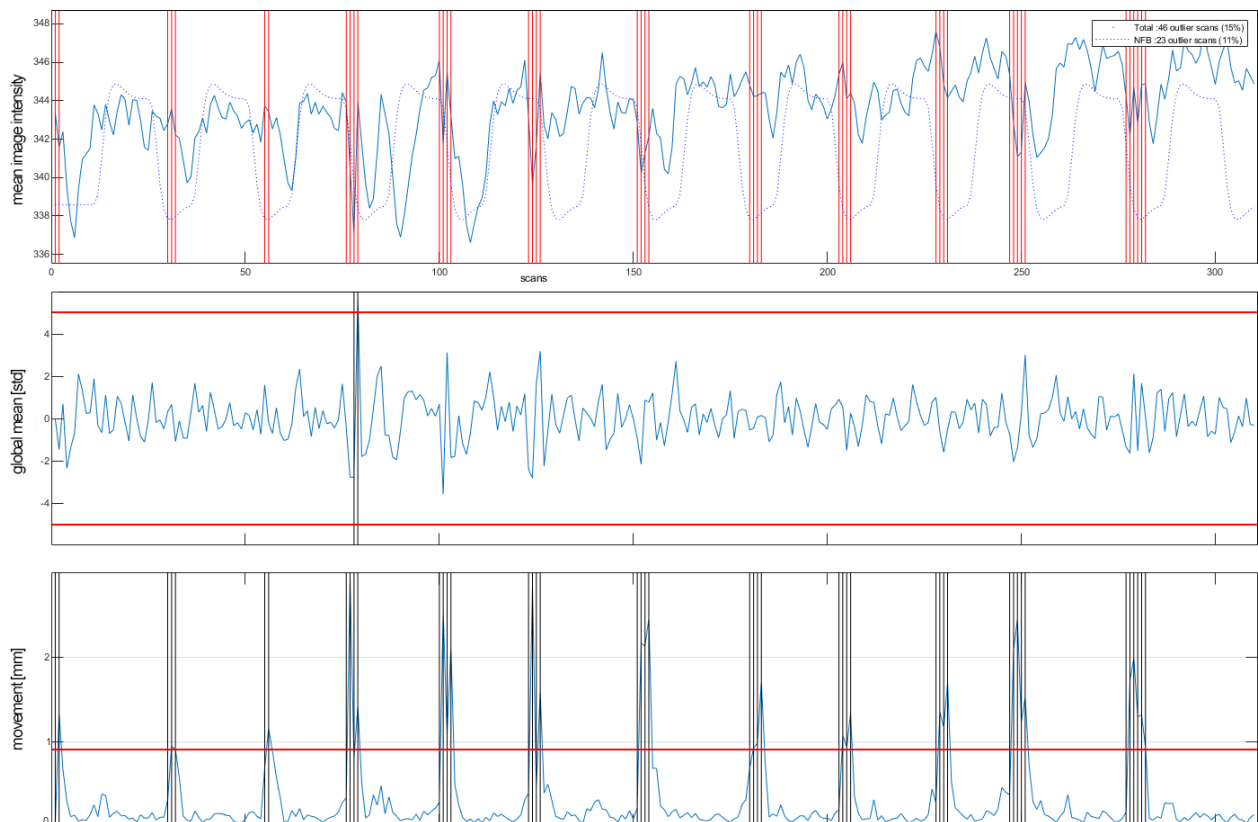


Abbildung 3.11: Grafische Darstellung zur Erkennung von globalen Mittelwert- und Bewegungsausreißern mittels ART-Toolbox. Das obere Diagramm zeigt das globale BOLD-Signal der gesamten Großhirnrinde als Funktion über die Zeit, wobei alle als Ausreißer identifizierten Scans mit roten vertikalen Linien markiert sind. Insgesamt wurden für den Probanden (Sub-03) im zweiten Durchlauf 46 Scans als Ausreißer erkannt (46 von 310 = 14,8 %), von denen 23 innerhalb des NFB-Blocks lagen. Der dazugehörige Regressor aus der Designmatrix wurde als gestrichelte Linie überlagert. Das mittlere Diagramm zeigt die z-transformierten Scan-zu-Scan-Differenzen des globalen BOLD-Signals. Werte größer als fünf werden als Ausreißer klassifiziert. Das untere Diagramm zeigt die Scan-zu-Scan Unterschiede der Bewegungsparameter als ein einziges zusammengesetztes Bewegungsmaß (Framewise Displacement), wobei Werte größer als 0,9 als Ausreißer klassifiziert wurden.

Abbildung 3.11 illustriert exemplarisch die Evaluierung der Daten differenziert nach Ausreißern und regulären Daten und definiert die Kriterien, die zur Bewertung herangezogen wurden. Das obere Diagramm zeigt dabei das globale BOLD-Signal über die gesamte Großhirnrinde als Funktion der Zeit. Diese Zeitreihe ist mit dem entsprechenden Regressor aus der Designmatrix überlagert, der als gestrichelte Linie dargestellt ist und die Zeitpunkte des Fingertappings und der Ruhephasen markiert. Hier sind alle Scans, die als Ausreißer identifiziert wurden, durch rote vertikale Linien gekennzeichnet. Das mittlere Diagramm zeigt

die z-transformierten Scan-zu-Scan-Differenzen des globalen BOLD-Signals, wobei Werte über fünf als Ausreißer klassifiziert wurden. Das untere Diagramm zeigt die z-transformierten Scan-zu-Scan-Differenzen der Bewegungsparameter, die zu einem einzigen zusammengesetzten Maß der Frame-weiten Verschiebung zusammengefasst wurden, wobei Werte über 0,9 als Ausreißer definiert wurden. Im konkreten Beispiel für Sub-03 wurden im zweiten Durchgang 46 von insgesamt 310 Scans (entspricht 14,8 %) als Ausreißer identifiziert, von denen 23 während des NFB-Blocks auftraten.

Die sorgfältige Identifizierung und Behandlung von Ausreißern ist wichtig für die Qualität und statistische Genauigkeit der Messergebnisse. Ausreißer können durch technische Störungen, menschliche Fehler oder untypische physiologische Reaktionen verursacht werden und beeinflussen die Zuverlässigkeit der Datenbasis erheblich. Ihre korrekte Behandlung minimiert Verzerrungen und erhöht damit die Validität der Ergebnisse. Dies verbessert nicht nur die Interpretierbarkeit der Ergebnisse, sondern erhöht auch die wissenschaftliche Aussagekraft der Studie.

Diese und weitere Parameter wurden für jeden Studienteilnehmer bestimmt und für eine Qualitätsbewertung mithilfe der *MATLAB*-Toolbox *CONN* aggregiert, wie in Abbildung 3.12 dargestellt. Der Geigenplot zeigt die Anzahl der als Ausreißer klassifizierten Scans, die maximalen und mittleren Bewegungsparameter sowie die maximalen und mittleren globalen Signaländerungen jedes Probanden aus den beiden Hauptmessungen. Für Probanden, deren Werte in einem oder mehreren Parametern das 1,5-fache des Interquartilsabstandes (IQR) unterhalb des ersten Quartils (1st Q) oder oberhalb des dritten Quartils (3rd Q) überschreiten, ist eine intensive Prüfung erforderlich, um zu entscheiden, ob ihre Daten in die Gruppenanalysen einbezogen werden sollen.

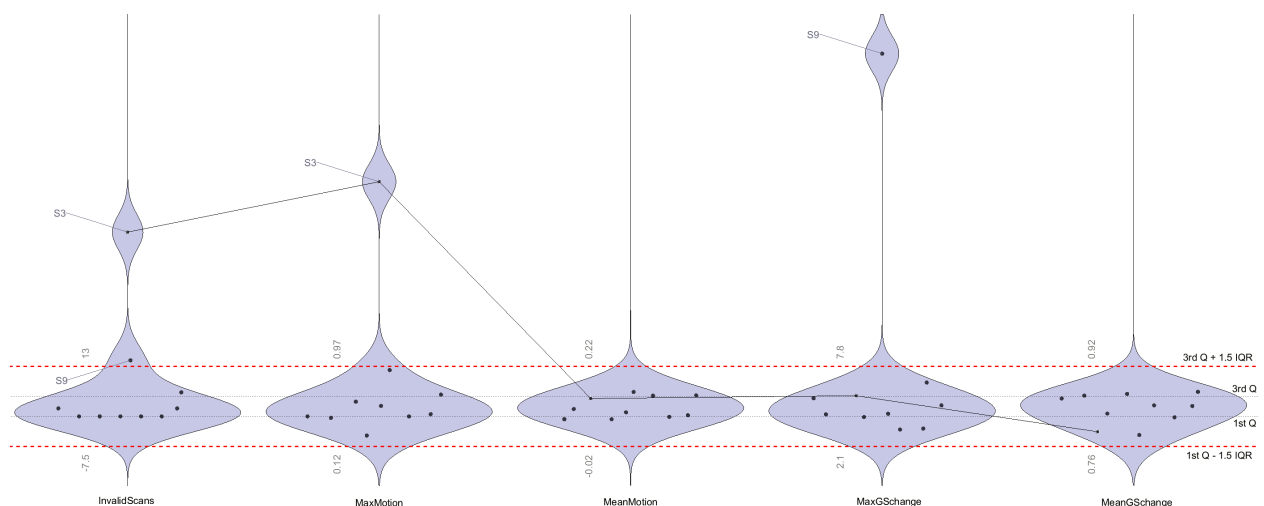


Abbildung 3.12: Geigenplot der Qualitätskontrollparameter aus den Hauptmessungen für alle Teilnehmer der FACES1-Studie mit Hilfe der *CONN*-Toolbox. Diese Darstellung enthält die Anzahl der als Ausreißer identifizierten Scans (*InvalidScans*), die maximalen (*MaxMotion*) und mittleren (*MeanMotion*) Bewegungsparameter sowie die maximalen (*MaxGSchange*) und mittleren (*MeanGSchange*) globalen Signaländerungen. Probanden, deren Werte um das 1,5-fache des Interquartilsabstandes (IQR) über dem dritten Quartil (3rd Q) oder unter dem ersten Quartil (1st Q) liegen, wurden markiert und müssen hinsichtlich ihrer Eignung für die Gruppenanalyse weiter untersucht werden. Besonders hervorgehoben sind Sub-03 (S3) mit signifikanten Bewegungsausreißern und Sub-09 (S9) mit auffälligen globalen Signaländerungen.

Der Studienteilnehmer Sub-03 stellte hier aufgrund seiner markanten Bewegungsparameter den größten Problemfall dar, obwohl er in der durchschnittlichen Bewegung im Normbereich lag und auch die globalen Signalschwankungen nicht auffällig waren. Deutlichere Defizite in dieser Hinsicht zeigte Sub-09. Dennoch wurden die Daten beider Teilnehmer in die Gruppenanalyse einbezogen. Diese Entscheidung basierte auf der Überlegung, dass die durchschnittlichen Bewegungsintensitäten der beiden Probanden in einem unauffälligen Bereich lagen und es keine signifikanten Schwankungen im Gesamtsignal gab, was darauf hindeutete, dass die Daten insgesamt für die Analyse geeignet waren. Darüber hinaus ermöglicht die statistische Methodik des General Linear Model (GLM) die Modellierung von Ausreißern als Kovariaten, um deren potenzielle Verzerrung der Ergebnisse zu kontrollieren. Diese Vorgehensweise ermöglichte es, die Integrität der Daten zu gewährleisten und ein möglichst vollständiges Bild der untersuchten Stichprobe zu erhalten.

3.2.4 Ergebnisse der funktionellen Lokalisatoren

Um die Validität der Echtzeit-Messungen zu überprüfen, wurden auch die funktionellen Lokalisatoren (INIT in Abbildung 2.12 in Kapitel 2.7.2) der einzelnen Probanden mit dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) analysiert. Zur Verifizierung der korrekten Bearbeitung der Aufgabenstellung wurde der Signalverlauf im Bereich des rechten primär-motorischen Kortex (M1) bei allen Teilnehmern extrahiert (siehe Abbildung 3.13). Ziel dieser Vorgehensweise war es, die individuelle BOLD-Antwort zu erfassen und somit eine Überprüfung der Aufgabenbearbeitung zu ermöglichen.

Die Einzelergebnisse wurden dann zusammengefasst und die Verteilung der Einzelwerte pro Probanden mittels t-Statistik auf signifikante Effekte untersucht (RFX). Die in der Vorverarbeitung ermittelten Bewegungsparameter und die als invalide markierten Scans wurden als Störregressoren im generalisierten linearen Modell (GLM) berücksichtigt.

Die Analyse der BOLD-Signalverläufe zeigte eine individuelle Variabilität zwischen den Teilnehmenden. Auch bei der Aggregation der Daten aller zehn Teilnehmenden konnte der erwartete Signalverlauf ermittelt werden, was die Robustheit der angewandten Methodik stützt. Trotz der beobachteten individuellen Unterschiede und Unregelmäßigkeiten bei einzelnen Teilnehmenden hatten diese keinen Einfluss auf die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Gruppenanalyse, was die Validität und Reliabilität der Studienergebnisse und die Eignung dieses Ansatzes als Methode zur funktionellen Lokalisation unterstreicht.

Für die Gruppenanalyse mittels Random-Effects-Modells (RFX) wurden die Softwarepakete *BrainVoyager 22* und *SPM12* verwendet. Durch den parallelen Einsatz beider Softwarepakete ist eine umfassendere Analyse der Daten unter optimaler Nutzung der jeweiligen Stärken beider Systeme möglich. Dies ermöglicht einen vergleichenden Ansatz, der die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der erhaltenen Ergebnisse erheblich verbessern kann.

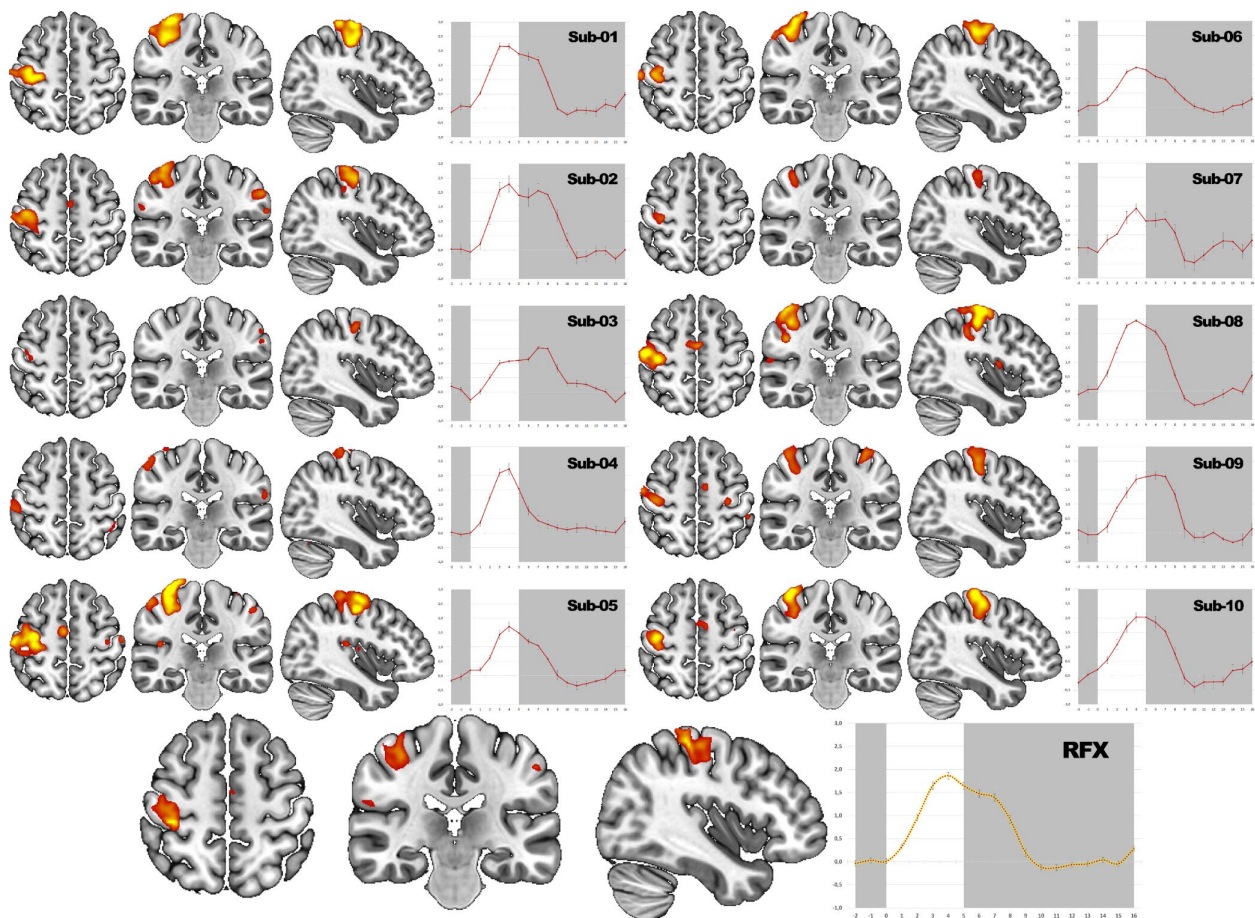


Abbildung 3.13: Statistische Auswertung der INIT-Messdaten mit der Software SPM12. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{FWE}) < 0,05$, minimale Clustergröße: 15) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152 für jeden Probanden sowie die Gruppenanalyse (RFX) ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,0001$, minimale Clustergröße: 15). Zur genaueren Untersuchung der individuellen BOLD-Antworten wurde zusätzlich der gemittelte Signalverlauf im rechten primär-motorischen Kortex (M1) extrahiert. Der graue Bereich stellt die Ruhebedingung dar, der weiße Bereich den aktiven Block. Erwartungsgemäß zeigte sich eine hohe interindividuelle Variabilität. Auch nach den Korrekturen für Sub-03 sind hier die größten Abweichungen zu erkennen. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

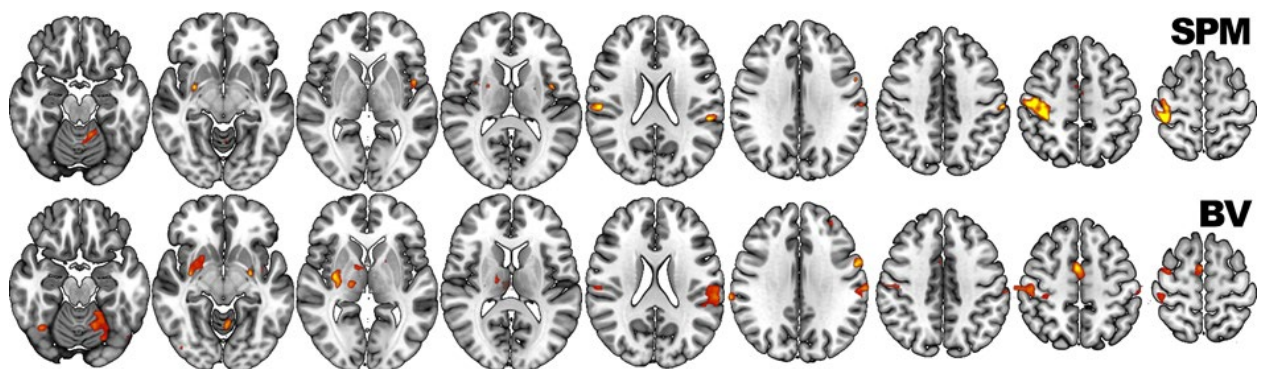


Abbildung 3.14: Vergleich der Gruppenanalyse des funktionellen Lokalisators mit allen 10 Probanden ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,0001$, minimale Clustergröße: 15) mit SPM12 (obere Reihe) und BrainVoyager 22 (untere Reihe) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Vergleicht man die Gruppenauswertungen in Abbildung 3.14 der beiden Auswerteprogramme *SPM12* (obere Zeile) und *BrainVoyager 22* (untere Zeile), so zeigen sich neben den Gemeinsamkeiten auch deutliche Unterschiede. Während *SPM* vor allem im rechten primär-motorischen Kortex stabilere Ergebnisse zu liefern scheint, zeigt *BrainVoyager* kontralateral im Kleinhirn, in den Basalganglien und im supplementär motorischen Areal (SMA) signifikantere Ergebnisse. Es bleibt jedoch unklar, welche von beiden eine höhere Validität besitzt.

Insgesamt wurden in beiden Analysen die erwarteten Regionen des motorischen Systems nachgewiesen (siehe Tabelle 3.4). Dabei ist das Putamen für die Strategie zuständig, während der motorische Kortex und das Kleinhirn für die räumlich-zeitlichen Abläufe verantwortlich sind (Bear et al. 2018). Zum Motorkortex gehört hier der im Gyrus precentralis liegende primär-motorische Kortex (Brodmann Areal 4). Der somatosensorische Kortex, der vor allem für die haptische Verarbeitung zuständig ist, liegt hinter dem Sulcus centralis im Gyrus postcentralis (Schneider & Fink 2013).

X	Y	Z	k	T	Region
40	-30	58	174	13,4	RH Gyrus postcentralis (64%), Gyrus precentralis (35%)
54	-20	20	19	10,9	RH Operculum (70%), Gyrus supramarginalis (29%)
-54	-34	22	5	9,2	LH Gyrus temporalis superior (92%)
-60	-22	42	5	8,7	LH Lobulus parietalis inferior (56%), RH Gyrus supramarginalis (43%)
30	-2	-6	5	8,4	RH Putamen (80%)
-16	-48	-22	11	7,5	Cerebellum (100%)

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Gruppenanalyse für den funktionellen Lokalisator mit *SPM12*: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,0001$; minimale Clustergröße: 5). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Prozentangaben neben den Regionen geben den Anteil des Clusters in der jeweiligen Region an, basierend auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Um die Konsistenz der stimulusinduzierten Hirnaktivierung über alle Probanden hinweg zu überprüfen, wurde eine Inter-Subjekt-Korrelations-Analyse (ISC) durchgeführt. Die ISC ist im Gegensatz zum GLM ein modellfreier Ansatz, bei dem die Korrelation der hämodynamischen Aktivitätszeitreihe zwischen den einzelnen Probanden berechnet wird (Hasson et al. 2004). Die Analyse wurde mit *BrainVoyager* durchgeführt.

Aus den drei Hauptregionen, die durch die Gruppenauswertung identifiziert wurden, dem rechten primär-motorischen Kortex (M1), dem supplementär-motorischen Areal (SMA) und dem kontralateral gelegenen linken Cerebellum, wurden die Zeitreihen gemittelt und extrahiert und paarweise Korrelationswerte gebildet. Diese Ergebnisse wurden in einer Korrelationsmatrix dargestellt (siehe Abbildung 3.15), um die Wechselbeziehungen zwischen allen Teilnehmern zu veranschaulichen. Auf der Hauptdiagonalen wird die Korrelation mit sich selbst berechnet, die immer eins ist. Bei Werten ab 0,5 wird ein hoher, ab 0,7 ein sehr hoher Zusammenhang angenommen (Kuckartz et al. 2013). Ein hoher Wert deutet darauf hin, dass die

Teilnehmer ähnliche Aktivierungsmuster in der betreffenden Hirnregion zeigen, während ein niedriger Korrelationswert auf eine größere Variabilität in den Reaktionen der Teilnehmer hinweist.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1,00	0,62	0,65	0,60	0,70	0,77	0,46	0,85	0,66	0,72	1	1,00	0,44	0,45	0,40	0,60	0,51	0,37	0,62	0,34	0,46	1	1,00	0,30	0,37	0,41	0,37	0,42	0,34	0,56	0,23	0,44
0,62	1,00	0,72	0,56	0,64	0,60	0,38	0,69	0,69	0,49	2	0,44	1,00	0,40	0,51	0,49	0,53	0,39	0,66	0,38	0,44	2	0,30	1,00	0,61	0,50	0,51	0,47	0,54	0,70	0,38	0,52
0,65	0,72	1,00	0,51	0,63	0,55	0,31	0,59	0,75	0,58	3	0,45	0,40	1,00	0,24	0,40	0,26	0,09	0,47	0,58	0,33	3	0,37	0,61	1,00	0,49	0,32	0,29	0,37	0,66	0,57	0,51
0,60	0,56	0,51	1,00	0,71	0,63	0,47	0,74	0,53	0,65	4	0,40	0,51	0,24	1,00	0,67	0,59	0,44	0,55	0,32	0,62	4	0,41	0,50	0,49	1,00	0,54	0,55	0,49	0,69	0,26	0,60
0,70	0,64	0,63	0,71	1,00	0,78	0,53	0,83	0,69	0,74	5	0,60	0,49	0,40	0,67	1,00	0,62	0,53	0,73	0,48	0,64	5	0,37	0,51	0,32	0,54	1,00	0,57	0,52	0,68	0,25	0,76
0,77	0,60	0,55	0,63	0,78	1,00	0,49	0,77	0,57	0,69	6	0,51	0,53	0,26	0,59	0,62	1,00	0,38	0,68	0,26	0,62	6	0,42	0,47	0,29	0,55	0,57	1,00	0,46	0,60	0,25	0,62
0,46	0,38	0,31	0,47	0,53	0,49	1,00	0,53	0,31	0,49	7	0,37	0,39	0,09	0,44	0,53	0,38	1,00	0,57	0,17	0,56	7	0,34	0,54	0,37	0,49	0,52	0,46	1,00	0,60	0,22	0,59
0,85	0,69	0,59	0,74	0,83	0,77	0,53	1,00	0,79	0,84	8	0,62	0,66	0,47	0,55	0,73	0,68	0,57	1,00	0,47	0,70	8	0,56	0,70	0,66	0,69	0,68	0,60	0,60	1,00	0,48	0,76
0,66	0,69	0,75	0,53	0,69	0,57	0,31	0,79	1,00	0,61	9	0,34	0,38	0,58	0,32	0,48	0,26	0,17	0,47	1,00	0,21	9	0,23	0,38	0,57	0,26	0,25	0,25	0,22	0,48	1,00	0,27
0,72	0,49	0,58	0,65	0,74	0,69	0,49	0,84	0,61	1,00	10	0,46	0,44	0,33	0,62	0,64	0,62	0,56	0,70	0,21	1,00	10	0,44	0,52	0,51	0,60	0,76	0,62	0,59	0,76	0,27	1,00
0,67	0,60	0,59	0,60	0,69	0,65	0,44	0,74	0,62	0,65	0,47	0,47	0,36	0,48	0,57	0,49	0,39	0,61	0,36	0,51	0,38	0,50	0,46	0,50	0,50	0,47	0,46	0,64	0,32	0,56		
rechter primär-motorischer Kortex (0,62)										supplementär-motorisches Areal (0,47)										linkes Cerebellum (0,48)											

Abbildung 3.15: Inter-Subjekt-Korrelationsmatrix für drei definierte Hirnregionen, durchgeführt mit BrainVoyager. Die Matrix zeigt die paarweisen Korrelationswerte der hämodynamischen Aktivitätszeitreihen zwischen zehn Probanden, farblich kodiert von weiß (0) bis rot (1). Regionen: rechter primär-motorischer Kortex (M1), supplementär-motorisches Areal (SMA) und linkes Cerebellum. Die intensivere Rotfärbung zeigt eine höhere Übereinstimmung in den Aktivitätsmustern. Die hellgrauen Zahlen unter jeder Spalte geben die durchschnittliche Korrelation des jeweiligen Probanden mit allen anderen an, während die Werte hinter den Regionennamen die durchschnittliche Korrelation zwischen allen Messungen in dieser Region angeben. Die Zahlen über und zwischen den Diagrammen stellen die Probandennummern dar.

Die ISC-Analyse kann daher helfen, konsistente Reaktionen auf Stimuli oder Aufgaben unter den Teilnehmern zu identifizieren und mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Reaktionen und anderen Faktoren wie kognitiven Prozessen, Verhaltensleistung oder individuellen Unterschieden zu untersuchen. Die berechneten Werte sind zusätzlich farblich zwischen weiß (0) und rot (1) skaliert, um die visuelle Interpretation zu erleichtern. Der hellgraue Wert unter der Matrix gibt die mittlere Korrelation des jeweiligen Probanden mit allen anderen an und die Zahl hinter dem Regionennamen die mittlere Korrelation zwischen allen Messungen.

Insgesamt sind die Korrelationen in M1 am deutlichsten, wobei Sub-07 die größten Abweichungen aufweist. In der SMA und im Kleinhirn sind die Korrelationen zwischen den Zeitreihen etwas geringer. Es scheint daher eine gute Wahl zu sein, M1 als Zielregion für das Neurofeedback zu verwenden.

3.2.5 Ergebnisse der Hauptmessung

Für die detaillierte Auswertung der Hauptmessung wurde zunächst für jeden Probanden eine individuelle Analyse mit Hilfe von SPM12 durchgeführt (siehe Abbildung 3.16). Die so gewonnenen Daten wurden anschließend aggregiert, um eine umfassende Gruppenanalyse durchführen zu können (siehe Abbildung 3.19).

In der vorliegenden Analyse wurden analog zu den vorangegangenen Messungen die Bewegungsparameter und die als invalide markierten Scans als Kovariaten in das General Linear Model (GLM) integriert. Die Ergebnisse zeigen analog zu den vorangegangenen Messungen Aktivierungen im Bereich des motorischen Kortex. Darüber hinaus zeigen sich bei allen Teilnehmenden signifikante Aktivierungen im visuellen Kortex

während der visuellen Stimulation mit Gesichtern. Eine Aktivierung in den emotionalen Arealen konnte in der Studie jedoch nicht nachgewiesen werden.

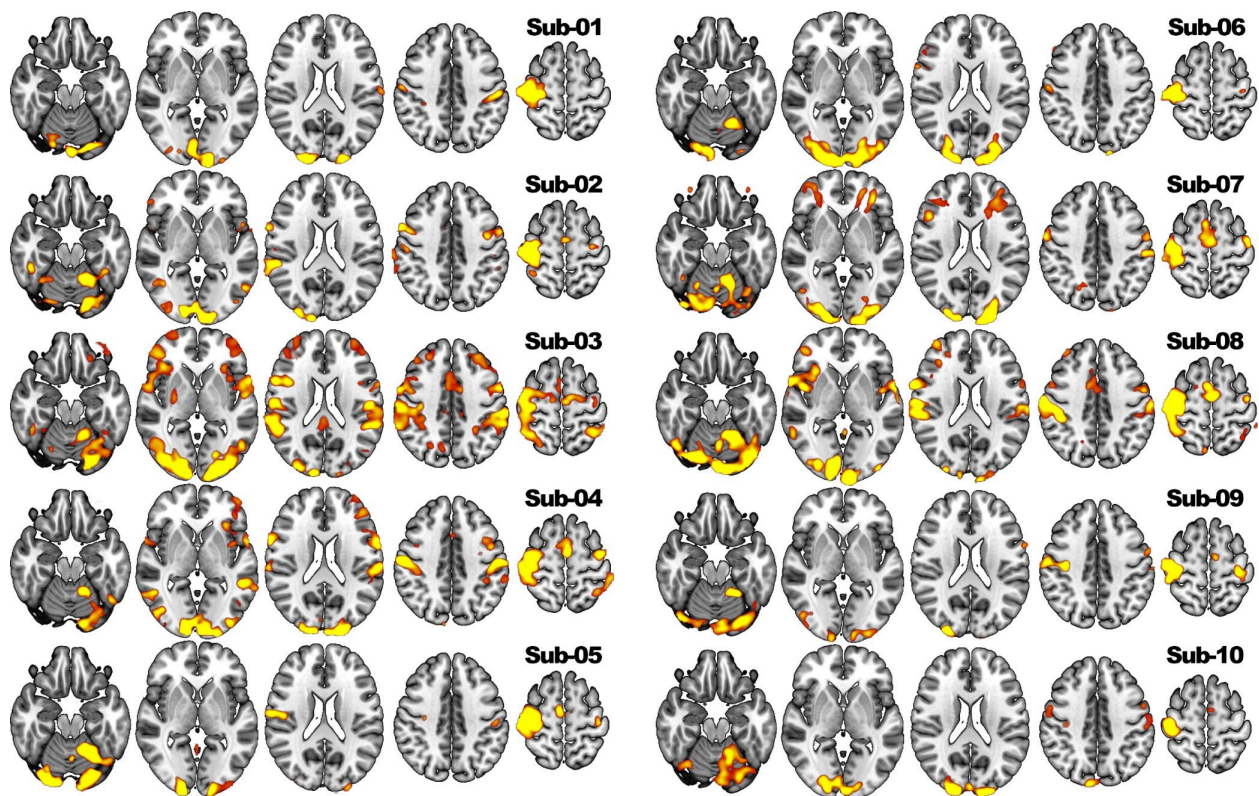


Abbildung 3.16: Die Ergebnisse aller Einzelauswertungen mit SPM12 ($p(\text{FWE}) < 0,001$, minimale Clustergröße: 15) als Überlagerung auf das ICBM-Template MNI152. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Um die Qualität der Daten besser beurteilen zu können, wurden die Signalverläufe für jeden Probanden im rechten primär-motorischen Kortex (M1) extrahiert und gemittelt, wie in Abbildung 3.17 dargestellt. Die Signalintensität zeigt eine interindividuelle Varianz, die im erwarteten Bereich von etwas über einem Prozent bis knapp unter zweieinhalb Prozent liegt. Im Mittel aller Teilnehmenden beträgt der Signalwert etwa eineinhalb Prozent. Die Varianz zwischen den Probanden ist relativ gering, was darauf schließen lässt, dass die neuronale Aktivität in M1 ähnliche Muster aufweist und somit eine gewisse Homogenität der Reaktionen innerhalb der Stichprobe vorliegt. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Ergebnisse auf eine größere Population verallgemeinert werden können. Außerdem variiert die Signalintensität mit der Zeit, was auf eine dynamische Reaktion des motorischen Kortex auf das Neurofeedback hindeutet.

Zusätzlich wurde auch hier eine ROI-basierte Inter-Subjekt-Korrelationsanalyse (ISC) durchgeführt. Analog zur Vormessung wurden auch hier der rechte primär-motorische Kortex, das supplementär-motorische Areal und der Cluster im Kleinhirn untersucht (siehe Abbildung 3.18). Außerdem wurden die aktivierten Areale des visuellen Kortex und das Putamen mit einbezogen.

Probanden, "2" für den zweiten Durchgang des ersten Probanden, "3" für den ersten Durchgang des zweiten Probanden und so weiter. Ein interessantes Ergebnis ist die wenig ausgeprägte Korrelation zwischen den Durchgängen der einzelnen Teilnehmer (1-2, 3-4, usw.). Dies könnte darauf hindeuten, dass es Unterschiede in den neuronalen Aktivierungsmustern zwischen den Durchgängen gibt, die möglicherweise auf Faktoren wie Ermüdung, Lernprozesse oder unterschiedliche Strategien bei der Durchführung der Aufgabe zurückzuführen sind.

Die Ergebnisse der ISC-Analyse wurden anschließend den Ergebnissen der modellbasierten Gruppenauswertungen von *SPM* und *BrainVoyager* gegenübergestellt. Dieser Vergleich ist in Abbildung 3.19 dargestellt und zeigt die Unterschiede in den Aktivierungsmustern, die durch die verschiedenen methodischen Ansätze identifiziert wurden.

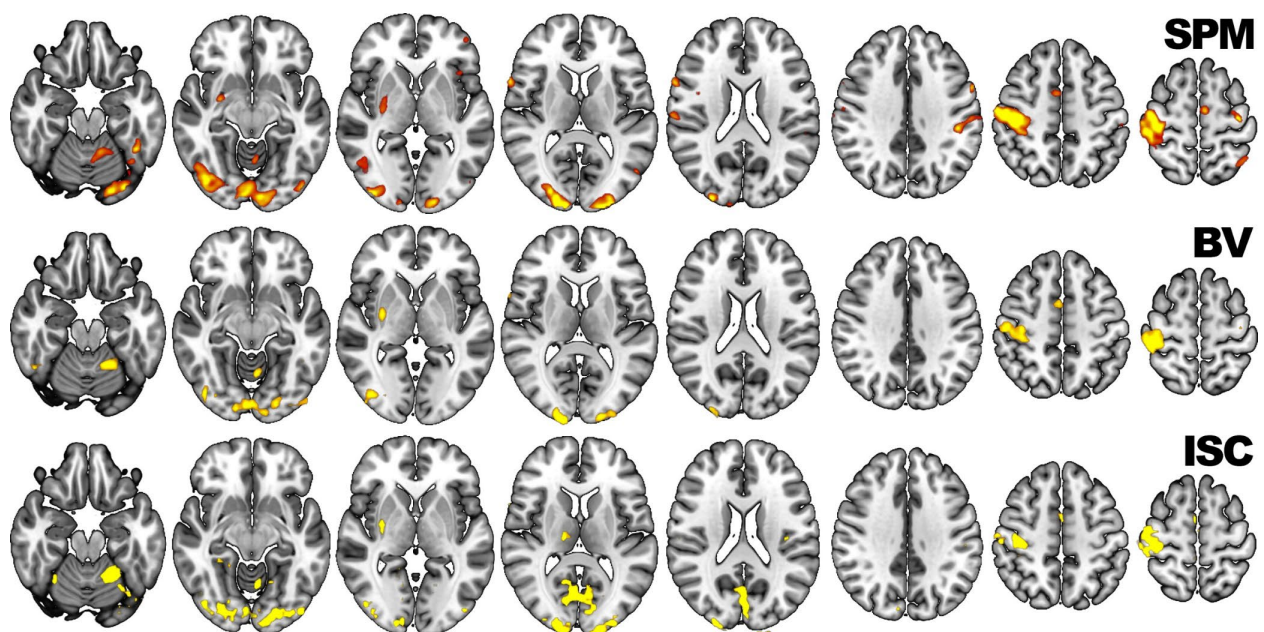


Abbildung 3.19: Vergleich der Gruppenanalyse der Hauptmessung mit allen 10 Probanden, d. h. insgesamt 20 Durchgängen ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,001$, minimale Clustergröße: 15) mit SPM12 (obere Reihe), BrainVoyager 22 (mittlere Reihe) und der voxelweisen Ganzhirn-ISC-Analyse (untere Reihe). Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Der Vergleich der verwendeten Analysemethoden zeigt, dass jede Methode ihre spezifischen Vorteile und Grenzen hat und dass mit jeder Methode unterschiedliche Facetten der neuronalen Aktivierungsmuster sichtbar gemacht werden können. Konvergenzen der Methoden in bestimmten Bereichen deuten auf konsistente und robuste Aktivierungen hin, während divergierende Ergebnisse in anderen Bereichen Anstoß für weitere Untersuchungen geben. Im Kontext der modellbasierten Gruppenanalyse zeigen Cluster im rechten primär-motorischen Kortex, im Cerebellum, im primären visuellen Kortex und im rechten Putamen eine hohe Korrelation. Im Gegensatz dazu identifiziert die ISC-Analyse zwei zusätzliche relevante Areale: der mit dem Tastsinn assoziierte Thalamus (genauer: der Nucleus ventralis posterior) (Paxinos & Mai 2012) und der zum visuellen Kortex gehörende Sulcus calcarinus.

Betrachtet man die Ergebnisse der Gruppenanalyse mit *SPM12* im Detail (siehe Tabelle 3.5), so zeigt sich erwartungsgemäß die Beteiligung zahlreicher Hirnregionen, die an der Bewegungskontrolle, der sensorischen und der visuellen Informationsverarbeitung beteiligt sind. Diese Ergebnisse geben einen Einblick in die komplexen neuronalen Netzwerke, die an der Ausführung beteiligt sind.

Das größte Aktivierungscluster (Gyrus precentralis und postcentralis) wird dem rechten primär-motorischen und dem somatosensorischen Kortex zugeordnet. Darüber hinaus sind auch Aktivierungen im Bereich des linken supplementär-motorischen Areal und im Bereich des Kleinhirns nachweisbar. Das supplementär-motorische Areal ist eine Schlüsselregion für die Planung und Initiierung von Bewegungen (Haith et al. 2016), während das Cerebellum für die Feinabstimmung und Koordination von Bewegungen zuständig ist (Grahn & Brett 2007).

x	y	z	k	T	Region
44	-26	52	196	16,3	RH Gyrus postcentralis (54%), Gyrus precentralis (46%)
16	-98	12	51	15,6	RH Cuneus (46%), Gyrus occipitalis superior (33%) & medius (17%)
-14	-88	-16	39	9,9	LH Gyrus lingualis (47%), Sulcus calcarinus (39%)
-28	-96	8	32	12,4	LH Gyrus occipitalis medius (82%) & superior (18%)
42	-76	-14	20	10,6	RH Gyrus occipitalis inferior (67%), Gyrus temporalis inferior (31%)
10	-84	-14	16	8,9	RH Gyrus lingualis (73%), Cerebellum (11%)
62	12	14	8	9,3	RH Gyrus frontalis inferior (48%), Gyrus precentralis (37%)
-44	-30	36	7	7,8	LH Lobulus parietalis inferior (94%)
38	-88	0	5	9,2	RH Gyrus occipitalis medius (73%) & inferior (27%)
-6	-10	58	3	8,0	LH supplementär-motorisches Areal (100%)
-38	-34	42	3	7,7	LH Gyrus postcentralis (95%)
-16	-50	-24	3	7,2	Cerebellum (97%)
-34	-16	58	2	10,6	LH Gyrus precentralis (100%)
-42	-48	-19	2	7,5	LH Gyrus fusiformis (52%), Gyrus temporalis inferior (48%)

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Gruppenanalyse für die Hauptmessung mit *SPM12*: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,0001$; minimale Clustergröße: 2). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Prozentangaben neben den Regionen geben den Anteil des Clusters in der jeweiligen Region an, basierend auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Darüber hinaus wurden signifikante Aktivierungen im visuellen Kortex, genauer im Cuneus und im Gyrus occipitalis superior auf der rechten Seite sowie im Gyrus occipitalis medius und im Gyrus lingualis auf der linken Seite gefunden. Diese Regionen sind für ihre Rolle bei primären und sekundären visuellen Prozessen bekannt (Engel et al. 1997). Weitere Aktivierungen wurden im rechten Gyrus occipitalis inferior gefunden, einer Region, von der angenommen wird, dass sie nicht nur an visuellen Prozessen beteiligt ist, sondern auch an der Verarbeitung von Gesichtern (Pitcher et al. 2007). Der Gyrus temporalis inferior, der ebenfalls eine Aktivierung zeigte, ist sowohl an der Verarbeitung höherer visueller Informationen als auch an Gedächtnisfunktionen beteiligt (Fernández-Rubio et al. 2022).

Die in der RFX-Analyse identifizierten Cluster dienten als Grundlage für die Untersuchung der über alle Messungen und Probanden gemittelten zeitlichen Verläufe der neuronalen Aktivität. Eine detaillierte Betrachtung dieser gemittelten Zeitreihen ist erforderlich, um ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden neuronalen Prozesse zu erlangen und mögliche Störfaktoren zu identifizieren, die das Aktivitätsmuster beeinflussen könnten. Abbildung 3.20 zeigt eine auffällige Anomalie in einem dieser Verläufe. Sie deutet auf eine spezifische Reaktion des Sulcus calcarinus auf den Wechsel zwischen NFB- und Ruhephasen hin. Diese ungewöhnliche Signaländerung könnte auf eine dynamische neuronale Anpassung an die Reize hindeuten. Dieser Verlauf unterscheidet sich deutlich von den Mustern in anderen Hirnregionen und zeigt eine charakteristische Reaktion des visuellen Kortex auf die dargebotenen Reize.

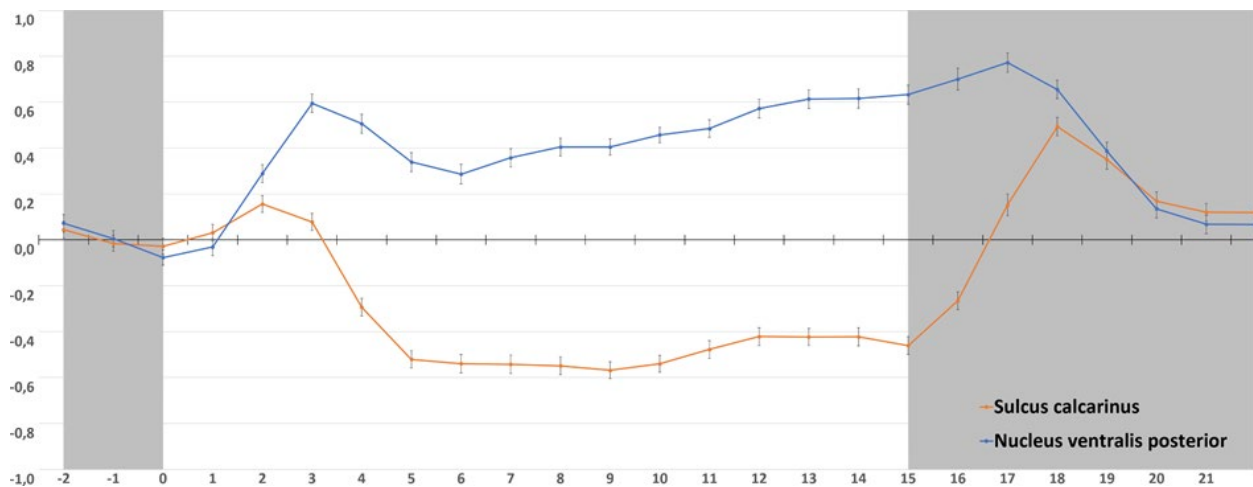


Abbildung 3.20: Gemittelte Zeitverläufe (mit Standardfehlern) über alle Messungen aller Probanden in den Regionen Sulcus calcarinus und Nucleus ventralis posterior thalami, die in der ISC-Analyse gefunden wurden.

Zur Beurteilung der Konsistenz der Aktivierungsmuster und der Güte des funktionellen Lokalisators wurde ein Vergleich zwischen dem funktionellen Lokalisator und den Hauptmessungen durchgeführt. Die *SPM12*-Gruppenauswertungen wurden auf ein durch Oberflächenrendering generiertes Modell des MNI152-Atlas projiziert (siehe Abbildung 3.21).

Während des funktionellen Lokalisators zeigte sich eine signifikante Aktivierung ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,001$) im Gyrus postcentralis, der sich hinter der Zentralfurche (Sulcus centralis) befindet. Dieser Bereich ist hauptsächlich dem somatosensorischen Kortex zuzuordnen, der eine wesentliche Rolle bei der haptischen Wahrnehmung spielt (Sathian 2016). Die durchgeführte Hauptmessung bestätigte die in der Lokalisationsaufgabe erfassten Aktivierungsmuster und ergänzte diese um Aktivierungen im Gyrus praecentralis, der dem primär-motorischen Kortex zugerechnet wird (Geyer et al. 2000). Diese Übereinstimmung der Aktivierungsmuster deutet auf eine funktionelle Kohärenz hin, die die Validität der erzielten Resultate und die Anwendbarkeit der Lokalisierungsaufgabe bestätigt.

Standardmäßig wird in den Auswerteprogrammen die kanonische Doppel-Gamma-HRF verwendet (Boynton et al. 1996). Es stellte sich die Frage, inwieweit die gemessenen BOLD-Signale tatsächlich damit übereinstimmen. Mithilfe eines parametrischen Regressors ist es möglich, die BOLD-Antwort für unterschiedlich starke Ausprägungen der gleichen Bedingung zu modellieren. In der Hauptmessung führten die Probanden das Fingertapping mit individuell variierenden Intensitäten durch. Primäres Ziel der Untersuchung war es, explorativ zu testen, wie das computergenerierte Gesicht mittels Neurofeedback (NFB) zum Lächeln gebracht werden kann, ohne dass eine bestimmte Aktivierungsintensität vorgegeben war. Die Intensität des Fingertappings wurde nicht direkt gemessen, sondern für jeden Block anhand des erreichten "Happy"-Parameters (0 - 10) bestimmt. Dies führte dazu, dass jeder Proband in jedem Block eine individuelle Intensität des Tappings aufwies, die als zusätzlicher parametrischer Regressor in die Analyse einging (siehe Abbildung 3.22). Diese Methode ermöglicht es, über die reine Bedingungsanalyse hinauszugehen und die Beziehung zwischen der BOLD-Antwort und spezifischen Aspekten eines Stimulus zu untersuchen. Dadurch wird die Sensitivität der Analyse in Bezug auf Unterschiede in der BOLD-Antwort erhöht. Dies kann zu einer genaueren Modellierung der neuronalen Aktivierung in den beteiligten Hirnregionen und damit zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen führen.

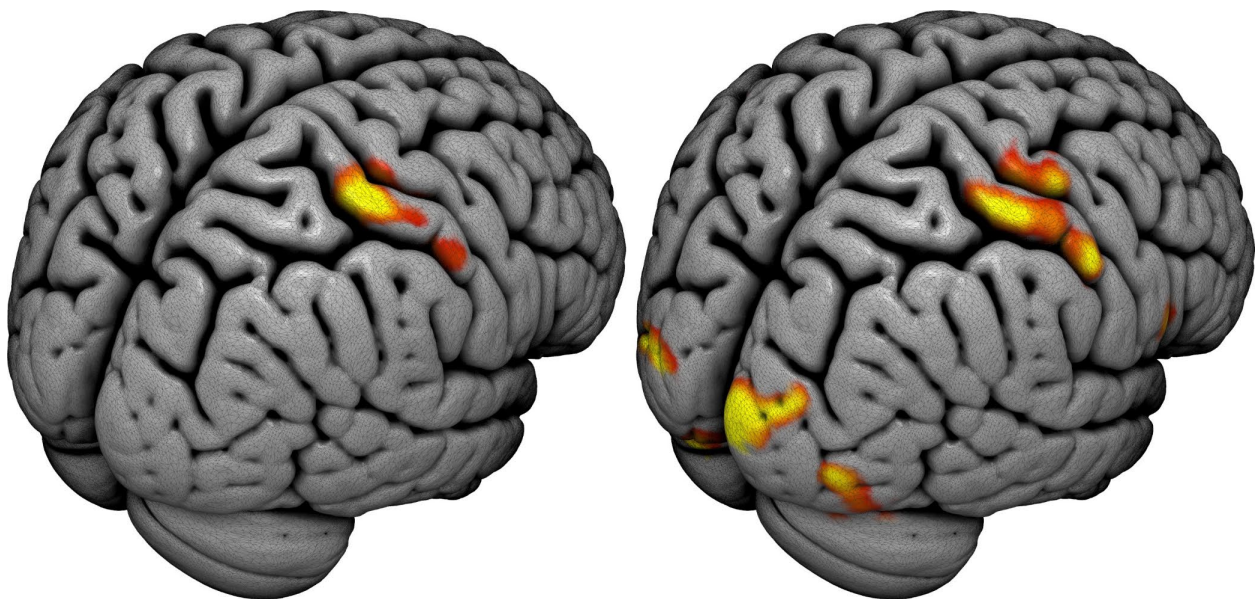


Abbildung 3.21: Oberflächenrendering des MNI152-Atlas mit Überlagerung der SPM12-Gruppenauswertungen (p (unkorrigiert) $<0,001$) des funktionellen Lokalisators (links) und der Hauptmessung (rechts) mit der Software Surfice (<https://www.nitrc.org/projects/surfice>). In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die rechte Gehirnhälfte erscheint auf der rechten Seite des Bildes.

Es ist jedoch wichtig, sich der möglichen Einschränkungen dieser Methode bewusst zu sein, wie z. B. der Annahme einer linearen Beziehung zwischen der Stärke des Fingertappings und der BOLD-Antwort, die

möglicherweise nicht immer zutrifft. Eine sorgfältige Interpretation der Ergebnisse und ein Vergleich mit anderen Analysemethoden kann helfen, ein vollständiges Bild der neuronalen Prozesse zu erhalten.

Die Analyse des Haupteffektes aus der parametrischen Auswertung (siehe obere Reihe in Abbildung 3.23) zeigt eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Auswertung ohne parametrischen Regressor (siehe Abbildung 3.19). Eine solche Übereinstimmung ist zu erwarten, da der parametrische Ansatz eine zusätzliche Modulation der BOLD-Antwort ermöglicht, das übergeordnete Aktivitätsmuster aber weitgehend unverändert bleibt. Die Analyse des parametrischen Anteils (siehe mittlere Reihe in Abbildung 3.23 und Tabelle 3.6) zeigt eine signifikante Beteiligung des primär-motorischen und somatosensorischen Kortex, allerdings in Form mehrerer kleinerer Cluster. Anzumerken ist, dass auch der linke primär-motorische Kortex beteiligt ist, was auf eine Beteiligung der ipsilateralen Hemisphäre an der Steuerung und Koordination der Fingerbewegungen hindeutet. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der weit verbreiteten Annahme, dass motorische Funktionen häufig durch die Zusammenarbeit beider Hemisphären ausgeführt werden (Johansen-Berg et al. 2002).

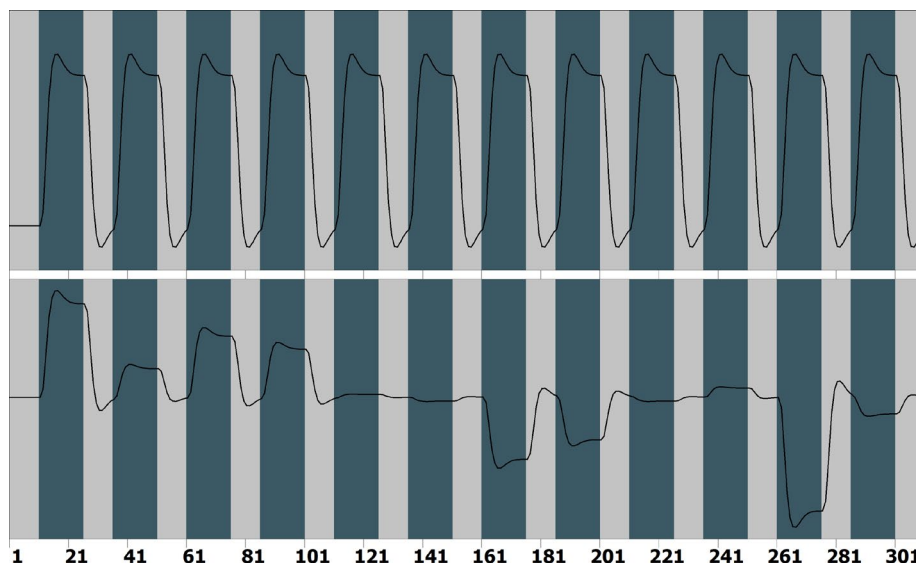


Abbildung 3.22: oben: Darstellung der hypothetischen BOLD-Antwort ohne parametrische Modulation (Haupteffekt), bei der das Fingertapping unabhängig von der Intensität als einheitlicher Stimulus betrachtet wird. unten: Parametrischen Regressors, der die zehn verschiedenen Intensitätsstufen des Fingertappings berücksichtigt. Dieser moduliert die Aktivität in Abhängigkeit von der jeweiligen Intensität der Fingerbewegungen und erlaubt so eine differenziertere Betrachtung der hirnpfysiologischen Reaktionen. Da der parametrische Regressor stark mit dem Hauptregressor korreliert, ist eine Orthogonalisierung erforderlich. Dadurch wird die Multikollinearität reduziert und verhindert, dass hohe Korrelationen zwischen den Regressoren die Genauigkeit und Interpretierbarkeit des Modells beeinträchtigen. Die einfachste Methode der Orthogonalisierung besteht darin, von jedem Parameterwert den Mittelwert abzuziehen, um den Regressor um 0 zu zentrieren. Dies führt zu einer klareren Trennung der Effekte, macht das Modell stabiler und verbessert die Genauigkeit der Analyse.

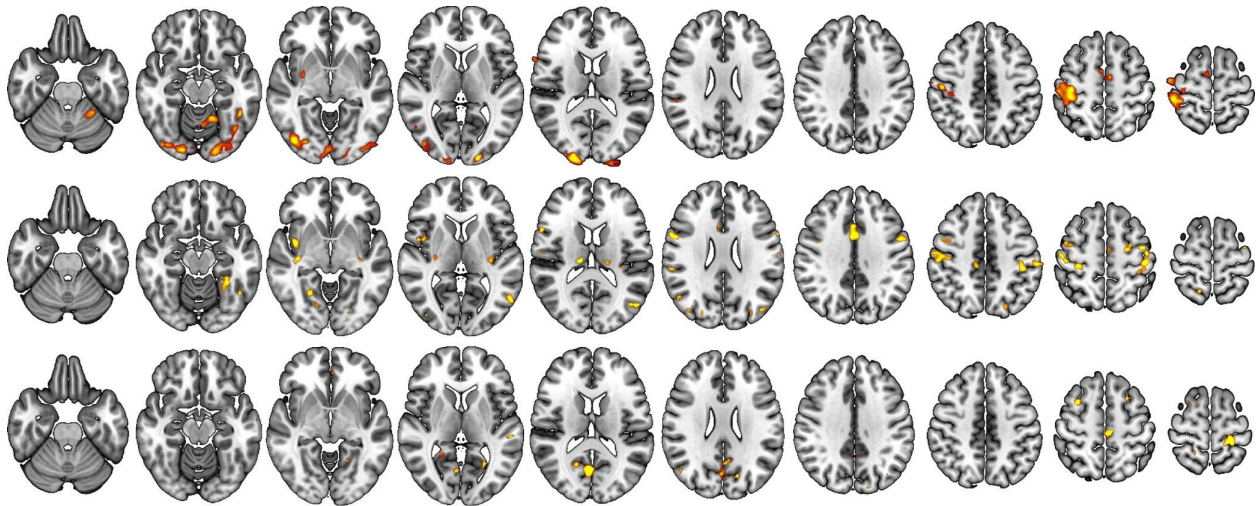


Abbildung 3.23: Parametrische Gruppenanalyse der Hauptmessung mit allen 10 Probanden ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,001$, minimale Clustergröße: 15) mit SPM12. Die obere Reihe zeigt den Haupteffekt, der die Gesamtreaktion auf das Fingertapping unabhängig von der Intensität darstellt. In der mittleren Reihe ist der parametrische Anteil dargestellt, der die Modulation der Antwort des Gehirns durch die verschiedenen Stufen der Intensität des Tappings widerspiegelt. Die untere Reihe zeigt den Differenzkontrast zwischen dem parametrischen Effekt und dem Haupteffekt, der die spezifischen Regionen hervorhebt, in denen die Hirnaktivität stärker von der Intensität des Tappings abhängt. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

X	Y	Z	k	T	Region
30	-28	58	22	15,7	RH Gyrus postcentralis (68%), Gyrus precentralis (29%)
15	-22	16	9	15,3	RH Thalamus (100%)
39	-4	-2	71	14,6	RH Insula (40%), Putamen (18%), Operculum (15%)
54	5	28	40	13,6	RH Gyrus precentralis (56%), Gyrus frontalis inferior (44%)
-24	-40	-17	38	13,4	LH Gyrus fusiformis (95%)
48	-7	52	143	13,3	RH Gyrus precentralis (51%), Gyrus postcentralis (37%)
-39	-7	55	94	13,3	LH Gyrus postcentralis (74%), Gyrus precentralis (20%)
-24	-73	-8	14	13,0	LH Gyrus lingualis (50%), Gyrus fusiformis (46%)
3	5	37	65	12,9	LH Gyrus cinguli (48%), RH Gyrus cinguli (44%)
54	-31	28	11	12,9	RH Gyrus supramarginalis (94%)
-60	8	28	30	12,4	LH Gyrus precentralis (96%)
-42	-70	19	27	12,1	LH Gyrus temporalis medius (60%), Gyrus occipitalis medius (40%)
48	-64	19	22	11,9	RH Gyrus temporalis medius (55%), Gyrus occipitalis medius (29%)
-33	-22	-2	39	11,8	LH Insula (22%), Putamen (18%)
27	-46	-8	28	11,7	RH Gyrus lingualis (88%)
-54	-64	4	16	11,4	LH Gyrus temporalis medius (99%)
3	-19	52	9	11,1	RH Supplementär-motorisches Areal (86%)
-21	-10	52	13	11,0	LH Gyrus frontalis superior (68%), Gyrus precentralis (21%)
-15	-25	13	16	10,8	LH Thalamus (87%)
9	-28	46	11	10,1	RH Gyrus cinguli (82%)

Tabelle 3.6: Ergebnisse des parametrischen Anteils der parametrischen Gruppenanalyse für die Hauptmessung mit SPM12: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,001$; minimale Clustergröße: 1). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster.

Darüber hinaus zeigt sich eine deutliche Aktivierung der beiden Thalami, Strukturen, die allgemein als Filter für Sinneseindrücke gelten (Clemente-Perez et al. 2017). Dies könnte darauf hindeuten, dass sie an der Verarbeitung und Integration der sensorischen Informationen beteiligt sind, die während des Fingertapping entstehen. Darüber hinaus zeigt sich eine Aktivierung des Gyrus fusiformis, einer Struktur, von der bekannt ist, dass sie eine Schlüsselrolle bei der Erkennung von Gesichtern spielt (Saygin et al. 2011). Der Gyrus cinguli, Teil des limbischen Systems, ist bekannt für seine Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen (Vogt 2005) und beim Lernen (Lu et al. 2020).

Bei der Auswertung des Differenzkontrastes zwischen dem parametrischen und dem Haupteffekt konnten weitere signifikante Aktivierungen in verschiedenen Regionen des Gehirns festgestellt werden (siehe untere Reihe Abbildung 3.23 und Tabelle 3.7). Hier werden einige höhere visuelle Areale wie der Cuneus und der Precuneus sichtbar, die zum dorsalen Pfad der visuellen Verarbeitung gehören (Bear et al. 2018). Der Gyrus frontalis superior und der Gyrus frontalis medius gehören zum motorischen Assoziationskortex und sind für die sensorische Kontrolle und Planung komplexer und koordinierter motorischer Bewegungen zuständig (Goldberg et al. 2006).

X	Y	Z	k	T	Region
3	-64	16	95	14,0	RH Sulcus calcarinus (30%), LH (15%), LH Precuneus (22%)
-24	14	52	8	13,6	LH Gyrus frontalis superior (71%) & medius (29%)
-24	-34	67	27	13,4	LH Gyrus postcentralis (83%)
0	56	22	7	12,1	LH Gyrus frontalis superior (74%) & RH (25%)
6	-46	31	16	11,9	RH Gyrus cinguli posterior (50%), Gyrus cinguli (39%)
-6	41	-11	17	11,3	LH Gyrus frontalis superior (74%), Anteriorer cingulärer Kortex (18%)
30	11	58	9	10,5	RH Gyrus frontalis medius (61%) & superior (39%)
-54	-28	4	5	10,5	LH Gyrus temporalis superior (85%) & medius (15%)
57	-10	-20	7	10,4	RH Gyrus temporalis medius (98%)
0	59	10	9	9,2	RH Gyrus frontalis superior (58%) & LH (40%)
18	-34	70	5	9,0	RH Gyrus precentralis (50%), Gyrus postcentralis (49%)
-24	-58	1	19	8,8	LH Gyrus lingualis (46%), Sulcus calcarinus (12%), Precuneus (10%)
18	-61	16	7	8,6	RH Sulcus calcarinus (86%), Precuneus (13%)
-15	-73	25	5	8,6	LH Cuneus (70%), Gyrus occipitalis superior (30%)
21	-52	7	6	8,0	RH Sulcus calcarinus (93%)

Tabelle 3.7: Ergebnisse des Differenzkontrast zwischen dem parametrischen Effekt und dem Haupteffekt mit SPM12: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,001$; minimale Clustergröße: 5). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Prozentangaben neben den Regionen geben den Anteil des Clusters in der jeweiligen Region an, basierend auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

3.3 FACES2

3.3.1 Transfer- und Verarbeitungszeiten

Auch in dieser Studie wurden die Transfer- (Abbildung 3.24) und Verarbeitungszeiten (Abbildung 3.25) protokolliert. Über alle neun Probanden und alle Durchgänge betrug die mittlere Übertragungszeit 498 ms (99,9 % Konfidenzintervall: 486 - 510 ms) mit einer Standardabweichung von 395 ms. Diese Zeiten beinhalten sowohl die Bildrekonstruktion durch Fourier-Transformation aus dem k-Raum als auch die Netzwerkübertragung zum Präsentationsrechner. Betrachtet man das Box-Plot-Diagramm der einzelnen Probanden, so sind deutliche Ausreißer erkennbar (min: 164 ms, max: 5392 ms, 1. Quartil: 408 ms; Median: 454 ms; 3. Quartil: 589 ms). Trotz ca. 11 % größerer Datensätze bei 7T gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Transferzeiten bei 3T (M=496 ms, SD=106 ms, n=8179) und 7T (M=501 ms, SD=677 ms, n=3930) ($t(4.022) = -0,46$, $p = 0,645$, $d = -0,01$).

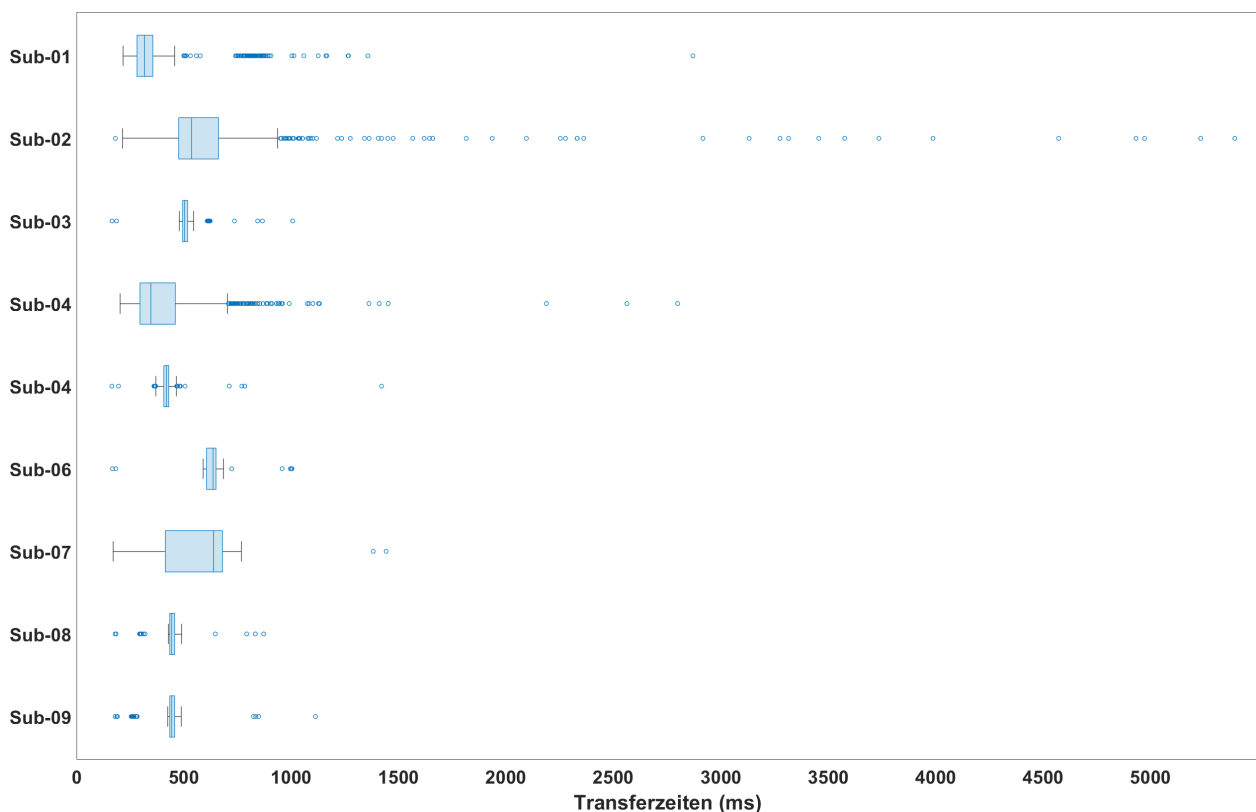


Abbildung 3.24: Box-Plot-Diagramm der Transferzeiten aller Probanden, basierend auf der Auswertung von 1394 Transferzeiten pro Versuchsperson während eines Experiments: der Median ist als horizontale Linie dargestellt, das erste und dritte Quartil als Boxränder, die den Quartilsabstand markieren. Die vertikalen Linien zeigen die Streuung der Daten. Ausreißer werden als einzelne Punkte außerhalb dieser Bereiche dargestellt. Das Diagramm ermöglicht eine detaillierte Visualisierung und einen Vergleich der Transferzeiten auf individueller und kollektiver Ebene.

Bei den Probanden Sub-01, Sub-02 und Sub-04 wurden die Messungen am 7T-MRT durchgeführt. Vor allem bei Sub-02 kam es zu starken Ausreißern nach oben. Da die Bildrekonstruktion immer mit gleich großen Bilddaten durchgeführt wird, ist es wahrscheinlich, dass die Ursache für diese Probleme in der

Latenzzeit des Netzwerkes liegt. Eine detaillierte Untersuchung der Netzwerkinfrastruktur und der Datenübertragungsprotokolle könnte helfen, die Auslöser dieser Latenzprobleme zu identifizieren und möglicherweise zu beheben, um die Effizienz und Zuverlässigkeit von Echtzeit-fMRI-Verfahren weiter zu verbessern.

Der Zeitaufwand für die Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten (Bewegungskorrektur, Smoothing, Detrending) und die statistische Auswertung mit dem *Turbo-BrainVoyager* über alle neun Probanden betrug im Mittel 297 ms (99,9 % Konfidenzintervall: 295-299 ms) mit einer Standardabweichung von 73 ms (min: 5 ms, max: 478 ms, 1. Quartil: 260 ms; Median: 300 ms; 3. Quartil: 359 ms). Bei nahezu identischer Systemarchitektur zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Bearbeitungszeiten am 3T (M=310 ms, SD=79 ms, n=8184) und am 7T (M=269 ms, SD=47 ms, n=3932). Trotz des fast 11% größeren Datensatzes waren sie am 7T im Mittel 41 ms kürzer (95%-KI [40 ms-44 ms]), $t(11.536)=36,08$, $p<,001$. Die Effektstärke nach Cohen (1992) beträgt $r = 0,64$ und entspricht damit einem starken Effekt.

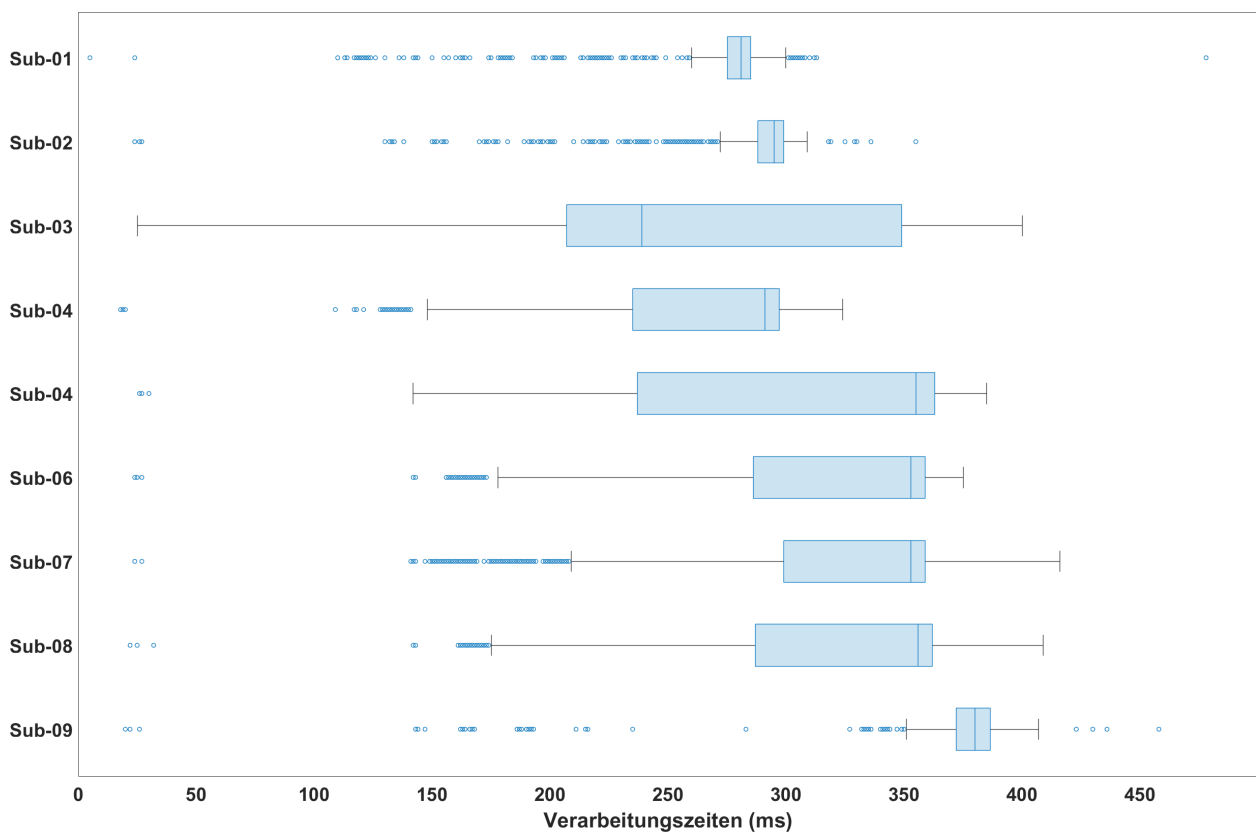


Abbildung 3.25: Box-Plot-Diagramm der Verarbeitungszeiten aller Probanden, basierend auf der Auswertung von 1394 Verarbeitungszeiten pro Versuchsperson während eines Experiments: jeder Box-Plot zeigt die Verteilung der Verarbeitungszeiten eines Probanden während des gesamten Experiments. Der Median wird durch die horizontale Linie innerhalb jeder Box dargestellt. Die Ränder jeder Box stellen das erste und dritte Quartil dar, den Interquartilsabstand, in dem sich die mittleren 50 % der Verarbeitungszeiten befinden. Die vertikalen Linien, die aus der Box herausragen, stellen die Streuung der Daten dar. Punkte außerhalb dieser Bereiche werden als Ausreißer betrachtet und einzeln dargestellt. Dieses Diagramm ermöglicht die Visualisierung und den Vergleich von individuellen und kollektiven Mustern der Verarbeitungszeiten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Transfer- und Vorverarbeitungszeit für alle Teilschritte bis zur Präsentation des Feedbacks an die Versuchsperson (siehe Abbildung 3.26) im Mittel $795 \text{ ms} \pm 405 \text{ ms}$

beträgt (99,9 % Konfidenzintervall: 782 - 806 ms). Dies zeigt, dass die Echtzeit-fMRI-Analyse und die Bereitstellung der Rückmeldung in einem ausreichend schnellen Zeitfenster erfolgen, um den Probanden während des Experiments ein zeitnahes und nützliches Feedback zu geben.

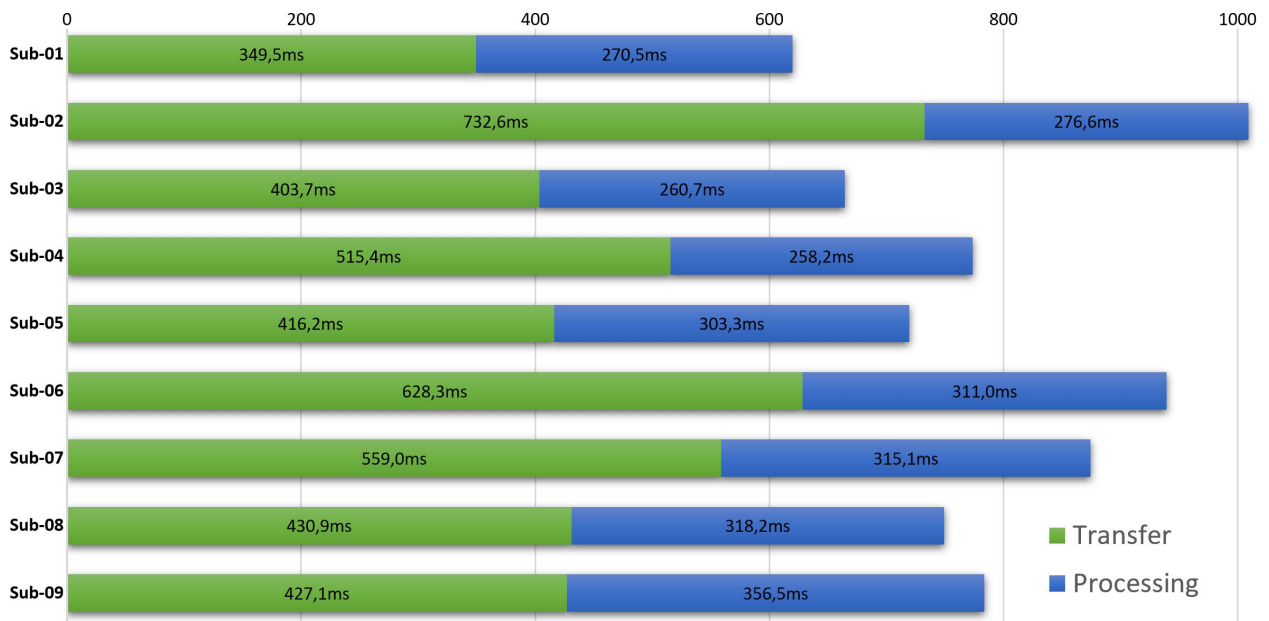


Abbildung 3.26: Gemittelte Transfer- und Vorverarbeitungszeiten für alle neun Probanden

Im Vergleich zur Vorgängerstudie (FACES1, siehe Kapitel 3.2.1) haben sich die durchschnittlichen Transferzeiten von 316 ms auf 498 ms und die mittleren Bearbeitungszeiten von 117 ms auf 297 ms erhöht. Insgesamt gab es fast eine Verdoppelung von 434 ms auf 795 ms. Da an der Hardware keine Änderungen vorgenommen wurden, liegt die Ursache vermutlich allein in der Anpassung der Auflösung der funktionellen Daten. Während in der ersten Studie ein Volumen mit 64 x 64 x 34 Voxeln (3 x 3 x 3 mm Voxelgröße) aufgelöst war, wurden hier 112 x 112 x 34 Voxel bzw. 110 x 110 x 39 (2 x 2 x 3 mm Voxelgröße) verwendet. Dadurch ist das Datenvolumen mehr als verdreifacht worden, was auch den Anstieg der erfassten Zeiten erklärt. Nach wie vor liegen diese Zeiten deutlich unter der üblichen Repetitionszeit von 2000 ms, aber bei noch höheren Auflösungen könnte es zu kritischen Überschreitungen kommen. In zukünftigen Forschungsvorhaben sollte daher genau abgewogen werden, welche Auflösung für die jeweilige Fragestellung angemessen ist, um eine effiziente Echtzeit-fMRI-Analyse und Feedbackpräsentation zu gewährleisten.

3.3.2 Online-Datenanalyse

Mithilfe des Neurofeedbacks und des grünen bzw. roten Fixationskreuzes am Ende jedes Blocks sollten die Probanden lernen, den zugrunde liegenden physiologischen Prozess zu kontrollieren und die neuronalen Korrelate ihrer Fingermotorik an ein bestimmtes Aktivitätsniveau anzupassen. Um den Lernerfolg

zu bewerten, wurden die erfolgreichen Abschnitte für jede Versuchsperson und jeden Durchgang gemittelt, wie in Abbildung 3.27 dargestellt. Es gab 27 Blöcke pro Runde, also insgesamt 54 pro Teilnehmer. Am erfolgreichsten war Sub-02 mit gesamt 34 positiven (63,0 %), am schwächsten Sub-05 mit gesamt 13 positiven Blöcken (24,1 %). Über alle Teilnehmenden hinweg waren 102 Neurofeedbackblöcke im ersten (42,0 %, 3T: 39,5 %, 7T: 46,9 %) und 114 im zweiten Teil (46,9 %, 3T: 45,7 %, 7T: 49,4 %) erfolgreich. Insgesamt sind dies 216 von 486 Blöcken (44,4 %, 3T: 42,6 %, 7T: 48,1 %). Die Ergebnisse deuten zwar auf eine tendenziell höhere Erfolgsrate bei stärkeren Magnetfeldern hin, eine verallgemeinerbare Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich.

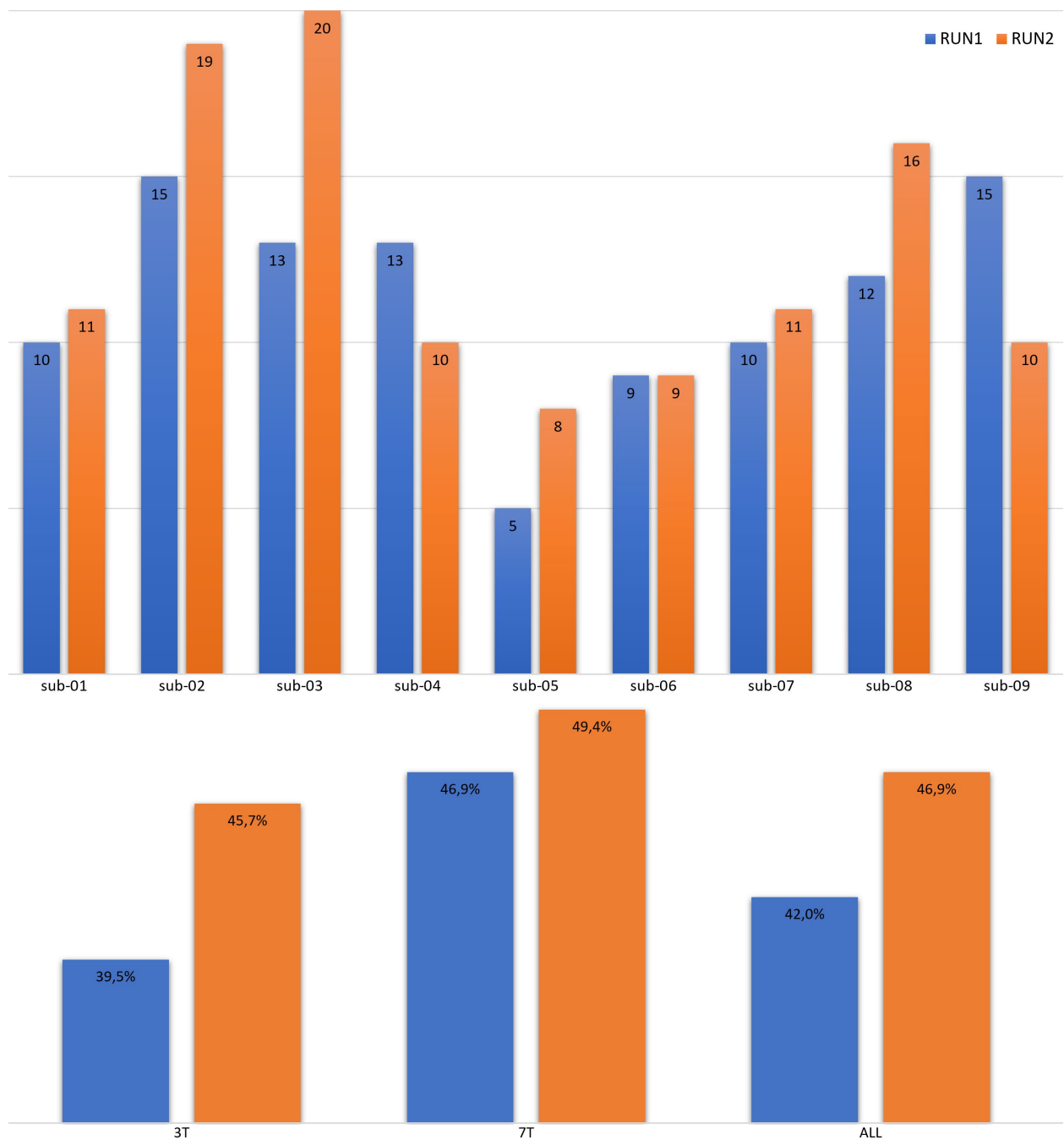


Abbildung 3.27: Anzahl der erfolgreichen Durchgänge für RUN1 (blau) und RUN2 (orange) für alle Probanden (Sub-01, Sub-02 und Sub-04 im 7T) und zusammengefasst je nach Magnetfeldstärke (3T/7T) und insgesamt.

Um das Vorhandensein eines möglichen Lerneffekts zwischen dem ersten und zweiten Durchgang zu bewerten, wurde eine Pearson-Korrelationsanalyse durchgeführt, die einen mäßig linearen Zusammenhang ergab ($r = 0,576$; $p = 0,104$; $n = 9$). Obwohl der ermittelte Korrelationskoeffizient auf einen gewissen positiven Zusammenhang hindeutet, erlaubt der p-Wert keine statistisch signifikante Bestätigung. Darüber hinaus weist der Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung der Differenzen zwischen den beiden Durchgängen hin ($t = 0,968$; $p = 0,874$). Die begrenzte Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch auch hier auf die geringe Anzahl der Probanden zurückzuführen.

Die Analyse mittels gepaartem t-Test führt zu dem Ergebnis, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des ersten ($M = 11,3$; $SD = 3,2$) und zweiten Durchgangs ($M = 12,7$; $SD = 4,5$) besteht, $t(8) = 1,1$; $p = 0,312$. Ein Lerneffekt ist somit statistisch nicht nachweisbar. Im Vergleich zum ersten Durchgang kann keine signifikante Verbesserung im zweiten Durchgang festgestellt werden. Allerdings ist auch hier die Gültigkeit dieser Aussage durch die geringe Größe der Stichprobe eingeschränkt. Um verlässlichere Aussagen über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Lerneffektes machen zu können, sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Teilnehmenden notwendig.

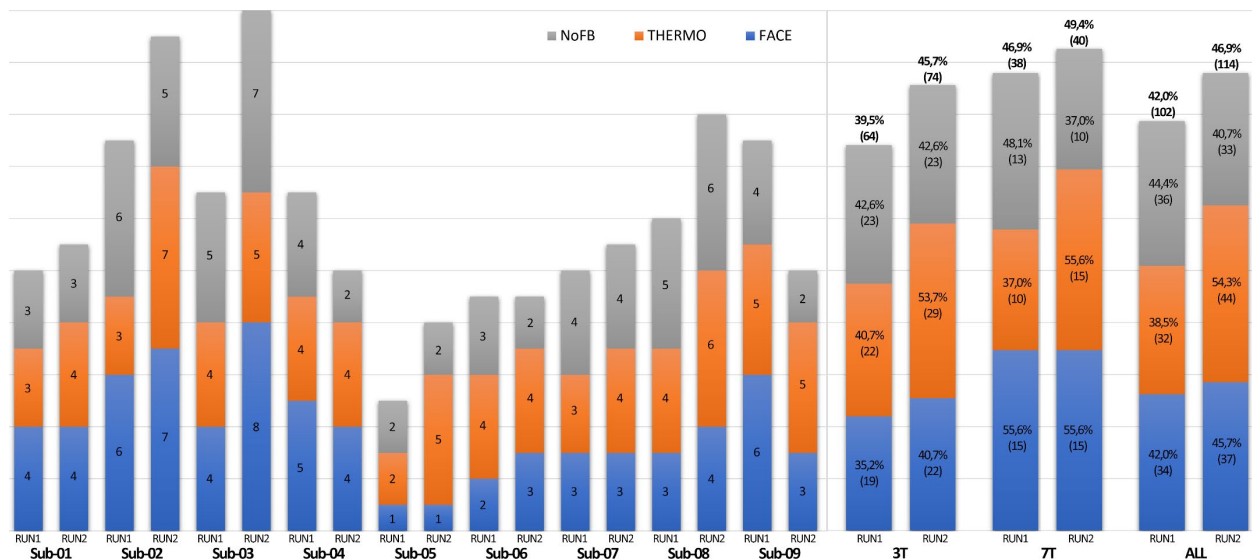


Abbildung 3.28: Anzahl gewonnener Durchgänge differenziert nach Art des Feedbacks für RUN1 und RUN2 für alle Probanden (Sub-01, Sub-02 und Sub-04 im 7T) und zusammengefasst je nach Magnetfeldstärke (3T/7T) und insgesamt.

In einem zweiten Schritt wurde die Anzahl der erfolgreichen Durchgänge nach Art des Feedbacks differenziert (siehe Abbildung 3.28). Neurofeedback mit dem Gesicht führte in der ersten Runde in 34 von 81 Blöcken (42,0 %, 3T: 35,2 %, 7T: 55,6 %) und in der zweiten in 37 von 81 Blöcken (45,7 %, 3T: 40,7 %, 7T: 55,6 %) zu einem erfolgreichen Abschluss. Insgesamt waren dies 71 von 162 Blöcken (44,8 %, 3T: 38,0 %, 7T: 55,6 %). Mit dem Thermometer waren im ersten Durchgang 32 von 81 Blöcken mit Neurofeedback erfolgreich (39,5 %, 3T: 40,7 %, 7T: 37,0 %) und im zweiten Durchgang 44 von 81 (54,3 %, 3T: 53,7 %, 7T: 55,6 %). Insgesamt sind dies 76 von 162 Blöcken (46,9 %, 3T: 47,2 %, 7T: 46,3 %). Wurde den Probanden kein Feedback gegeben, erreichten sie das geforderte Aktivitätsniveau im ersten Durchgang in 36 von 81

Blöcken (44,4 %, 3T: 42,6 %, 7T: 48,1 %) und im zweiten Durchgang in 33 von 81 Blöcken (40,7 %, 3T: 42,6 %, 7T: 37,0 %). Insgesamt sind dies 69 von 162 Blöcken (42,6 %, 3T: 42,6 %, 7T: 42,6 %).

Zusammenfassend zeigt die Analyse, dass die Erfolgsquoten je nach Art des Feedbacks variieren, wobei das Thermometer insgesamt die höchste Erfolgsquote aufweist (Thermometer: 46,9%, Gesichter: 44,8%, ohne Feedback: 42,6%). Auch beim Lerneffekt zwischen den beiden Durchgängen zeigt vor allem das Thermometer einen starken Anstieg. Um dies zu überprüfen, wurde auch hier ein gepaarter t-Test für alle drei Arten des Feedbacks durchgeführt. Für die Blöcke mit den Gesichtern und die Blöcke ohne Feedback konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und dem zweiten Durchgang festgestellt werden. Wurde die Zu- bzw. Abnahme der Gehirnaktivität mit Hilfe eines Thermometers dargestellt, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten (M = 3,6, SD = 0,9) und zweiten Durchgang (M = 4,9, SD = 1,1), $t(8) = 2,828$, $p = 0,011$. Die Effektstärke nach Cohen beträgt $r = 0,71$ und entspricht damit einem starken Effekt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Thermometer die effektivste Feedback-Methode in dieser Studie war und einen signifikanten Lerneffekt zwischen den beiden Durchgängen zeigte. Dies legt nahe, dass das Thermometer eine geeignete Methode zur Darstellung des Neurofeedbacks sein könnte, um Probanden eine bessere Kontrolle über ihre Hirnaktivität in fMRI-gestützten Neurofeedback-Experimenten zu ermöglichen.

Schließlich erfolgte die Differenzierung nach den zu erreichenden Aktivitätsniveaus (siehe Abbildung 3.29). Mithilfe der funktionellen Lokalisationsmethode wurde für jeden Probanden eine individuelle maximale Signalamplitude ermittelt. Daraus wurden die Stufen wie folgt berechnet:

- Level 1 (10-39,9 %)
- Level 2 (40-69,9 %)
- Level 3 (≥ 70 %)

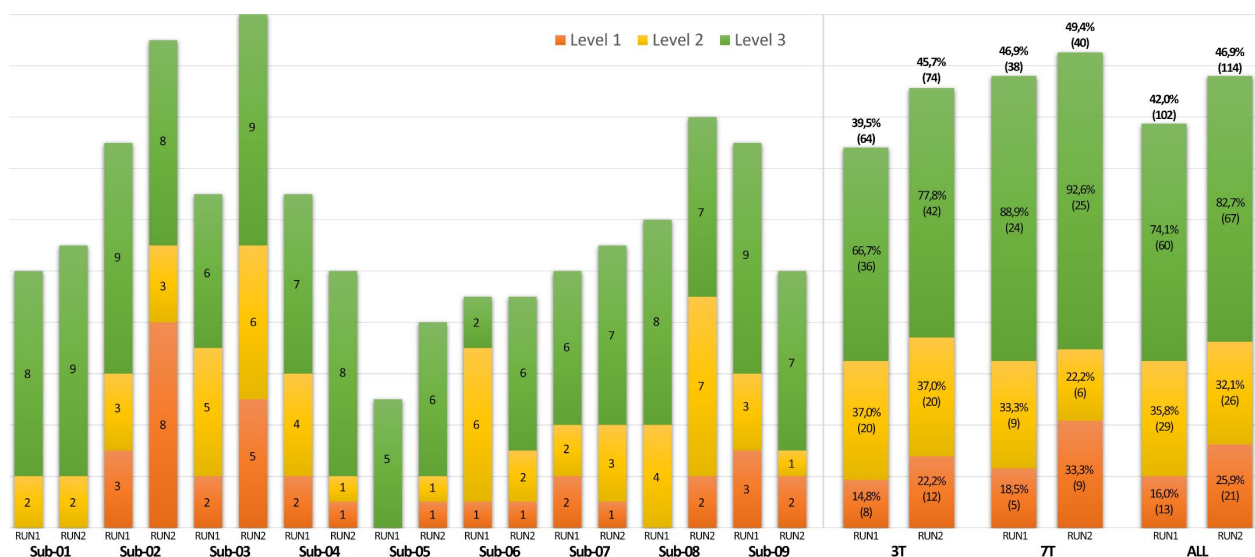


Abbildung 3.29: Anzahl gewonnener Durchgänge differenziert nach Stärke des Feedbacks für RUN1 und RUN2 für alle Probanden (Sub-01, Sub-02 und Sub-04 im 7T) und zusammengefasst je nach Magnetfeldstärke (3T/7T) und insgesamt.

Neurofeedback der Stufe 1 führte im ersten Durchgang in 13 von 81 Blöcken (16,0 %, 3T: 14,8 %, 7T: 18,5 %) und im zweiten Durchgang in 21 von 81 Blöcken (25,9 %, 3T: 22,2 %, 7T: 33,3 %) zu einem erfolgreichen Abschluss. Insgesamt sind dies 34 von 162 Blöcken (21,0 %, 3T: 18,5 %, 7T: 25,9 %). Auf der zweiten Stufe waren im ersten Durchgang 29 von 81 Blöcken (35,8 %, 3T: 37,0 %, 7T: 33,3 %) und im zweiten Durchgang 26 von 81 Blöcken (32,1 %, 3T: 37,0 %, 7T: 22,2 %) erfolgreich. Insgesamt sind dies 55 von 162 Blöcken (34,0 %, 3T: 37,0 %, 7T: 25,9 %). Wurde das höchste Niveau verlangt (Stufe 3), waren im ersten Durchgang 60 von 81 Durchgängen erfolgreich (74,1 %, 3T: 66,7 %, 7T: 88,9 %) und im zweiten Durchgang 67 von 81 (82,7 %, 3T: 77,8 %, 7T: 92,6 %). Aggregiert sind dies 127 von 162 Blöcken (78,4 %, 3T: 72,2 %, 7T: 90,7 %). Damit ist diese Variante mit Abstand die erfolgreichste, was vermutlich auf die offene Obergrenze zurückzuführen ist. Mit Hilfe des gepaarten t-Tests konnte jedoch für keines der drei Aktivitätsniveaus ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Durchgängen nachgewiesen werden.

3.3.3 Offline-Auswertungen

Die Offline-Auswertung der Messdaten erfolgte nach dem in Kapitel 1.3 beschriebenen Verfahren. Für jeden der neun Studienteilnehmer wurden die mit der ART-Toolbox ermittelten Parameter im Rahmen einer Qualitätskontrolle zusammengefasst und in Form eines Violinendiagramms in Abbildung 3.30 dargestellt. Dazu wurden für jeden Teilnehmer aus den beiden Hauptmessungen die Anzahl der als Ausreißer deklarierten Scans, die maximalen und mittleren Bewegungsparameter sowie die maximalen und mittleren globalen Signaländerungen identifiziert und eingetragen. Als Lage- und Streuungsmaße wurden für jeden Parameter die Quartile bestimmt. Lag ein Proband dabei um mehr als das Eineinhalbfache des Interquartilsabstandes unterhalb des ersten oder oberhalb des dritten Quartils, wurde geprüft, ob er in die Gruppenanalysen einbezogen werden sollte.

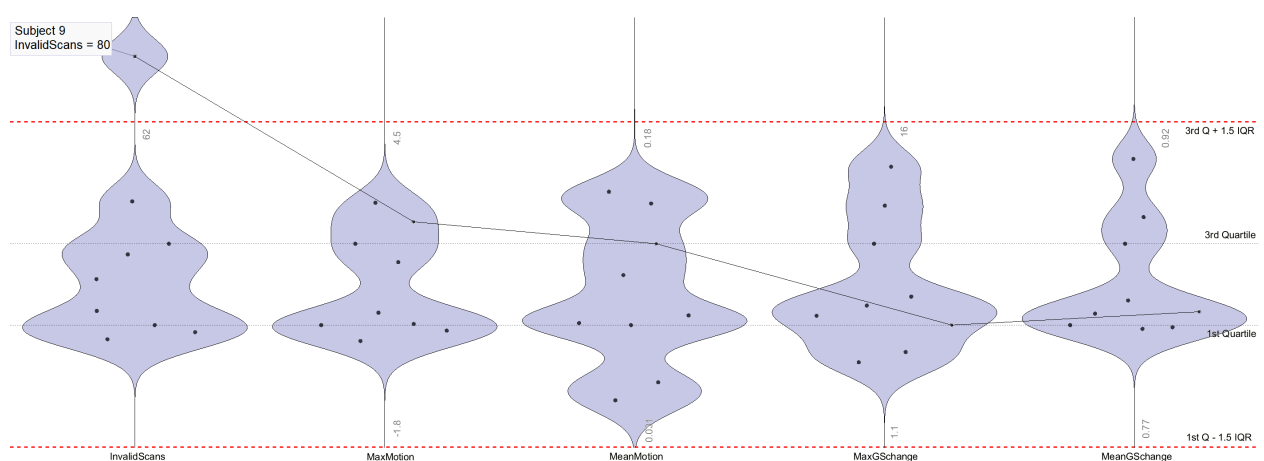


Abbildung 3.30: Violinendiagramm der zur Qualitätskontrolle ermittelten Parameter der beiden Neurofeedback-Durchgänge: Eingezeichnet sind die Anzahl der als Ausreißer deklarierten Scans, die maximalen und mittleren Bewegungsparameter sowie die maximalen und mittleren globalen Signaländerungen für jeden Teilnehmer aus den beiden Hauptmessungen. Werte, die mehr als das Eineinhalbfache des Interquartilsabstandes (IQR) unterhalb des ersten Quartils oder oberhalb des dritten Quartils lagen, wurden als Ausreißer klassifiziert.

Hier fiel vor allem Sub-09 durch die hohe Anzahl der als ungültig gekennzeichneten Scans auf, obwohl er in der gemittelten Bewegung noch im Durchschnitt lag und auch die globalen Signaländerungen nicht auffällig waren. Letztendlich wurden alle Teilnehmer in der Gruppenanalyse belassen, nur die als Ausreißer gekennzeichneten Scans wurden als Kovariaten bzw. Störregressoren im GLM behandelt. Dadurch wird sichergestellt, dass Ausreißer die Ergebnisse der Gruppenanalyse nicht negativ beeinflussen und gleichzeitig die Informationen aller Studienteilnehmer genutzt werden.

Bei der statistischen Analyse von funktionellen MRT-Daten in einer Gruppenauswertung ist es wichtig, nur diejenigen Voxel zu berücksichtigen, die in allen analysierten Datensätzen gültige Messwerte enthalten. Dies bedeutet, dass für jedes dieser Voxel eine vollständige und konsistente Messung in allen einbezogenen Scans vorliegen muss. Werden Voxel mit fehlenden oder unvollständigen Daten verwendet, können die statistischen Ergebnisse verzerrt oder ungenau sein, da sie unterschiedliche Freiheitsgrade aufweisen und somit nicht vergleichbar sind. Wie die farbcodierte Wahrscheinlichkeitskarte der funktionellen Abdeckung in Abbildung 3.31 zeigt, gibt es starke Signalauslösungen und geometrische Verzerrungen im ventralen anterioren cingulären Kortex, im orbitofrontalen und im medialen präfrontalen Kortex. Dies ist vor allem auf die Daten des 7T-MRT zurückzuführen.

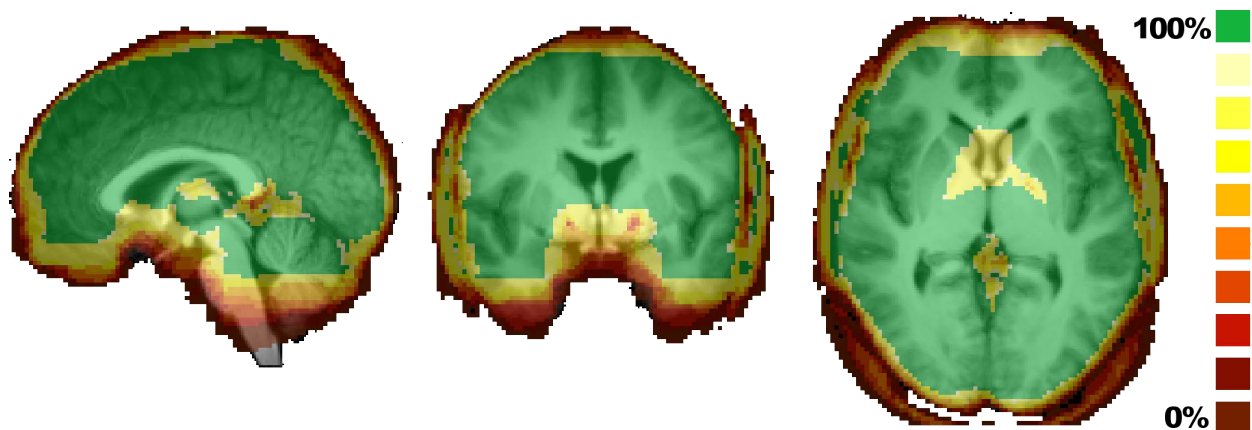


Abbildung 3.31: Überprüfung der räumlichen Abdeckung der funktionellen Zeitreihen aller neun Probanden bei NFB-Messungen in einer farbcodierten Wahrscheinlichkeitskarte. Dies soll helfen, die Regionen zu identifizieren, die gültige funktionelle Daten enthalten, und ermöglicht die Überprüfung des funktionellen Teilraums, der von allen Probanden abgedeckt wird (grün).

Diese betroffenen Regionen werden auch mit emotionaler Verarbeitung oder Bewertung in Verbindung gebracht, wie in den folgenden Studien beschrieben (Allman et al. 2001; Powell et al. 2010; Alexander & Brown 2011). Während für die Echtzeitanalyse im primär motorischen und somatosensorischen Kortex keine Komplikationen zu erwarten sind, schränken Verzerrungen und Signalauslösungen die Aussagekraft der Ergebnisse in potenziellen Regionen der Emotionsverarbeitung deutlich ein. Dies ist ein wichtiger Faktor, der bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte.

3.3.4 Ergebnisse des funktionellen Lokalisators

Auch in diesem Fall wurden die funktionellen Lokalisatoren der einzelnen Probanden mit dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) analysiert, um die Validität der Echtzeitmessungen zu konsolidieren. Die während der Vorverarbeitung ermittelten Bewegungsparameter und die als ungünstig gekennzeichneten Scans wurden als Confounder-Variablen in das GLM integriert, um die statistische Genauigkeit zu erhöhen und das Risiko von Fehlinterpretationen zu verringern. Die aggregierten Einzelergebnisse wurden dann in der 2nd-Level-Analyse mittels t-Test daraufhin untersucht, ob sich die Mittelwerte der funktionellen Messwerte zwischen den Teilnehmern signifikant unterscheiden.

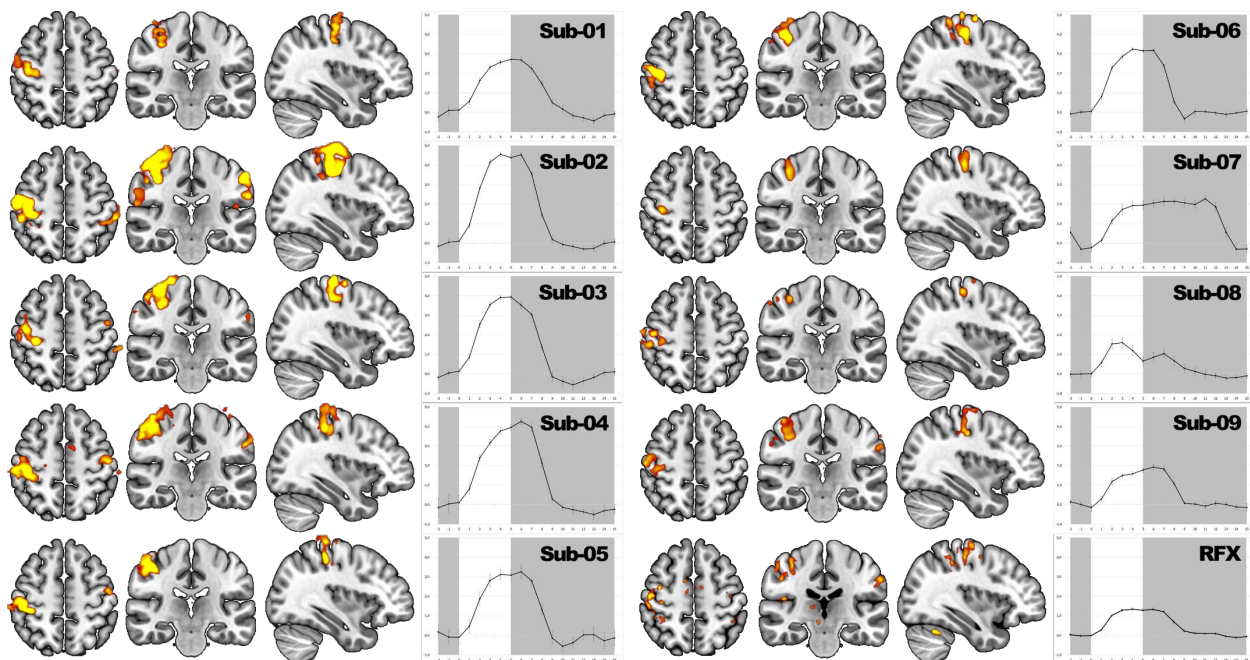


Abbildung 3.32: Statistische Auswertung der INIT-Messdaten mittels BrainVoyager. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{FWE}) < 0,001$, minimale Clustergröße: 15) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152 für jeden Probanden sowie die Gruppenanalyse (RFX) ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,005$, minimale Clustergröße: 15). Zur genaueren Untersuchung der individuellen BOLD-Antworten wurde zusätzlich der gemittelte Signalverlauf im rechten primär-motorischen Kortex (M1) extrahiert. Der graue Bereich stellt die Ruhebedingung dar, der weiße Bereich den aktiven Block. Sub-01, Sub-02 und Sub-04 wurden im 7T-MRT untersucht, die anderen Probanden im 3T-MRT. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Wie in Abbildung 3.32 dargestellt, zeigen sowohl die Einzelauswertungen als auch die Gruppenanalyse hochsignifikante Ergebnisse in den Regionen des rechten primär-motorischen Kortex. Erwartungsgemäß gab es eine hohe interindividuelle Variabilität: Sub-02 hatte mit 4,5 % die höchste maximale Amplitude, Sub-08 mit 1,5 % die niedrigste. Insgesamt befanden sich drei Probanden im Bereich von 4 % Signaländerung oder darüber (Sub-02, Sub-03, Sub-04), wobei nur zwei davon bei 7 Tesla gemessen wurden. Bei Sub-07 wurde erst hier sichtbar, dass er die Aufgabenstellung nicht richtig umgesetzt und deutlich länger getappt hatte. Dies erschwerte vermutlich die optimale Auswahl der ROI während der Messung, hatte aber allenfalls minimale Auswirkungen auf die Ergebnisse des Hauptexperiments. Auch die Form der HRF bei Sub-08 deutet eher auf eine kurze Fingerbewegung zu Beginn und am Ende des aktiven Blocks hin, in der

Hauptmessung gehörte der Teilnehmer jedoch zu den erfolgreicherem. Aufgrund dieser Komplikationen und der geringen Probandenzahl zeigte die Gruppeneauswertung vergleichsweise weniger signifikante Ergebnisse als die Einzelauswertungen vermuten lassen würden. Dennoch fanden sich die wichtigsten kortikalen motorischen Zentren für die Planung, Initiierung und Ausführung kontrollierter Bewegungen wie der primär-motorische Kortex (M1, BA4), der prämotorische Kortex (BA6) und das supplementär-motorische Areal (SMA) (Porro et al. 1996). Auch dem Kleinhirn sowie dem Putamen und dem Pallidum als Teil der Basalganglien wird eine zentrale Rolle insbesondere bei der Modulation von Bewegungen zugeschrieben (Stoodley et al. 2012).

3.3.5 Ergebnisse der Hauptmessung

Nach der Vorverarbeitung und den Einzelauswertungen wurden die beiden Hauptmessungen aller Probanden für die Gruppenanalyse mittels einer Random-Effects-Analyse (RFX) zusammengefasst, um die Varianz zwischen den Probanden zu berücksichtigen. Erwartungsgemäß lag die Hauptaktivierung bei den Einzelauswertungen in den motorischen Arealen der Großhirnrinde, wie im Hauptkontrast in Abbildung 3.33 dargestellt.

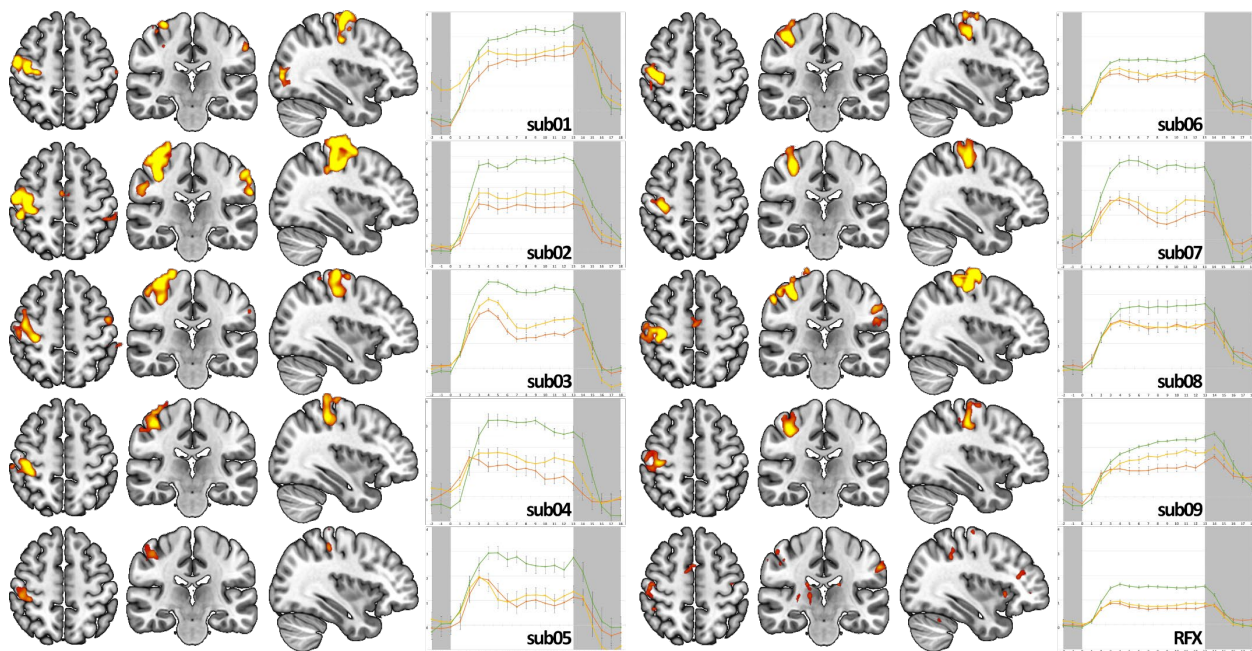


Abbildung 3.33: Statistische Auswertung der NFB-Messdaten mit BrainVoyager. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{FWE}) < 0,001$, minimale Clustergröße: 25) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152 für jeden Probanden sowie die Gruppenanalyse (RFX, $p(\text{unkorrigiert}) < 0,005$, minimale Clustergröße: 15). Zur genaueren Untersuchung der individuellen BOLD-Antworten wurde zusätzlich der Signalverlauf im rechten primär-motorischen Kortex (M1) extrahiert und für die drei verschiedenen Feedback-Level 1 (rot), 2 (gelb) und 3 (grün) gemittelt. Der graue Bereich stellt die Ruhebedingung dar, der weiße Bereich den aktiven Block. Sub-01, Sub-02 und Sub-04 wurden im 7T untersucht, der Rest im 3T. Die MRI-Aufnahmen folgen der radiologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der linken Seite des Bildes erscheint.

Aufgrund der doppelten Anzahl von Messungen und der erhöhten Wiederholungsrate sind die Ergebnisse hier deutlich robuster als in der Vormessung. Der Verlauf der individuellen hämodynamischen Antwortfunktionen (HRF) verdeutlicht, dass alle Probanden ihre Aufgabe gemäß den Vorgaben ausgeführt haben. Trotz sehr unterschiedlicher Clustergrößen zeigen alle einen charakteristischen Kurvenverlauf und die drei Feedbackstufen sind überwiegend gut unterscheidbar. Dabei ist das höchste Level bei allen Probanden deutlich ausgeprägt, zwischen den ersten beiden Stufen gibt es bei einigen kaum Unterschiede. Dies korrespondiert gut mit der Anzahl der gewonnenen Durchgänge in dem jeweiligen Niveau (siehe Abbildung 3.29).

Während bei einem Teil der Teilnehmer der "initial-dip" deutlich erkennbar ist, erreichen andere sofort das gewünschte Plateau. Auch hier liefert die Gruppenauswertung aufgrund der begrenzten Gruppengröße weniger aussagekräftige Ergebnisse, als zu erwarten wäre. Werden aus RFX-ROI die HRFs der Einzelmessungen entnommen und gemittelt, so zeigt sich zwar immer noch der typische Verlauf, jedoch mit merklich reduzierter Maximalamplitude und fast ohne Unterschied zwischen den ersten beiden Stadien. Dies spricht sehr deutlich für die Verwendung individueller ROIs bei rt-fMRI-NFB und nicht für die Nutzung vordefinierter Atlanten.

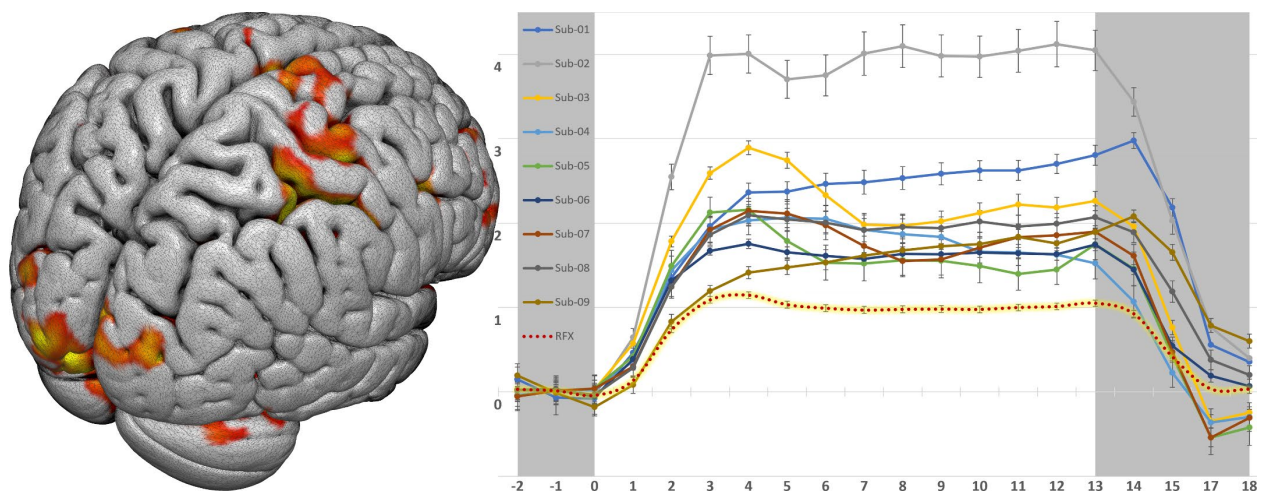


Abbildung 3.34: Hauptkontrast der NFB-Messdaten ($p(\text{unkorrigiert}) < 0,005$, minimale Clustergröße: 15) und gemittelter Signalverlauf im rechten primär-motorischen Kortex (M1) über alle Bedingungen hinweg gemittelt. Diese Abbildung folgt der neurologischen Konvention, bei der die rechte Gehirnhälfte auf der rechten Seite des Bildes erscheint. Sub-01, Sub-02 und Sub-04 wurden im 7T untersucht, der Rest im 3T.

Die Analyse der Signalverläufe im rechten primär-motorischen Kortex (M1), wie in Abbildung 3.34 dargestellt, zeigte, dass die maximalen Amplituden für die meisten Probanden unabhängig von der verwendeten Magnetfeldstärke (3T oder 7T) vergleichbar waren (mit Ausnahme von Sub-02). Diese Ergebnisse widersprechen der Annahme, dass ein höheres Magnetfeld, wie bei 7T, normalerweise zu einer höheren Sensitivität und damit zu stärkeren Signaländerungen führt.

Betrachtet man die RFX im Detail (siehe Abbildung 3.34 und Tabelle 3.8), so zeigt sich eine umfassende Beteiligung verschiedener funktioneller Hirnareale, die für die Planung, Initiierung, Ausführung und Kontrolle von Bewegungen verantwortlich sind. Dazu gehören der primär-motorische Kortex (M1), der prä-motorische Kortex (PMC) und das supplementär-motorische Areal (SMA), die alle eine zentrale Rolle bei der motorischen Planung und Ausführung spielen (Lotze et al. 1999). Die Aktivierung des somatosensorischen Kortex deutet darauf hin, dass die sensorische Rückkopplung für das Neurofeedback von Bedeutung ist. Schließlich wurden Aktivierungen in verschiedenen Kleinhirnlappen beobachtet. Das Kleinhirn ist bekannt für seine Beteiligung an der motorischen Kontrolle, Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen (Stoodley & Schmahmann 2010).

X	Y	Z	k	T	Region
-14	-48	-22	1102	38,4	LH Cerebellum, Gyrus occipitalis medius
24	-94	4	190	20,7	LH Gyrus occipitalis medius & superior
-60	-24	42	138	14,5	LH Gyrus supramarginalis
20	-22	20	597	12,9	RH Putamen, Thalamus, Nucleus caudatus
0	-2	62	382	11,5	LH/RH SMA
-6	-76	-20	17	11,3	LH Cerebellum
46	-18	50	473	9,5	RH Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis
32	-52	-26	321	9,2	RH Cerebellum
-14	-16	20	64	8,7	LH Nucleus caudatus, Thalamus
-22	-30	-6	18	8,6	LH Hippocampus
36	44	18	177	8,4	RH Gyrus frontalis medius & inferior
-8	-4	10	116	8,2	LH Putamen, Nucleus caudatus
54	12	28	80	7,9	RH Gyrus frontalis inferior
34	18	4	52	7,6	RH Insula
24	2	70	42	7,5	RH Gyrus frontalis superior
40	44	4	44	7,4	RH Gyrus frontalis medius
14	-6	6	41	7,0	RH Thalamus
56	-36	28	52	6,9	RH Gyrus supramarginalis
-14	-12	8	24	6,0	LH Thalamus
6	-24	-2	19	5,8	RH Thalamus
36	26	-4	15	5,5	RH Insula
44	-12	62	42	5,4	RH Gyrus precentralis

Tabelle 3.8: Ergebnisse der Gruppenanalyse für den Tapping-Main-Effect mit SPM12: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,001$; minimale Clustergröße: 15). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Zusätzlich zu diesen motorischen und somatosensorischen Regionen wurden Aktivierungen in visuellen Verarbeitungsarealen wie dem mittleren und oberen okzipitalen Gyrus und dem Sulcus calcarinus gefunden. Diese Areale sind Teil der visuellen Wahrnehmung und Verarbeitung und könnten ein Hinweis auf die Nutzung visueller Informationen während des Neurofeedbacks sein.

3.4 Ergebnisse der IAPS-Messungen

Zunächst wurde der Haupteffekt untersucht, d.h. die Betrachtung aller Bilder im Vergleich zur Ruhebedingung, um zu überprüfen, ob die gefundenen Aktivierungen den Hypothesen entsprachen. Erwartungsgemäß waren die signifikantesten Cluster im primären (V1, Brodmann-Areal 17) und sekundären (V2, Brodmann-Areal 18) visuellen Kortex lokalisiert, die einen großen Teil des Okzipitallappens einnehmen (siehe Abbildung 3.35 und Tabelle 3.9).

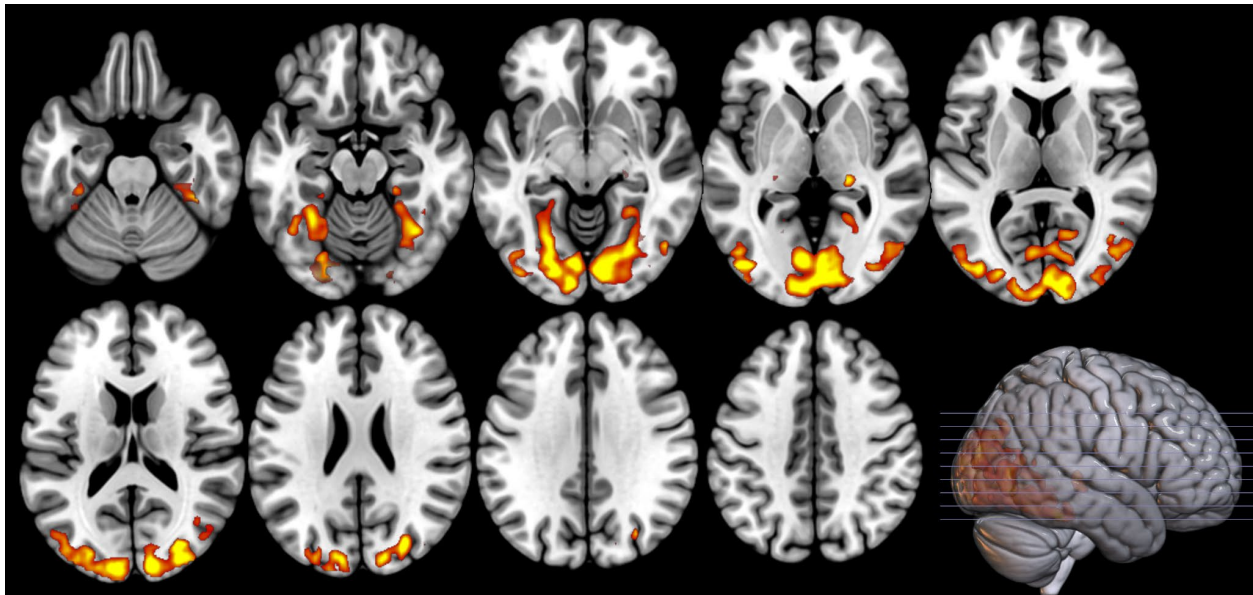


Abbildung 3.35: Gruppenanalyse des IAPS-Haupteffekts mit der Software SPM12. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{FWE}) < 0,01$, minimale Clustergröße: 15) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

X	Y	Z	k	T	Region
28	-78	20	5256	19,42	LH/RH BA17-19 (V1-V3)
50	-68	6	248	13,57	RH BA37 (Gyrus fusiformis) / BA39 (Gyrus angularis)
20	-28	0	53	12,97	RH Thalamus
-30	-36	-22	35	11,83	LH BA20 (Gyrus temporalis inferior)
30	-72	32	15	11,73	RH BA19 (V3)
16	-62	10	31	11,25	RH BA30 (Retrosplenialer Kortex)
26	-60	2	39	10,50	RH BA30 (Retrosplenialer Kortex)

Tabelle 3.9: Ergebnisse der Gruppenanalyse des IAPS-Haupteffekts: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt ($p(\text{FWE-korrigiert}) < 0,01$; minimale Clustergröße: 15). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Der Gyrus fusiformis (BA37) ist an der Verarbeitung visueller Stimuli, einschließlich der Gesichts- und Objekterkennung, beteiligt, wobei überlappende und verteilte neuronale Repräsentationen verschiedener

Kategorien visueller Information vorliegen (Haxby et al. 2002). Der Gyrus angularis (BA39) ist Teil der höheren Assoziationsareale und maßgeblich beteiligt an der Vernetzung höherer Seh-Zentren mit höheren sensorischen und motorischen Arealen (Lieberman 2007). Interessant ist hier vor allem die Aktivierung im Thalamus, der als vorgeschalteter Filter für den Kortex fungiert. Alle eingehenden sensorischen Informationen werden hier vorverarbeitet und es wird entschieden, welche Informationen im Moment so wichtig sind, dass sie ins Bewusstsein gelangen müssen (Sherman & Guillery 1996). Der retrospleniale Kortex (BA29/30) ist eng mit dem posterioren zingulären Kortex (PCC) verbunden und gehört zum paralimbischen Kortex, der eine wichtige Rolle bei der emotionalen Wahrnehmung, Bewertung und Verhaltenssteuerung spielt (Roth et al. 2020).

Für eingehendere Analysen wurden weitere Kontraste erstellt.

3.4.1 Hohes vs. niedriges Arousal

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass IAPS-Bilder mit hohem Arousal zu einer stärkeren Aktivierung der Amygdala (Canli et al. 2000) und des visuellen Kortex (Lang et al. 1998a) führen als Bilder mit niedrigem Arousal. Darauf aufbauend wurde hier eine Differenzkontrastanalyse der Hirnaktivierung bei Stimuli mit hohem versus niedrigem Arousal durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.36 und Tabelle 3.10 dargestellt.

Die in unseren Ergebnissen identifizierte bilaterale mediale temporale Region (MT/V5) spielt insbesondere bei der Wahrnehmung von Bewegung eine Schlüsselrolle (Born & Bradley 2005).

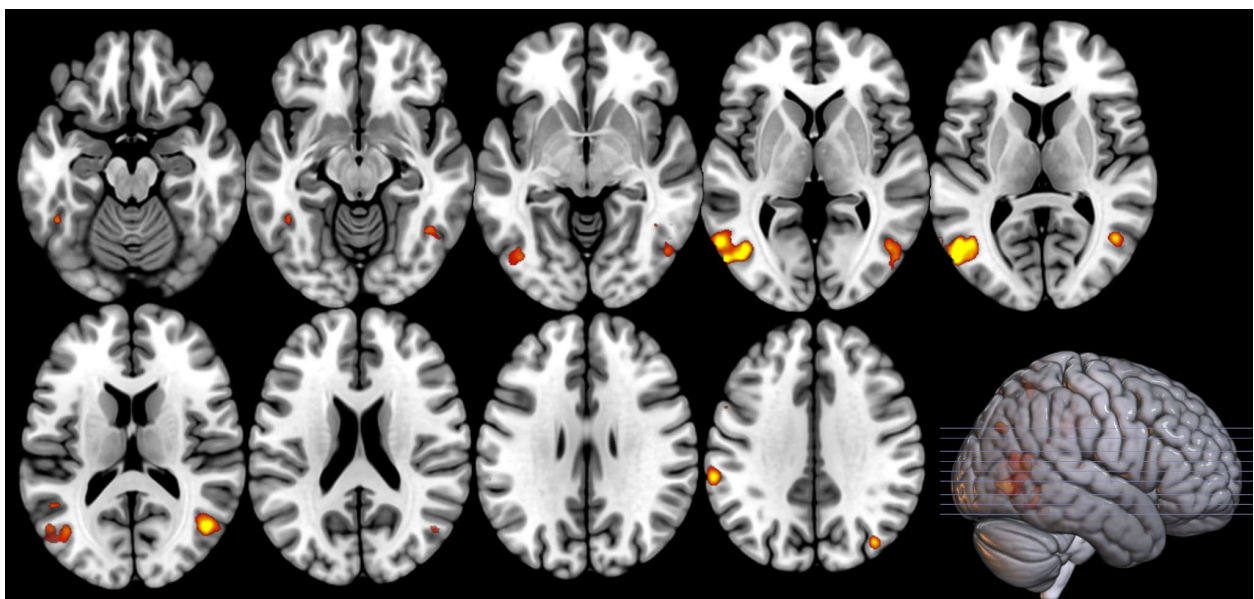


Abbildung 3.36: RFX-Clusteranalyse Hohe vs. niedrige Arousal. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{unc}) < 0,01$, minimale Clustergröße: 10) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

X	Y	Z	k	T	Region
-48	-66	8	412	8,14	LH BA37/39 Gyrus temporalis medius
46	-64	14	168	7,32	RH BA37/39 Gyrus temporalis medius
-60	-34	34	39	6,62	LH BA40 Gyrus supramarginalis
36	-74	34	11	5,99	RH Gyrus occipitalis medius

Tabelle 3.10: Ergebnisse der Gruppenanalyse des Kontrasts Hohe vs. niedrige Arousal: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,0001$; minimale Clustergröße: 5). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

3.4.2 Hohe vs. niedrige Valenz

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Bildern mit hoher und niedriger Valenz gefunden.

3.4.3 Hohes Arousal und niedrige Valenz vs. niedriges Arousal und hohe Valenz

Hohes Arousal und niedrige Valenz beschreiben in erster Linie Bilder, die "aufwühlende" oder "beunruhigende" Emotionen hervorrufen. Dies können z. B. Gewaltszenen, Unfälle oder bedrohliche Situationen sein, die beim Betrachter intensive negative Gefühle auslösen. Bilder mit niedrigem Arousal und hoher Valenz vermitteln eher ein "entspanntes" oder "wohltuendes" Gefühl. Beispiele hierfür sind Bilder von Natur, friedlichen Landschaften, glücklichen Menschen oder Tieren, die beim Betrachter eine positive, aber eher milde emotionale Reaktion hervorrufen. Umgangssprachlich könnte dieser Kontrast als "aufwühlend vs. beruhigend" bezeichnet werden.

Bei diesem differentiellen Kontrast wurden die signifikantesten Aktivierungen vor allem in den mittleren und unteren temporalen Regionen beider Hemisphären beobachtet (siehe Abbildung 3.37 und Tabelle 3.11).

X	Y	Z	k	T	Region
-50	-62	6	288	9,97	LH Gyrus temporalis medius
54	-50	14	10	7,54	RH Gyrus temporalis medius
44	-56	10	97	7,36	RH Gyrus temporalis medius
50	-52	-4	42	6,80	RH Gyrus temporalis inferior

Tabelle 3.11: Ergebnisse der Gruppenanalyse des Kontrasts Hohe Arousal und niedrige Valenz vs. niedrige Arousal und hohe Valenz: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,00001$; minimale Clustergröße: 10). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

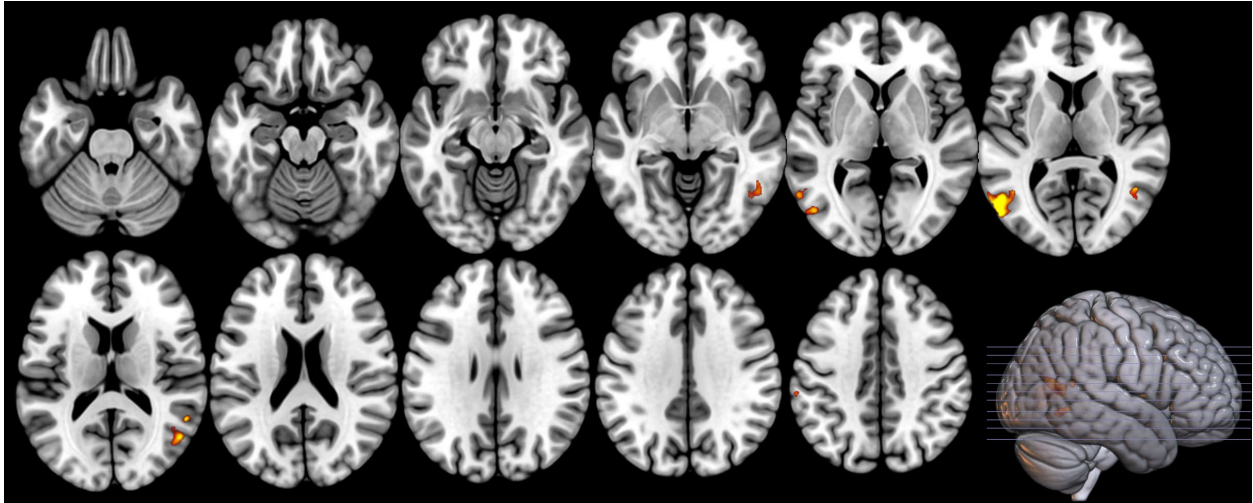


Abbildung 3.37: RFX-Clusteranalyse Hohe Arousal und niedrige Valenz vs. niedrige Arousal und hohe Valenz. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{unc}) < 0,00001$, minimale Clustergröße: 10) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

3.4.4 Niedrige Arousal und Valenz vs. hohe Arousal und Valenz

Schließlich wurden Bilder mit niedriger Erregung und Valenz (ruhig und negativ) mit Bildern mit hoher Erregung und Valenz (erregend und positiv) verglichen (siehe Abbildung 3.38 und Tabelle 3.12).

Die auffälligsten Aktivierungsunterschiede zeigten sich bilateral im Cuneus und Sulcus calcarinus, also in Regionen des primären visuellen Kortex (V1). Zusätzlich wurden signifikante Aktivierungen im linken Gyrus lingualis gefunden, der an der Verarbeitung emotional bedeutsamer visueller Stimuli beteiligt ist (Fusar-Poli et al. 2009). Weiterhin wurde eine signifikante Aktivierung im linken Gyrus frontalis superior nachgewiesen, einer Region im präfrontalen Kortex, von der bekannt ist, dass sie an verschiedenen kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Entscheidungsfindung und Emotionsregulation involviert ist (Beauregard et al. 2001). Andere Regionen, die an der emotionalen Verarbeitung beteiligt sind, wurden auch hier nicht aktiviert.

X	Y	Z	k	T	Region
4	-86	6	260	6,78	LH/RH Cuneus, Sulcus calcarinus
-14	-64	-6	11	5,55	LH Gyrus lingualis
-20	42	44	11	5,36	LH Gyrus frontalis superior

Tabelle 3.12: Ergebnisse der Gruppenanalyse des Kontrasts Niedrige Arousal und Valenz vs. hohe Arousal und Valenz: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,0001$; minimale Clustergröße: 10). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

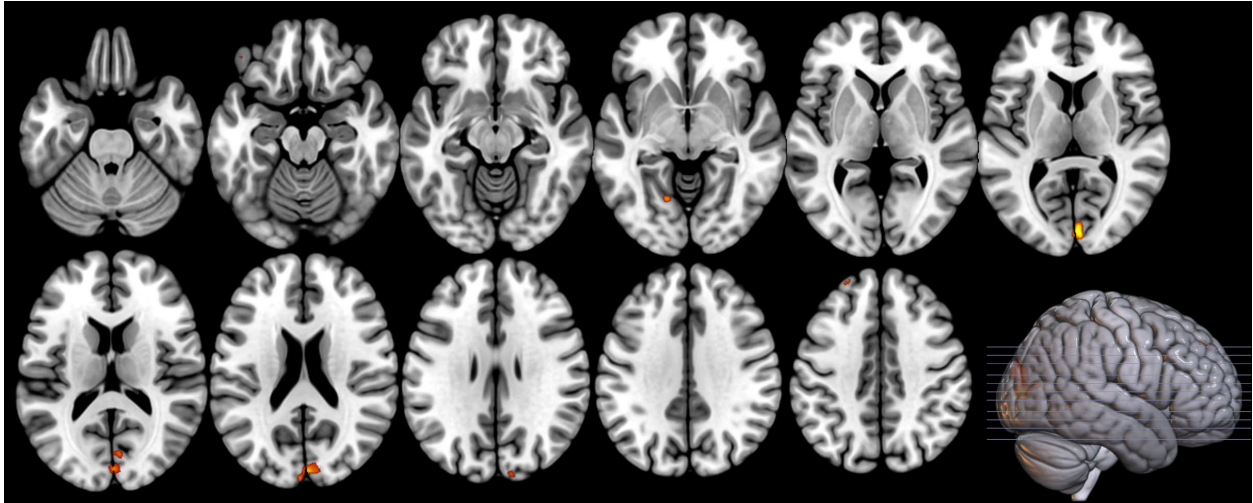


Abbildung 3.38: RFX-Clusteranalyse Niedrige Arousal und Valenz vs. hohe Arousal und Valenz. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{unc}) < 0,0001$, minimale Clustergröße: 10) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

3.5 Ergebnisse EMO-Studie (selbstinduzierte Emotionen)

Die Gegenüberstellung positiver und negativer Emotionen im Vergleich zur Ruhebedingung resultierte in signifikanten Aktivierungen in verschiedenen Gehirnregionen. Diese veranschaulichen das komplexe Zusammenspiel zwischen emotionaler Verarbeitung, Regulation und kognitiven Prozessen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.39 und Tabelle 3.13 dargestellt.

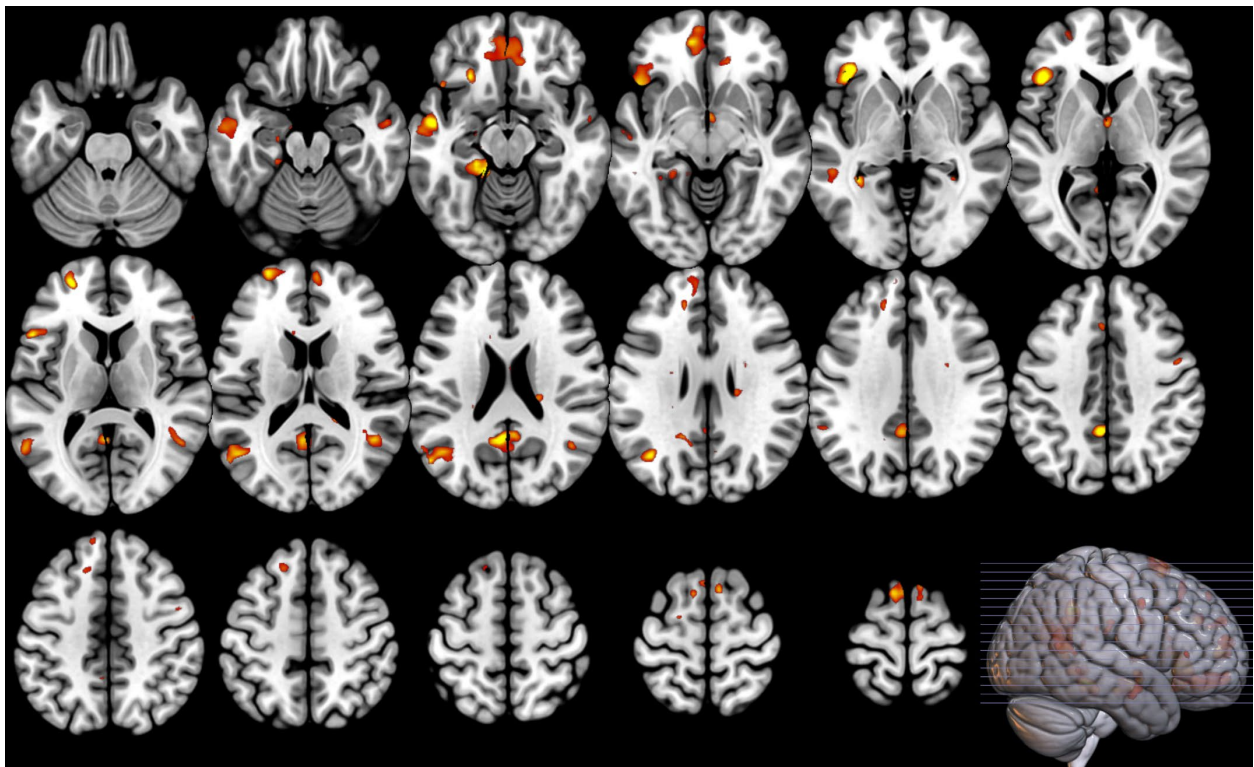


Abbildung 3.39: RFX-Clusteranalyse POS&NEG EMOTION vs. BASELINE mit SPM12. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{unc}) < 0.0001$, minimale Clustergröße: 15) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

X	Y	Z	k	T	Region
-44	24	4	70	9,72	LH Gyrus frontalis inferior (tri & orb)
-4	-48	40	16	8,87	LH Precuneus
-26	54	10	21	8,80	LH Gyrus frontalis medius & superior
-4	-54	22	18	8,47	LH Precuneus / Gyrus cinguli_posterior
-14	-38	-12	12	8,40	LH Gyrus fusiformis / parahippocampalis
-52	-6	-14	14	8,38	LH Gyrus temporalis medius / superior
-12	50	-10	10	8,17	LH Gyrus frontalis superior medial

Tabelle 3.13: Ergebnisse der Gruppenanalyse des Kontrasts POS&NEG EMOTION vs BASELINE: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,00001$; minimale Clustergröße: 10). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Vor allem die linke inferiore frontale Region wies eine deutliche erhöhte differentielle Aktivierung auf. Dieser größte und signifikanteste Cluster ist dabei in die Pars triangularis und die Pars orbitalis gegliedert. Darüber hinaus wurden Aktivierungen im mittleren und oberen frontalen Gyrus beobachtet. Auch in Bereichen des Precuneus und des medialen Gyrus cinguli in der linken Hemisphäre, die bei der selbstreferentiellen Verarbeitung und der kognitiven Kontrolle eine Rolle spielen könnten, konnten Aktivierungen festgestellt werden. Zusätzlich wurden Aktivierungen in Bereichen der visuellen Verarbeitung, Gedächtniskodierung und Gedächtnisabruf sowie emotionaler Verarbeitung, insbesondere im Zusammenhang mit Gesichtserkennung und emotionalen Stimuli, gefunden. Letztere zeigten sich durch Aktivierungen im linken Gyrus fusiformis und im Gyrus parahippocampalis. Weiterhin wurde eine Aktivierung des linken medialen orbitofrontalen Kortex gefunden. Eine Aktivierung der Amygdala konnte hingegen nicht nachgewiesen werden.

3.5.1 Positive vs. negative Emotionen

Bei der weiteren Analyse, des Kontrasts zwischen negativen und positiven Emotionen, konnten mehrere signifikante Hirnregionen identifiziert werden (siehe Tabelle 3.14 und Abbildung 3.40). Die meisten Cluster fanden sich in den drei okzipitalen Gyri, dem oberen, mittleren und unteren okzipitalen Gyrus und dem Cuneus. Diese gehören zu den höheren visuellen Kortexarealen und sind daher eher für die Interpretation visueller Informationen zuständig (Schmeißer & Schumann 2020).

Der dorsolaterale und der mediale Gyrus frontalis superior in der linken Hemisphäre, die beide zum präfrontalen Kortex gehören, zeigten ebenfalls signifikante Ergebnisse. Darüber hinaus war auch der orbitale Teil des linken Gyrus frontalis inferior, bekannt als Pars orbitalis, signifikant aktiviert.

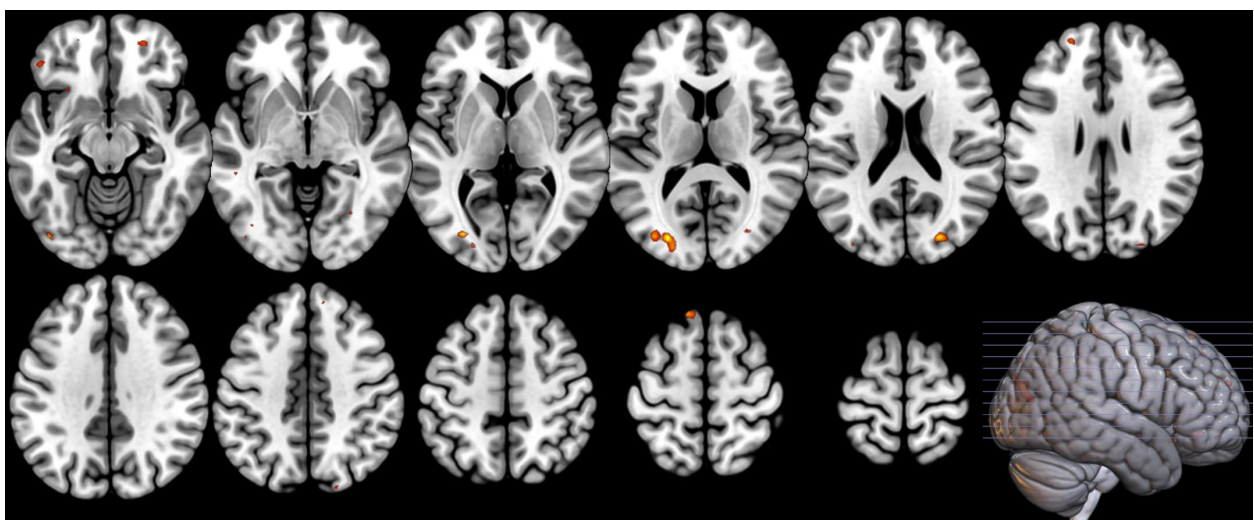


Abbildung 3.40: Gruppenanalyse des Kontrasts NEG>POS EMOTION mit SPM12. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel ($p(\text{unc}) < 0.0001$, minimale Clustergröße: 15) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

X	Y	Z	k	T	Region
-28	-82	8	165	7,22	LH Gyrus occipitalis medius
-42	-84	-8	44	5,48	LH Gyrus occipitalis inferior
26	-84	22	102	5,12	RH Gyrus occipitalis superior / medius
-22	54	30	19	4,88	LH Gyrus frontalis superior / medius
-12	34	60	24	4,66	LH Gyrus frontalis superior
-48	36	-10	30	4,49	LH Gyrus frontalis inferior (orb)
22	-86	42	11	4,08	RH Gyrus occipitalis superior / Cuneus

Tabelle 3.14: Ergebnisse der Gruppenanalyse des Kontrasts NEG>POS EMOTION mit SPM12: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,001$; minimale Clustergröße: 10). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Der umgekehrte Kontrast (siehe Tabelle 3.15 und Abbildung 3.41) erlaubt es uns, Hirnregionen zu identifizieren, die bei positiven Emotionen stärker aktiviert sind als bei negativen. Die Analyse ergab mehrere signifikante Cluster, unter anderem im linken Gyrus temporalis inferior, der an der Verarbeitung visueller Wahrnehmung und der multimodalen sensorischen Integration beteiligt ist (Onitsuka et al. 2004). Weitere Areale, die den visuellen Assoziationskortex zugeordnet werden können, sind der rechte mittlere okzipitale Gyrus, der linke Sulcus calcarinus und der linke Precuneus und dienen dazu, höhere visuelle Informationen zu verarbeiten und zu integrieren (Schmeißer & Schumann 2020). Auch der linke Gyrus fusiformis und der Gyrus temporalis inferior können zu dieser Gruppe gezählt werden.

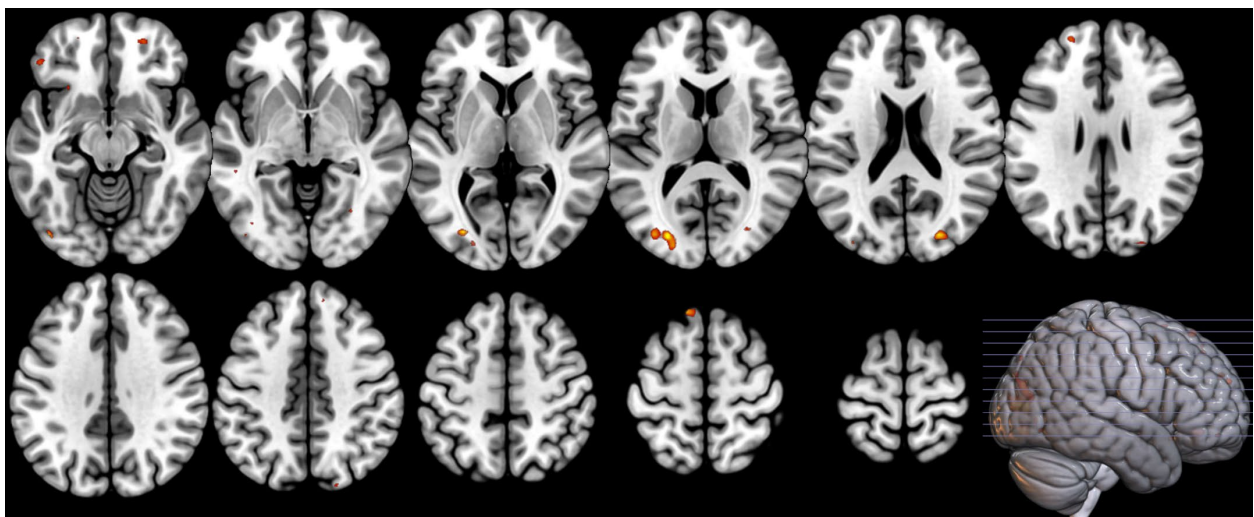


Abbildung 3.41: Gruppenanalyse des Kontrasts POS>NEG EMOTION mit SPM12. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der signifikant aktivierten Voxel (p (unc) < 0.0001 , minimale Clustergröße: 15) vor dem Hintergrund des ICBM-Templates MNI152. In dieser Abbildung folgt die Darstellung der neurologischen Konvention, d.h. die linke Gehirnhälfte erscheint auf der linken Seite des Bildes.

Ein weiteres Hirnareal wurde im rechten dorsolateralen Teil des Gyrus frontalis superior lokalisiert, der als Teil des dorsolateralen präfrontalen Kortex möglicherweise an der Emotionsregulation beteiligt ist (Clarke et al. 2020).

Der rechte Precuneus ist stark mit selbstbezogenen Vorstellungen (Land 2014) und dem episodischen Gedächtnis verbunden (Fletcher et al. 1995).

X	Y	Z	k	T	Region
-36	-38	-12	12	6,87	LH Gyrus temporalis inferior
38	-70	30	28	6,81	RH Gyrus occipitalis medius
28	4	72	11	6,13	RH Gyrus frontalis superior
-12	-60	12	24	5,69	LH Sulcus calcarinus / Precuneus
-42	-58	-24	24	5,49	LH Gyrus temporalis inferior / Gyrus fusiformis
18	-50	24	12	5,29	RH Precuneus

Tabelle 3.15: Ergebnisse der Gruppenanalyse des Kontrasts POS>NEG EMOTION mit SPM12: es werden nur signifikante Ergebnisse dargestellt (p (unkorrigiert) $< 0,0001$; minimale Clustergröße: 10). Die Spalten enthalten die MNI-Koordinaten (X, Y, Z) des jeweiligen Clustermaximums, die Clustergröße (k) und den maximalen t-Wert (T) für jedes Cluster. Die Zuordnung zu den anatomischen Regionen basiert auf dem AAL3-Atlas (Rolls et al. 2020). "LH" und "RH" bezeichnen die Lokalisation in der linken bzw. rechten Hemisphäre des Gehirns.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass sowohl positive als auch negative Emotionen, die durch autobiografische Ereignisse selbst induziert wurden, mit Aktivierungen in Hirnregionen einhergehen, die an der visuellen Verarbeitung, der Objekterkennung und höheren kognitiven Funktionen beteiligt sind. Eine Aktivierung der Amygdala konnte jedoch auch in diesem Fall nicht nachgewiesen werden.

4. Diskussion

4.1 COMPET

In der vorliegenden Arbeit wurde ein innovatives Framework für rt-fMRI an verteilten Standorten (multi-site rt-fMRI) erfolgreich implementiert und validiert. Das entwickelte System unterstützt den parallelen Einsatz von Magnetresonanztomografen mit gleichen oder unterschiedlichen Feldstärken, wie z.B. 3T und 7T. Darüber hinaus gewährleistet es eine exakte Kalibrierung der BOLD-Signale zwischen diesen Geräten. Dies ermöglicht die Integration und den Vergleich von Daten verschiedener Standorte. Die Studie zeigte, dass Versuchspersonen virtuelle Objekte in Echtzeit allein durch die Modulation ihrer Gehirnaktivität steuern können. Diese Fähigkeit wurde in Szenarien mit und ohne Informationsaustausch zwischen den Probanden untersucht und lieferte wichtige Erkenntnisse für die Weiterentwicklung von Brain-Computer-Interfaces (BCI) und Neurofeedback-Systemen (NFB). Das System fungiert somit als multifunktionales BCI, welches in der Lage ist, mit mehreren Gehirnen gleichzeitig zu kommunizieren.

Die rapide Entwicklung der künstlichen Intelligenz (KI), insbesondere durch die Einführung großer Sprachmodelle (LLMs) wie ChatGPT, hat in jüngster Zeit zu bemerkenswerten Fortschritten in zahlreichen wissenschaftlichen und technologischen Bereichen geführt. Die Integration einer KI in ein BCI würde eine erweiterte Interaktion zwischen drei dynamischen Entitäten ermöglichen: zwei menschlichen Teilnehmern und der KI selbst. Diese Konfiguration würde das BCI in ein aktives, intelligentes System verwandeln, das nicht nur die Hirnaktivität der Teilnehmer detektiert und übermittelt, sondern auch in der Lage ist, diese Daten in Echtzeit zu analysieren und adaptiv darauf zu reagieren. KI könnte dazu beitragen, die Kommunikationseffizienz zwischen den Teilnehmern zu erhöhen, indem adaptive Algorithmen eingesetzt werden, die Interaktionsmuster erkennen und optimieren. Ein solcher Ansatz könnte ein bisher ungenutztes Potenzial von BCIs erschließen, indem er die Grundlage für komplexe, interaktive und personalisierte Feedbackschleifen schafft, die als Basis für fortgeschrittene Neurofeedback- und kognitive Trainingsprogramme dienen könnten.

Ein zentraler Aspekt dieser Studie war die Verwendung einer motorischen Aufgabe, um das multi-site rt-fMRI-Framework zu testen. Diese spezifische Aufgabe, bei der die Versuchspersonen die Position eines virtuellen Objekts durch die Modulation ihrer motorischen Aktivität im Gehirn steuern, hatte eine Reihe von Vorteilen. Zum einen war es bei dieser Aufgabe möglich, die Hirnaktivität relativ einfach zu kontrollieren. Motorische Handlungsabläufe wie Fingerbewegungen sind gut untersucht und korrelieren stark mit Aktivierungen in bekannten Arealen des sensomotorischen Kortex, was eine zuverlässige Signalinterpretation erlaubt. Dies ermöglichte eine relativ einfache Evaluierung der Echtzeit-Feedback-Mechanismen des Frameworks. Die Fähigkeit der Versuchspersonen, das virtuelle Objekt durch ihre Gehirnaktivität

zu steuern, war entscheidend für die Bewertung der Reaktionsfähigkeit und Genauigkeit des Systems. Schließlich spiegeln motorische Aufgaben realistische Szenarien wider, die in potenziellen Anwendungen von BCI-Systemen häufig vorkommen, wie beispielsweise Prothesen oder andere assistierende Technologien zu steuern. Dies erhöht die Relevanz und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf praktische Anwendungen.

Die Validierung des Ansatzes erforderte die Entwicklung und Implementierung eines Kalibrier- und Signalerkennungssystems. Das System wurde zunächst so konzipiert, dass es mit zwei Aktivierungsniveaus im motorischen Kortex der Versuchspersonen als „binäre“ Signalquellen arbeitete. Es nutzte relative statt absoluter Signaländerungen, was eine effektive Interaktion mit virtuellen Objekten ermöglichte. Das entwickelte Konzept erlaubt die Verbindung mehrerer Scanner und Probanden, sodass es als „Hyper-BCI“ an mehreren Scannern gleichzeitig betrieben werden kann. Eine räumliche Nähe der Scanner ist dabei nicht erforderlich, solange die Internetverbindung und der Datentransfer über Router und Firewalls ausreichend schnell sind.

Die Implementierung des multi-site rt-fMRI-Frameworks unterscheidet sich grundlegend von bereits existierenden Ansätzen, wie z.B. von Montague et al. Die technische Umsetzung dieses Ansatzes ermöglicht einen effizienten Datentransfer zwischen MRTs mit unterschiedlichen Konfigurationen, was in der Vergangenheit eine große Herausforderung darstellte. Darüber hinaus zeichnet sich das System durch seine Benutzerfreundlichkeit aus, die es den Forschenden ermöglicht, komplexe experimentelle Aufbauten mit minimalem technischem Aufwand zu handhaben. Mit der erfolgreichen Implementierung dieses Frameworks wird eine solide Basis für die weitere Forschung im Bereich Brain-Computer-Interfaces geschaffen und neue Möglichkeiten für die Untersuchung komplexer neurologischer Prozesse über räumlich verteilte Standorte hinweg eröffnet.

Die Kalibrierung der BOLD-Signale in dieser Studie stellt einen wichtigen methodischen Fortschritt in der rt-fMRI dar, der eine hohe Präzision und Reproduzierbarkeit der Daten zwischen verschiedenen Scannern und Probanden ermöglicht. Bei dieser Methode wird die maximale BOLD-Antwort jedes Probanden als Referenz verwendet. Diese Methode vergleicht relative Signaländerungen anstelle absoluter Werte und ermöglicht so eine konsistente Bewertung des Aktivitätsniveaus zwischen verschiedenen Scannern. Darüber hinaus ermöglicht diese Standardisierung eine effektive Kontrolle der inhärenten Schwankungen des BOLD-Signals. Diese werden durch Faktoren wie neurovaskuläre Kopplung, individuelle physiologische Unterschiede, Feldstärke und andere Geräteeigenschaften beeinflusst. Damit wird das Risiko von Verzerrungen durch technische oder individuelle Variablen minimiert und ein wichtiger Beitrag zur Validität und Reliabilität der Studienergebnisse geleistet.

Die Kalibrierungsmethode selbst ist jedoch gewissen Restriktionen unterworfen. Sie basiert auf der Hypothese, dass die maximale BOLD-Antwort eines Individuums als Referenzwert für die Signalintensitätseinstellung dient. Dieser Mechanismus kann jedoch bei verschiedenen Patientengruppen beeinträchtigt sein (Duarte et al. 2015; Kisler et al. 2017; Stickland et al. 2019). Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Anwendbarkeit und Genauigkeit der Kalibrierungsmethode in diesen speziellen Populationen zu überprüfen.

Die in den Ergebnissen des Hauptkontrastes in Kapitel 3.1.1 dokumentierten Hirnaktivierungen stehen im Einklang mit der etablierten Literatur und untermauern die funktionelle Bedeutung der beteiligten Areale für die Kontrolle und Koordination von Handbewegungen. Die Aktivierung der Brodmann-Areale 3 und 4, die den somatosensorischen und primär-motorischen Kortex repräsentieren, bestätigt deren in früheren Studien beschriebene Rolle bei der sensomotorischen Verarbeitung (Schmeißer & Schumann 2020). Die Rolle des medialen frontalen Gyri, insbesondere der SMA und der Prä-SMA, bei der motorischen Planung und Ausführung wird ebenfalls durch die Literatur gestützt (Tanji 1994; Nachev et al. 2008). Diese Areale sind essenziell für die Koordination komplexer Bewegungen und die Integration sensorischer Rückmeldungen. Die Aktivierung subkortikaler Strukturen unterstreicht die zentrale Funktion der Basalganglien und des Thalamus für die motorische Kontrolle und das motorische Lernen (Mink 1996; McFarland & Haber 2000). Die Aktivierung im Bereich der Gyri temporales transversi deutet auf eine Interaktion zwischen motorischen und auditorischen Verarbeitungsprozessen hin, was eine interessante Richtung für zukünftige Forschung darstellt, insbesondere im Zusammenhang mit experimentellen Paradigmen, die auditorische Hinweise verwenden (Belin et al. 2002).

Die Ergebnisse des Differenzkontrastes zwischen erfolgreichen und nicht erfolgreichen Durchgängen (Kapitel 3.1.2) veranschaulichen die Komplexität der neuronalen Prozesse, die an der Reaktion auf Erfolg und Misserfolg beteiligt sind. Die signifikante Aktivierung im linken IFG unterstreicht die kognitive Anstrengung, die mit Entscheidungsfindung in Erfolgs- und Misserfolgsszenarien einhergeht. Die bilaterale Aktivierung der Insula deutet auf die emotionale Komponente dieser Erfahrungen hin. Die Aktivität im SFG und im lentiformen Kern reflektiert möglicherweise die kognitiven und belohnungsbasierten Aspekte der Aufgabenbewältigung. Besonders interessant ist die Aktivierung im anterioren Cingulum und im rechten Gyrus praecentralis, die auf die Beteiligung dieser Regionen an komplexen Überwachungs- und Ausführungsprozessen hinweist. Die negative Aktivierung im Precuneus könnte eine Verschiebung der Aufmerksamkeit von internen Zuständen zu externen Aufgabenanforderungen während des Experiments widerspiegeln. Diese differenzierten Aktivierungsmuster liefern wertvolle Einblicke in die neuronalen Grundlagen von Erfolgs- und Misserfolgserlebnissen und deren Einfluss auf kognitive und emotionale Prozesse.

Ein entscheidender Faktor für die Eigenschaften des resultierenden BOLD-Signals ist die Feldstärke des verwendeten Magneten. Bei einer Feldstärke von 3 Tesla wird das BOLD-Signal hauptsächlich von den

großen abführenden Venen erzeugt, wobei die Signalquelle hauptsächlich intravaskulär ist. Dies steht im Gegensatz zu höheren Feldstärken, z.B. 7 Tesla, bei denen aufgrund der kürzeren T2-Relaxationszeit des Blutes stärkere extravaskuläre Suszeptibilitätseffekte um die Gefäße auftreten (Uludağ et al. 2009). Solche Effekte sind besonders relevant, da die Gefäßarchitektur des Gehirns zwischen verschiedenen Individuen und sogar innerhalb verschiedener Regionen desselben Gehirns variieren kann. Diese Variationen können zu signifikanten Unterschieden in der räumlichen Verteilung der BOLD-Signalaktivierung führen, was die Vergleichbarkeit von fMRI-Daten zwischen verschiedenen Individuen und Geräten beeinflusst. Dieser Vergleich erfordert daher eine sorgfältige Berücksichtigung dieser physiologischen und technischen Faktoren, um valide und zuverlässige Interpretationen zu ermöglichen.

Die Präzision und Reaktionsfähigkeit des Systems bei der Umsetzung von Hirnaktivität in die Steuerung virtueller Objekte konnte erfolgreich demonstriert werden. Die Position des virtuellen Objekts diente als visuelles Feedback zur Steuerung der Aktivität in einer bestimmten Hirnregion des jeweiligen Probanden, in diesem Fall dem primär-motorischen Kortex (M1). Die Versuchspersonen waren damit in der Lage, die Position der virtuellen Objekte durch Modulation ihrer motorischen Hirnaktivität bewusst zu steuern. Interessanterweise variierte die Leistung der Probanden zwischen Aufgaben mit und ohne Informationsaustausch: In Szenarien ohne gegenseitigen Informationsaustausch wurde eine Erfolgsrate von 57% erreicht, während diese in Aufgaben mit interaktivem Informationsabgleich auf 36% sank. Diese Beobachtung deutet auf eine zusätzliche kognitive Belastung durch die Verarbeitung externer Informationen hin, die sich auf die Effizienz der Steuerung auswirken kann. Die Ergebnisse unterstreichen die Anwendbarkeit des Systems für NFB- und BCI-Anwendungen sowie die Notwendigkeit, die Wechselwirkung zwischen kognitiven Prozessen und Steuerungseffizienz weiter zu erforschen. Darüber hinaus ermöglichten sie die Entwicklung eines NFB-Instruments und eröffneten neue Möglichkeiten für die experimentelle Untersuchung komplexer sozialer Interaktionen und der damit verbundenen kognitiven Prozesse.

Die erreichte Präzision bei der Steuerung virtueller Objekte durch Hirnaktivität stimmt mit den Ergebnissen anderer Gruppen überein, die eine effektive Nutzung neuronaler Signale für die Echtzeitinteraktion demonstrieren (Coogan & He 2018). Die Variation der Leistung unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, wie z.B. die Verwendung unterschiedlicher Scanner, unterstreicht darüber hinaus die Notwendigkeit, bestehende theoretische Modelle zu erweitern, um die Nuancen interindividueller und technologischer Unterschiede genauer abbilden zu können. Diese Beobachtungen tragen zu einem besseren Verständnis der Grenzen und Möglichkeiten von rt-fMRI-basierten BCI-Systemen bei und weisen auf potenzielle Bereiche für zukünftige Forschung und Theorieentwicklung hin.

Die Auswertung der Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse ergab eine hohe Konsistenz zwischen den verschiedenen Durchläufen und Probanden (siehe Abbildung 3.1 und Tabelle 3.1). Dies deutet auf eine hohe Zuverlässigkeit des entwickelten rtfMRI-Frameworks hin.

Die vorliegende Pilotstudie ist mit einigen Einschränkungen verbunden. Dazu zählt die ausschließliche Teilnahme junger männlicher Probanden, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung möglicherweise eingeschränkt ist. Variablen wie individuelle Unterschiede in der Hirnstruktur (Ruigrok et al. 2014) oder neurophysiologische Reaktionen auf die gestellten Aufgaben (Omura & Kusumoto 2015) können dies beeinflussen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Hirnfunktionen sind in der Neurobiologie gut dokumentiert (Supekar et al. 2022), so dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Frauen übertragen werden können. Ziel zukünftiger Forschung sollte daher eine ausgewogenere Verteilung der Geschlechter sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf beide Geschlechter zu gewährleisten.

Obwohl die BOLD-Signale zwischen den verschiedenen Feldstärken kalibriert wurden, bleibt die Frage offen, inwieweit diese Anpassungen interindividuelle Varianzen in der Signalstärke und -dynamik vollständig kompensieren können. Daher sind weitere Untersuchungen mit einer stärker diversifizierten Probandenpopulation notwendig, um die Generalisierbarkeit und Robustheit des Systems in verschiedenen experimentellen und klinischen Kontexten zu überprüfen.

Montague et al. waren die ersten, die multi-site-fMRI einsetzten, um die neuronalen Grundlagen menschlicher sozialer Interaktionen zu untersuchen (Montague et al. 2002; Bazán & Amaro 2023). Dies legte den Grundstein für die Anwendung zur Untersuchung der neuronalen Synchronisation von Gehirn zu Gehirn während sozialer Interaktionen (Nam et al. 2020). Dafür prägten sie den Begriff "Hyperscanning", der sowohl die Hardware als auch die Software beschreibt, die für die simultane fMRI-Aufnahme von zwei interagierenden Personen erforderlich sind (Scholkman et al. 2013; Liu & Pelowski 2014). Dieser Ansatz eröffnet neue Möglichkeiten für die Untersuchung interpersoneller Gehirnsynchronisation und Kooperation in der sozialneurowissenschaftlichen Forschung (Wang et al. 2020; Shen et al. 2021; Bazán & Amaro 2023).

Ein Vergleich der vorliegenden Studie mit der Studie von Montague et al. zeigt, dass sowohl in technologischer Hinsicht als auch hinsichtlich der experimentellen Möglichkeiten erhebliche Fortschritte erzielt wurden. Zum einen erlaubt das hier entwickelte System die Verarbeitung und Analyse von fMRI-Daten in Echtzeit. Dies ist ein entscheidender Fortschritt gegenüber der bisher üblichen post-hoc Datenanalyse und eröffnet neue Möglichkeiten zur Untersuchung dynamischer Prozesse während sozialer Interaktionen. Zusätzlich wird das Konzept des Hyperscannings erweitert, indem komplexere und vielfältigere experimentelle Designs integriert werden. Dies ermöglicht eine umfassendere Untersuchung der Dynamik sozialer Interaktionen, einschließlich der Möglichkeit, das Verhalten und die Reaktionen der Teilnehmer in Echtzeit zu beeinflussen und zu analysieren. Eine entscheidende Verbesserung wurde durch die Einführung eines umfassenden Kalibrierungsverfahrens erreicht. Dies war notwendig, um den Herausforderungen zu begegnen, die sich aus den Unterschieden in der Hardware und den interindividuellen Variationen

in den Hirnaktivierungsmustern ergeben. Sie ermöglichte den Vergleich der BOLD-Signale verschiedener Probanden in MRTs mit unterschiedlichen Feldstärken.

Das in dieser Arbeit entwickelte Konzept ermöglicht die Kopplung einer theoretisch unbegrenzten Anzahl von Magnetresonanztomografen, wodurch soziale Interaktionen in realistischeren und dynamischeren Kontexten untersucht werden können. Dies eröffnet neue Wege zu einem besseren Verständnis der neuronalen Mechanismen, die sozialen Interaktions- und Kooperationsprozessen beim Menschen zugrunde liegen. Die Studie von Xie et al. (2020) untersuchte dies erstmals in einem Hyperscanning-Experiment mit drei Personen, die eine Mehrspieler-Version des Wortsuchspiels Pictionary spielten. Die Ergebnisse zeigen, dass die Zusammenarbeit Regionen des Gehirns aktiviert, die mit der „Theory of Mind“ in Verbindung stehen (Westby 2014), insbesondere eine Region, die den rechten temporo-parietalen Übergang umfasst und bietet faszinierende Einblicke in die Untersuchung komplexer Gruppeninteraktionen im Alltag.

Die Analyse sozialer Interaktionen, insbesondere die Untersuchung der Hirn-Hirn-Synchronisation und der gemeinsamen Entscheidungsfindung, wird durch die Echtzeitfähigkeit des Systems erheblich erweitert. Die Fähigkeit der Versuchspersonen, virtuelle Objekte durch motorische Aktivierung bewusst zu steuern und mit anderen Teilnehmern kollaborativ oder kompetitiv zu interagieren, stellt bereits eine erweiterte Ebene der Kommunikation direkt über die Hirnaktivität dar, während üblicherweise die Kommunikationssignale mehrerer Versuchspersonen während ihrer Interaktion über Sprachverbindungen, Videoübertragungen oder gemeinsame digitale Plattformen erfasst werden (Tsoi et al. 2022). Hyperscanning ermöglicht die Untersuchung dynamischer Interaktionen, wie z.B. Gespräche, während sie stattfinden und von mehr als einer Person mitgestaltet werden. Dieser Ansatz überwindet die Grenzen traditioneller Paradigmen in den sozialen Neurowissenschaften, in denen Experimente typischerweise geskriptet und Teilnehmer nacheinander gescannt werden (Dumas et al. 2010; Dumas et al. 2011). Hyperscanning hat auch das Potenzial, rückgekoppelte Dynamiken zu untersuchen, wie Menschen miteinander in Verbindung treten und sich gegenseitig beeinflussen, mit Anwendungen für das Verständnis von sozialen Bindungen, Wohlbefinden und sozialer Koordination (Montague et al. 2002; Schilbach et al. 2013; Nam et al. 2020).

Die höhere Erfolgsquote in den Experimenten ohne Informationsaustausch zwischen den Teilnehmern könnte darauf hindeuten, dass die Probanden ihre motorische Hirnaktivität effektiver regulieren konnten, wenn sie nicht durch zusätzliche soziale Interaktionen abgelenkt wurden. Dies legt nahe, dass die Aufgabenkomplexität bei interaktivem Informationsaustausch zunimmt und dass die potenzielle kognitive Belastung, die mit der Verarbeitung sozialer Interaktionen verbunden ist, sich auf die Fähigkeit zur präzisen Kontrolle der Hirnaktivität auswirkt. Dieser potenzielle Zusammenhang ist für das zukünftige Design von Neurofeedback-Systemen und BCI-Anwendungen relevant, da er zeigt, dass die Integration sozialer Elemente in Echtzeit-Feedbackaufgaben die Effizienz und Präzision beeinflussen kann. Zukünftige Forschung

sollte untersuchen, wie soziale Interaktion und kognitive Belastung die Leistung in komplexen BCI-Aufgaben beeinflussen und wie Anwender in solchen Szenarien optimal unterstützt werden können.

Die zunehmende Popularität von multi-site-Anwendungen mittels EEG (Elektroenzephalografie) oder fNIRS (funktionelle Nahinfrarotspektroskopie) eröffnet neue Perspektiven für die Kombination dieser Techniken mit rt-fMRI in zukünftigen Untersuchungen (TenHouten et al. 2023). Insbesondere EEG ermöglicht durch seine hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich die Erfassung der Gehirnaktivität nahezu in Echtzeit (Barraza et al. 2019). Die Portabilität beider Modalitäten erweitert zudem die Anwendungsmöglichkeiten, insbesondere für Studien, die sich auf dynamische Interaktionsprozesse in natürlichen Umgebungen konzentrieren. In einem einzigen Framework kombiniert, könnten sie daher ein umfassenderes Bild der neuronalen Mechanismen liefern, die sozialen Interaktionen zugrunde liegen. Dieser multimodale Ansatz würde es ermöglichen, die räumliche Präzision der fMRI mit der zeitlichen Auflösung des EEG zu kombinieren, um zu einem ganzheitlicheren Verständnis der komplexen Hirndynamik während sozialer Interaktionen zu gelangen. Dieser integrative Ansatz könnte insbesondere dazu beitragen, die neuronalen Grundlagen von Kommunikationsprozessen, geteilter Aufmerksamkeit und sozialer Kognition besser zu verstehen.

Der Einsatz von echtzeitbasierter fMRI in klinischen Studien, insbesondere unter Verwendung von multi-site-Techniken, könnte sich als vielversprechend erweisen, um ein breites Spektrum von Erkrankungen zu untersuchen und ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen zu erlangen. So haben Young et al. (2014) rt-fMRI-NFB zur Untersuchung depressiver Störungen eingesetzt und damit neue Einblicke in die neuronalen Grundlagen dieser komplexen psychischen Erkrankung gewonnen. Die Metaanalyse von Pindi et al. (2021) untersucht die Wirksamkeit von rt-fMRI-NFB als neue Behandlungsmethode für unterschiedliche psychiatrische Störungen wie Depressionen, Angststörungen, Suchterkrankungen und posttraumatische Belastungsstörungen. Die Einbeziehung realistischer sozialer Interaktionen durch ein multi-site-Framework könnte neue Möglichkeiten bieten, die komplexen neuronalen Mechanismen, die einer Vielzahl von Störungen zugrunde liegen, in interaktiven sozialen Kontexten zu untersuchen. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose, Überwachung und Behandlung neurologischer Störungen, die die soziale Kognition und Interaktion beeinträchtigen, wie z.B. Autismus-Spektrumstörungen oder Schizophrenie. Beispielsweise könnten Experimente mit Echtzeit-Feedback erweitert werden, um die Auswirkungen von Stress, Empathie oder Konfliktlösung zu untersuchen. Ebenso könnten Technologien der virtuellen Realität eingesetzt werden, um immersivere und interaktivere Umgebungen zu schaffen, die realistischere soziale Szenarien simulieren.

Die Implementierung eines standardisierten Verfahrens ist für die Validierung von Neurofeedback-Experimenten und Brain-Computer-Interfaces (BCI) unerlässlich. Dieses Verfahren muss die zuverlässige Regu-

lation spezifischer Hirnareale durch die Untersuchungspersonen sowie die genaue Differenzierung unterschiedlicher Aktivierungsniveaus gewährleisten. Es empfiehlt sich, vor dem Hauptexperiment für jeden Teilnehmer die maximale individuelle Aktivierungsintensität zu bestimmen. Außerdem sollte ein Training mit einer definierten Anzahl zuverlässig erreichbarer Aktivierungsstufen durchgeführt werden. Diejenigen, die bei der Durchführung nicht erfolgreich waren, sollten vom Hauptexperiment ausgeschlossen werden. Die Auswahl einer einfachen und reproduzierbaren motorischen Aufgabe dient in diesem Fall der technischen Validierung des experimentellen Aufbaus. Die Beteiligung emotional verarbeitender Hirnregionen wie Insula oder Amygdala könnte hier bereits zu einer erhöhten Variabilität der Signale führen und damit die Implementierung des Verfahrens erschweren.

Neben den technischen und physiologischen Herausforderungen spielen perzeptuelle und kognitive Aspekte eine wesentliche Rolle bei der rt-fMRI. Unsere Untersuchung zeigt, dass selbst bei guter willentlicher Kontrolle der motorischen Aktivität durch die Probanden eine inhärente Variabilität der Signale bestehen bleibt. Dies könnte zum Teil auf Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwankungen der Probanden zurückzuführen sein. Insbesondere bei Experimenten, die ein hohes Maß an Konzentration erfordern, um die motorische Aktivität aufrechtzuerhalten, kann die Aufmerksamkeit trotz der scheinbaren Einfachheit der Aufgabe nachlassen (Chang et al. 2016; Sali et al. 2016). Daher ist es wichtig, die Fähigkeit der Versuchspersonen zu beurteilen, während des Experiments fokussiert und konzentriert zu bleiben und gleichzeitig die erforderlichen motorischen und planerischen Fähigkeiten abzurufen.

In multi-site-Experimenten kann der Verlust der Aufmerksamkeit einer Versuchsperson erhebliche Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit der anderen haben, wodurch die Validität der Studie in Frage gestellt wird. Daher müssen Methoden zur Echtzeitüberwachung der Aufmerksamkeit entwickelt werden. Eine wirksame Methode könnte darin bestehen, während der Messungen einfache kognitive Tests durchzuführen, um die Aufmerksamkeit kontinuierlich zu bewerten, oder maschinelles Lernen zur Mustererkennung in den Daten einzusetzen, um Aufmerksamkeitsdefizite automatisch zu erkennen. Darüber hinaus kann der Austausch von Informationen oder die Interdependenz der Leistungen zwischen den Teilnehmenden das Ergebnis beeinflussen. So kann z.B. in einer Kooperationssituation der Erfolg des einen Teilnehmers durch den Misserfolg des anderen negativ beeinflusst werden. Dies wurde in unseren Beobachtungen deutlich, in denen der Erfolg von 57% in Einzelversuchen auf 36% in Gruppenversuchen sank, was möglicherweise auf diese dynamischen sozialen Interaktionen zurückgeführt werden kann.

Eine methodische Schwachstelle der hier durchgeführten Studie bestand darin, dass die Transfer- und Verarbeitungszeiten der Bilddaten nicht erfasst wurden. Dadurch konnten eventuelle Engpässe in diesem Bereich nicht ermittelt werden. Bei anderen Messungen, wie z.B. den Studien FACES I und FACES II, wurden diese jedoch erhoben (siehe Kapitel 3.2.1 und 3.3.1), so dass die daraus gewonnenen Erfahrungen auch für zukünftige Hyperscanning-Studien genutzt werden können. Im Durchschnitt lagen diese deutlich

unter der üblichen Repetitionszeit von zwei Sekunden. Allerdings traten sowohl bei den Transfer- als auch bei den Verarbeitungszeiten vereinzelt Ausreißer auf. Eine Kombination von Ausreißern in beiden Bereichen, die zwar selten, aber nicht völlig auszuschließen ist, könnte im ungünstigsten Fall dazu führen, dass die in diesem Experiment verwendete Pause zwischen dem aktiven Block und der Präsentation des Feedbacks zu kurz ist. Dies könnte sich auf die Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Feedbacks und damit auf die Ergebnisse auswirken. Um diesen Risiken entgegenzuwirken, wird empfohlen, diese Phase in zukünftigen Experimenten zu verlängern. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass auch beim äußerst seltenen gleichzeitigen Auftreten von Ausreißern sowohl bei den Übertragungs- als auch bei den Verarbeitungszeiten ausreichend Puffer zur Verfügung steht, um eine zuverlässige Auswertung in Echtzeit zu ermöglichen.

Trotz der offensichtlichen Vorteile ist es wichtig, sich der Limitationen bei der Interpretation der Resultate bewusst zu sein. Motorische Aufgaben repräsentieren lediglich einen Teil der Gehirnaktivität und könnten andere wesentliche Dynamiken vernachlässigen, beispielsweise emotionale oder kognitive Prozesse, die in sozialen Interaktionen oder komplexen BCI-Anwendungen von Relevanz sind. Des Weiteren könnte die Fokussierung auf motorische Aufgaben die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Arten der Gehirnaktivität einschränken. Des Weiteren könnte die geringe Stichprobengröße die statistische Signifikanz der Ergebnisse beeinträchtigen. Eine größere und vielfältigere Stichprobe würde robustere und repräsentativere Daten liefern, die es ermöglichen würden, feinere Muster der Gehirnaktivität zu erkennen und zu verallgemeinern. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, diese Faktoren in zukünftigen Studien genauer zu untersuchen und die experimentellen Designs und Analysemethoden entsprechend anzupassen. Die Gestaltung und Analyse von Echtzeit-Interdependenzen in sozialen fMRI-Experimenten erfordert neue, innovative Ansätze, um die Komplexität menschlicher Interaktionen und deren Einfluss auf die Gehirnaktivität adäquat zu erfassen.

Die im Rahmen dieses Projekts erzielten Ergebnisse dienen der Abschätzung der Durchführbarkeit und Effizienz sowie der Grenzen der multi-site rt-fMRI. Insbesondere die erfolgreiche Implementierung und Validierung eines Systems zur präzisen Steuerung virtueller Objekte durch Hirnaktivität zwischen verschiedenen Scannern stellt einen wichtigen Fortschritt in diesem Forschungsbereich dar. Daraus könnten sich neue Perspektiven für die klinische Praxis ergeben, beispielsweise um Patienten mit Bewegungsstörungen ein Rehabilitationstraining des visuellen, kognitiven und sensomotorischen Systems zu ermöglichen. Die multi-site-Komponente könnte hier von einem Trainer übernommen werden, um soziale Komponenten ggf. unterstützend zu nutzen, besser zu verstehen und damit das Training effizienter zu gestalten. Darüber hinaus eröffnet das Konzept die Möglichkeit, es in zukünftigen Forschungsarbeiten zu komplexeren sozialen Interaktionen und deren kognitiven Prozessen zu nutzen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Weiterentwicklung von BCI-Technologien und schafft eine solide Basis für zukünftige Forschung, um die Mensch-Maschine-Interaktion zu vertiefen und die Grenzen des derzeit Möglichen in der Hirnforschung zu erweitern.

4.2 FACES1

Dieses Kapitel widmet sich der Diskussion der FACE1-Studie, die den Einsatz von Echtzeit-fMRI-Neurofeedback (rt-fMRI-NFB) als integralen Bestandteil des Gesamtkonzepts untersucht. Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt auf der Evaluation der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Plug-ins zur Regulation spezifischer Hirnareale durch Neurofeedback (NFB), hier am Beispiel des primär-motorischen Kortex (M1). Ziel der Studie war die Evaluierung der Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Neurofeedback (NFB) zur Modulation neuronaler Aktivität und die Verbesserung des Verständnisses der neuronalen Mechanismen der Emotionsverarbeitung bei gesunden Probanden.

Die Studie bediente sich innovativer rt-fMRI-NFB-Techniken sowie computergenerierter Gesichter, um die neuronale Aktivität in den spezifischen Regionen (M1) visuell darzustellen und den Probanden zu veranschaulichen. Diese versuchten, die Hirnaktivität in den entsprechenden Bereichen zu intensivieren, um das neutrale virtuelle Gesicht zum Lächeln zu bringen. Das direkte und intuitive Feedbacksystem diente als Grundlage, um die Reaktionsfähigkeit und die Lerneffekte des NFB zu untersuchen. Der Einsatz kommerzieller Softwarelösungen wie dem *Turbo-BrainVoyager (TBV)* in Verbindung mit maßgeschneiderten Plug-ins ermöglichte eine präzise Messung und Analyse der Hirnreaktionen. Zehn männliche Probanden wurden untersucht, um die Wirksamkeit und Variabilität der durch Neurofeedback (NFB) induzierten Hirnaktivität zu evaluieren.

Die Zielregion für das NFB wurde durch einen funktionellen Lokalisator identifiziert. Die Anwendung eines funktionellen Lokalisators in dieser Studie erwies sich als entscheidend für die präzise Identifikation und Validierung der Zielregion im primär-motorischen Kortex (M1). Die detaillierte Analyse der Signalverläufe im Bereich von M1 bot wichtige Einblicke in die individuelle Variabilität der neuronalen Aktivität. Diese Variabilität ist besonders relevant für die Interpretation der Effizienz, da sie aufzeigt, wie unterschiedlich die Teilnehmer auf das NFB reagierten. Die individuellen Unterschiede in den BOLD-Signalverläufen könnten durch eine Reihe von Faktoren erklärt werden, darunter neurophysiologische Diversität und potenziell unterschiedliche Vorerfahrungen der Probanden mit dieser Art von Aufgabenstellung. Die Tatsache, dass diese jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Gruppenanalyse hatten, unterstreicht die Validität und Reliabilität unserer Studienergebnisse. Die Anwendung der Inter-Subjektions-Korrelationsanalyse (ISC) erwies sich als vorteilhaft, um die Konsistenz der stimulusinduzierten Hirnaktivierung bei allen Probanden zu bestätigen. Die Ergebnisse der ISC wiesen eine hohe Übereinstimmung der hämodynamischen Aktivitätsmuster in der verwendeten Feedback-Region (M1) zwischen allen Probanden auf. In anderen Regionen, wie der SMA und dem Kleinhirn, wurden geringere Korrelati-

onen festgestellt, was auf eine größere Variabilität hindeutet. Diese könnte für die Entwicklung von individuell angepassten NFB-Protokollen von Bedeutung sein. Diese Befunde stützen die Eignung von M1 als Zielregion für das NFB und unterstreichen die Zuverlässigkeit des verwendeten funktionellen Lokalisators.

Auch wenn im Rahmen dieser Studie keine nennenswerten Probleme mit Bewegungsartefakten auftraten, sollte in Zukunft die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, mit vorgestellten Bewegungen zu arbeiten. Dies erzeugt ähnliche kortikale Muster, ohne die Messdaten durch tatsächliche Bewegungen zu beeinträchtigen (Scharnowski et al. 2015).

Die Übertragungs- und Verarbeitungszeiten über alle Probanden und Messungen lagen im Mittel bei 434 ms und damit deutlich unter den in solchen Studien üblichen Repetitionszeiten von 2000 ms. Dies ermöglicht in Zukunft zusätzliche oder auch komplexere Berechnungen, insbesondere unter Verwendung neuerer Rechentechnik oder parallelisiertem Quellcode, um die Leistungsfähigkeit der GPUs aktueller Grafikkarten nutzen zu können (Eklund et al. 2013).

Die zeitlichen Schwankungen, insbesondere die beobachteten Ausreißer in den Übertragungszeiten, deuten jedoch auf mögliche Engpässe im Netzwerk oder im Rekonstruktionssystem hin. Ähnliche Probleme werden in der Arbeit von Malika Renz et al. beschrieben (Renz et al. 2023). Als Zwischenlösung wurden hier die ersten Bilder nicht berücksichtigt. Die Autoren vermuten, dass die Probleme mit dem alten Server-Message-Block-Protokoll zusammenhängen, das von den Windows 7 basierten Betriebssystemen der Scanner unterstützt wird. Außerdem wird ein Engpass im Rekonstruktionssystem vermutet, der mit dem Rechenaufwand für die Rekonstruktion des ersten Bildes zusammenhängt. Die beobachteten Ausreißer müssen weiter analysiert und bei der Weiterentwicklung des Systems berücksichtigt werden, um die Stabilität und Zuverlässigkeit des Neurofeedbacks zu gewährleisten. Diese Aspekte sind entscheidend für die klinische Anwendung und die allgemeine Akzeptanz von Neurofeedback als therapeutisches Werkzeug.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Teilnehmer in der Lage waren, die motorische Aufgabe innerhalb einer Sitzung zu erlernen und die Aktivität in der M1-Region gezielt über alle zehn Stufen zu regulieren. Bei der Befragung der Testpersonen wurde ein insgesamt positives Bild der Benutzerfreundlichkeit gezeichnet. Eine systematische Auswertung war jedoch aufgrund der Freitextantworten nicht möglich und sollte für zukünftige Untersuchungen verbessert werden.

Die in Abbildung 3.20 dargestellten gemittelten zeitlichen Verläufe der neuronalen Aktivität über alle Messungen und Probanden zeigten eine spezifische Reaktion des Sulcus calcarinus auf den Wechsel zwischen Gesichtserkennungs- und Ruhephasen. Diese Reaktionsmuster unterstreichen die wichtige Funktion des Sulcus calcarinus bei der visuellen Wahrnehmung und Integration visueller Informationen. Im Gegensatz dazu zeigt der Nucleus ventralis posterior des Thalamus einen ausgeprägten initialen Aktivitätsanstieg, der dann während der gesamten Reizdarbietung allmählich zunimmt. Dieser kontinuierliche

Aktivitätsanstieg unterstützt die Hypothese einer zentralen Rolle dieses Thalamuskerns bei der multisensorischen Integration und Informationsverarbeitung (Lakatos et al. 2007).

Die Wahl eines lächelnden Gesichts als mögliche Darstellung des NFB-Signals konnte hier ebenfalls erfolgreich demonstriert werden. Für künftige Studien wird jedoch empfohlen, eine geringere Anzahl von Abstufungen zu verwenden. Die hier verwendeten zehn Ausprägungen führten zu kaum wahrnehmbaren Veränderungen im Gesichtsausdruck und erschwerten somit die Quantifizierung des Feedbacks für die Probanden. Möglicherweise wäre auch eine weniger realistische Darstellung, z. B. in Form von Smileys oder Comicgesichtern, effektiver, um die Ablenkung der Probanden zu minimieren. Hier wäre ein direkter Vergleich zwischen verschiedenen Formen des Feedbacks hilfreich, um dies für zukünftige klinische Anwendungen optimieren zu können. Die Tatsache, dass in den hier erhobenen Daten kein Lerneffekt zwischen den beiden Durchgängen festgestellt wurde, steht im Widerspruch zu einschlägigen Publikationen (deCharms 2005; Rota et al. 2009; Caria et al. 2010; Haller et al. 2010; Sepulveda et al. 2016). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Ziel, das Gesicht zum Lächeln zu bringen, zu offen formuliert war, anstatt ein spezifisches Aktivierungsniveau anzustreben. Zukünftige Studien könnten dies verfeinern, indem ein klarer Aktivierungsgrad oder Bereich als Ziel definiert wird, um die zielgerichtete Regulationsfähigkeit besser zu messen und die Ergebnisse zu optimieren. Außerdem könnte die Anzahl der Probanden erhöht werden, um eine größere Stichprobe zu erhalten und die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

Teil der Studie war auch ein Vergleich verschiedener Auswertungsprogramme zur Untersuchung der Stärken und Schwächen unterschiedlicher Ansätze zur Datenanalyse. Ein systematischer Vergleich konnte hier nur ansatzweise durchgeführt werden, um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen. Eine genauere Untersuchung wäre für zukünftige Forschungsarbeiten wünschenswert. Es zeigte sich, dass die Verwendung eines parametrischen Regressors, der auf der Stärke des Fingertappings basiert, zusätzliche Informationen über die BOLD-Antwort liefern kann. Zukünftige Studien könnten sich darauf konzentrieren, die optimalen Methoden zur Datenanalyse zu identifizieren, um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen und die rt-fMRI-NFB-Technik weiter zu optimieren.

Die durchgeführte Studie belegt, dass rt-fMRI-NFB ein effektives Instrument zur gezielten Regulierung kortikaler Aktivität darstellt. Der Einsatz des *TBV* und selbstentwickelten Plug-ins ermöglichte eine effiziente und flexible Implementierung von Neurofeedback-Berechnungen und Visualisierungen. Darüber hinaus ist der *TBV* aufgrund seiner weiten Verbreitung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft für eine Vielzahl von Forschungsgruppen sehr gut anwendbar.

Für die Durchführbarkeit in Echtzeit sollte das experimentelle Design relativ einfach gehalten werden, um nicht durch schnelle ereigniskorrelierte Abläufe das Signal-Rausch-Verhältnis noch weiter zu verringern.

Der Einsatz der Musterklassifikation als multivariater Ansatz bietet hier möglicherweise vielversprechende Möglichkeiten (LaConte et al. 2005; LaConte et al. 2007). Trotz des Nachteils gegenüber dem Feedback mittels Elektroenzephalografie (EEG) oder funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS), die mit mobilen und deutlich kostengünstigeren Geräten durchgeführt werden können, werden hier in den nächsten Jahren vielversprechende Ergebnisse erwartet (Huettel et al. 2009).

In einer Reihe von Forschungsgruppen wurde die Möglichkeit eines systematischen Trainings spezifischer kortikaler Regionen mittels rt-fMRI-NFB untersucht (Tursic et al. 2020). Dabei wurde angenommen, dass diese Regionen mit bestimmten psychischen und psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind. Die hier präsentierte Studie fokussierte sich auf gesunde Probanden und demonstrierte vielversprechende Resultate hinsichtlich der Fähigkeit, die Aktivität in der M1-Region zu regulieren. Zukünftige Studien sollten jedoch die Effekte der rt-fMRI-NFB-Technik bei Patienten mit psychischen oder psychiatrischen Störungen untersuchen, um festzustellen, ob diese Technik als ergänzendes therapeutisches Instrument eingesetzt werden kann (Sreedharan et al. 2019; Eckstein et al. 2019; Martz et al. 2020; Tursic et al. 2020; Tsuchiyagaito et al. 2021). Schließlich ist die klinische Anwendbarkeit der rt-fMRI-NFB-Technik ein entscheidender Aspekt, der in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte. Dies erfordert jedoch randomisierte und kontrollierte klinische Studien, um die Wirksamkeit dieser Technik in der klinischen Routine zu testen (Rief & Birbaumer 2010).

4.3 FACES2

Im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung wurden die Erkenntnisse und Limitationen der Vorgängerstudie FACES1 aufgegriffen und durch gezielte methodische Optimierungen adressiert. Ziel war es, die Machbarkeit und Wirksamkeit von Neurofeedback (NFB) zur Modulation spezifischer Hirnaktivitäten unter verbesserten experimentellen Bedingungen zu evaluieren. Im Mittelpunkt stand dabei die Untersuchung der Selbstregulationsfähigkeit gesunder Probanden mittels verschiedener Feedback-Modalitäten und konkret zu erreichender Aktivitätsniveaus. Die jeweiligen TBV-Plug-ins wurden entsprechend angepasst und eine Pilotstudie mit insgesamt neun Probanden bei 3T und 7T gemessen und ausgewertet. Aufgrund seiner einfachen Lokalisierbarkeit und Validierbarkeit wurde erneut der primär-motorische Kortex (M1) als Zielregion für das NFB verwendet.

In diesem Teilprojekt wurden drei verschiedene NFB-Modalitäten miteinander verglichen. Die verwendeten Stimuli umfassten das computergenerierte, geschlechtsneutrale Gesicht aus der FACES1-Studie, ein Thermometer sowie eine Kontrollbedingung ohne NFB. Diese Vorgehensweise ermöglichte eine detaillierte Analyse der Effektivität des NFB in Abhängigkeit von spezifischen Feedback-Modalitäten.

Die Abstufungen für das computergenerierte Gesicht wurden von zehn auf vier reduziert, einschließlich eines neutralen Gesichts. Ziel dieser Anpassung war es, die Komplexität der Rückmeldungen zu reduzieren und die Verständlichkeit zu verbessern. Eine zu hohe Anzahl an Abstufungen könnte die Probanden überfordern oder beim Erkennen und Reagieren auf subtile Unterschiede zwischen den Gesichtsausdrücken verwirren. Die Reduzierung der Abstufungen erlaubt den Probanden eine klarere Interpretation des Feedbacks. Diese Vereinfachung reduziert die kognitive Belastung und hilft den Probanden, sich mehr auf die Selbstregulationsaufgabe als auf die Interpretation komplexer Feedbacksignale zu konzentrieren.

Darüber hinaus wurden die Auswirkungen spezifisch definierter Aktivitätsniveaus auf die Fähigkeit zur Selbstregulation mittels NFB untersucht. Es wurden drei Aktivitätsniveaus unterschieden, um die Probanden vor differenzierte Herausforderungen zu stellen und ihre Fähigkeit, die Hirnaktivität innerhalb dieser definierten Grenzen zu modulieren, genau zu messen. Diese Niveaus waren klar quantifiziert, wobei das niedrige Niveau 10-39,9% der maximalen individuellen BOLD-Antwort des funktionellen Lokalisators entsprach, das mittlere Niveau 40-69,9% und das hohe Niveau 70% oder mehr der maximalen Aktivität umfasste. In jedem Feedback-Block sollten die Versuchspersonen ihre Hirnaktivität auf das vorgegebene Niveau anheben und dieses für mindestens die Hälfte der Zeit aufrechterhalten. Am Ende jedes Blocks signalisierte ein rotes oder grünes Fixationskreuz den Probanden, ob sie das Ziel erreicht hatten.

Die Transfer- und Verarbeitungszeiten der Messdaten in Echtzeit haben sich aufgrund der verbesserten Auflösung der Bilddaten im Vergleich zu vorherigen Studien erhöht, blieben aber mit insgesamt $795 \text{ ms} \pm 405 \text{ ms}$ für alle Schritte bis zur Präsentation des Feedbacks deutlich unter der üblichen Repetitionszeit von

zwei Sekunden. Diese Performance, unterstützt durch den stetigen Fortschritt in der Rechentechnik, erlaubt es, in Zukunft komplexere Analysemethoden, wie z.B. die Echtzeitklassifikation, in das Neurofeedbacksystem zu integrieren.

Die Echtzeitauswertung mit Hilfe der entwickelten Plug-ins funktionierte bei allen Messungen optimal und die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer berichtete über positive subjektive Erfolgserlebnisse. Es zeigte sich, dass alle Probanden innerhalb einer einzigen Messung lernen konnten, die Hirnaktivität ihres rechten primär-motorischen Kortex (M1) bewusst zu regulieren.

Das bei höheren Magnetfeldstärken verbesserte Signal lieferte während der Echtzeitmessungen auch hier die besseren Resultate. Aufgrund der geringen Stichprobengröße kann aber im Rahmen dieser Studie keine allgemeingültige Aussage über einen Vorteil beim NFB getroffen werden. Demgegenüber stehen deutliche Probleme durch Signalauslöschungen und geometrische Verzerrungen (Schallmo et al. 2021). Tiefere kortikale Strukturen, beispielsweise das limbische System, erscheinen daher aktuell weniger geeignet (siehe Kapitel 3.3.3). Hier bedarf es in Zukunft weiterer Untersuchungen und eine studienspezifische Entscheidung nach Abwägung aller Vor- und Nachteile.

Der zur Identifizierung der individuellen motorischen Region verwendete funktionelle Lokalisator erwies sich trotz geringfügiger Probleme bei einigen Probanden als zweckmäßig und leicht für andere Bereiche des Kortex adaptierbar. Die Erhöhung der Wiederholungen resultierte in einer Steigerung der Robustheit der statistischen Analyse, was eine präzisere Lokalisierung und Charakterisierung der Aktivierungsmuster im primär-motorischen Kortex (M1) ermöglichte. Die deutlichen interindividuellen Unterschiede bei diesem gut untersuchten und dokumentierten Hirnareal demonstrieren den Bedarf sowie die Vorteile gegenüber dem Einsatz von standardisierten Atlanten. Die Skalierung auf die persönliche Maximalamplitude der hämodynamischen Antwortfunktion ermöglichte einen Vergleich zwischen den Probanden, selbst über verschiedene Magnetfeldstärken hinweg. Um die durch die Handbewegungen nicht vollständig vermeidbaren Bewegungsartefakte weiter zu minimieren, wäre zukünftig die Verwendung von vorgestellten Bewegungen anzuraten (Dechent et al. 2004).

Die Erfolgsraten der NFB-Sitzungen variierten stark zwischen den Teilnehmern. Die höchste Erfolgsrate wurde mit 63,0% für Sub-02 beobachtet, die niedrigste mit 24,1% für Sub-05. Im Durchschnitt aller Teilnehmer waren 44,4% der Versuche erfolgreich, was die interindividuelle Variabilität in der Fähigkeit zur Selbstregulation der Hirnaktivität unterstreicht. Ein Vergleich der Erfolgsraten zwischen den Durchgängen mittels eines gepaarten t-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede, was darauf hindeutet, dass die Probanden zwar in der Lage waren, ihr Aktivierungsniveau während einer Sitzung erfolgreich zu modulieren, sich diese Fähigkeit aber nicht unbedingt in den folgenden Sitzungen verbesserte. Dies deutet darauf hin, dass die Teilnehmer im Verlauf der Studie keine effektiven Lernstrategien entwickeln konnten. Als

mögliche Ursachen für die gefundenen Ergebnisse könnten die Komplexität der NFB-Aufgabe, die individuelle Reaktionsfähigkeit auf NFB sowie die kognitive Belastung durch die Neuheit der Aufgabe angenommen werden. In NFB-Studien wird typischerweise erwartet, dass die Teilnehmer im Laufe der Zeit verbesserte Selbstregulationsfähigkeiten ihrer Hirnaktivität entwickeln, die sich in Leistungssteigerungen und höheren Erfolgsraten in späteren Sitzungen niederschlagen (Emmert et al. 2016).

In dieser Teilstudie wurden unterschiedliche Feedback-Modalitäten verwendet, um ihre Effektivität bei der Modulation der Hirnaktivität zu vergleichen. Die Analyse zeigt, dass die Erfolgsraten je nach Art des Feedbacks variieren. Die höchste Wirksamkeit zeigte das Thermometer mit 46,9 %, gefolgt vom Gesicht mit 44,8 % und der Kontrollbedingung ohne Feedback mit 42,6 %. Das Thermometer-Feedback, welches eine klare und quantitative Darstellung der Hirnaktivität ermöglicht, scheint den Probanden eine präzisere Selbstregulation zu ermöglichen. Die höhere Effektivität lässt den Schluss zu, dass in NFB-Settings direktere und explizitere Feedback-Formen bevorzugt werden sollten, insbesondere bei präzisen Aufgaben, bei denen eine feine Kontrolle erforderlich ist. Diese Beobachtung deckt sich mit den Aussagen der Probanden nach dem Experiment. Im Gegensatz dazu liefern Gesichtsausdrücke als Feedback zwar eine visuell ansprechende und intuitiv verständliche Rückmeldung, jedoch könnte die emotionale Komponente die Probanden potenziell ablenken oder ihre Konzentration auf die Aufgabe verringern. Interessanterweise zeigte die Kontrollbedingung ohne Feedback nur marginale Unterschiede in der Effektivität im Vergleich zur Bedingung mit Feedback. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass die Teilnehmer auch ohne explizites Feedback eine gewisse Selbstregulation durch das Training allein oder durch die Selbstwahrnehmung ihrer mentalen Anstrengung erlernt haben. Die nur geringfügigen Unterschiede legen jedoch nahe, dass die Art des Feedbacks zwar einen Einfluss auf die Erfolgsraten des NFB hat, dieser jedoch als moderat einzustufen ist und die Fähigkeit zur Selbstregulation der Hirnaktivität nur begrenzt beeinflusst. Dennoch ist eine sorgfältige Auswahl der Feedback-Modalität in NFB-Anwendungen erforderlich, um die Selbstregulation optimal zu fördern und den therapeutischen und trainingsbezogenen Nutzen zu maximieren.

Die Analyse des Einflusses verschiedener Feedback-Modalitäten auf den Lerneffekt ergab, dass das Thermometer-Feedback einen signifikanten Lerneffekt zwischen den beiden Sitzungen aufwies, wie durch einen gepaarten t-Test bestätigt wurde. Die Effektstärke nach Cohen war mit $r = 0,71$ sehr hoch, was auf einen starken Effekt hinweist. Im Gegensatz dazu zeigten die anderen beiden Feedback-Modalitäten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Durchgängen. Die Ergebnisse unterstreichen die Effektivität des Thermometer-Feedbacks, das den Teilnehmern durch seine klare und quantitative Darstellung eine verbesserte Kontrolle und somit eine effektivere Selbstregulation der Hirnaktivität ermöglicht. Die Befunde stützen die Hypothese, dass die Direktheit und Klarheit des Feedbacks entscheidend sind, um die Lernkurve zu verbessern und höhere Erfolgsraten in Neurofeedback-Experimenten zu erreichen.

Die Analyse der drei definierten Aktivitätsniveaus zeigt, dass die durchschnittlichen Erfolgsquoten beim niedrigsten Aktivitätsniveau bei 21,0 %, beim mittleren Aktivitätsniveau bei 34,0 % und beim höchsten Aktivitätsniveau bei 74,1 % liegen. Es ist ein deutlicher Anstieg der Erfolgsquoten mit steigendem Aktivitätsniveau zu erkennen. Die höchsten Erfolgsquoten könnten auf die offene Obergrenze der obersten Stufe oder auf eine besonders hohe Motivation der Probanden, ihre Leistung zu maximieren, zurückzuführen sein. Trotz der divergierenden Erfolgsraten konnte mittels gepaartem t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Durchgängen bei den einzelnen Aktivitätsstufen festgestellt werden. Die dargestellten Ergebnisse liefern wertvolle Einblicke in die Dynamik der Selbstregulation unter verschiedenen Zielsetzungen und unterstreichen die Wichtigkeit, realistische, aber herausfordernde Ziele zur Leistungssteigerung in NFB-Interventionen zu setzen.

Die Analyse des funktionellen Lokalisators und insbesondere die Untersuchung des gemittelten Signalverlaufs im primär-motorischen Kortex ergab eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität in den BOLD-Antworten. Die maximalen Amplituden reichten dabei von 4,5 % bei Sub-02 bis zu nur 1,5 % bei Sub-08. Die signifikanten Unterschiede in den Antwortmustern verdeutlichen die Herausforderung, universelle NFB-Protokolle zu entwickeln, die über verschiedene Individuen hinweg gleichmäßig effektiv sind. Zudem führten spezifische Komplikationen bei einigen Probanden zu Problemen, die sowohl die Datenqualität als auch die Ergebnisinterpretation beeinträchtigten. Solche individuellen Abweichungen in der Aufgabenausführung sind problematisch, da sie die Präzision der funktionellen Lokalisation und somit die Wirksamkeit des NFB-Trainings beeinträchtigen können. Diese Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit, die Methoden der funktionellen Lokalisation zu verfeinern. Es ist von entscheidender Bedeutung, die Trainingsprotokolle individuell an die neurophysiologischen und behavioralen Eigenschaften der Teilnehmer anzupassen, um die Effizienz und Effektivität von Neurofeedback zu optimieren. Auch präzise Anweisungen und eine sorgfältige Überwachung der Aufgabendurchführung sind von essenzieller Bedeutung, um die Integrität der experimentellen Daten sicherzustellen.

Die Ergebnisse der Hauptmessungen bestätigen, dass alle Probanden die ihnen gestellten Aufgaben mit der erforderlichen Zuverlässigkeit ausgeführt haben. Der charakteristische Kurvenverlauf der gemittelten BOLD-Signale zeigt, dass trotz der Variationen in den Clustergrößen konsistente Aktivierungslevel erreicht wurden. Die drei Feedbackstufen – niedrig, mittel, hoch – waren in den meisten Fällen deutlich unterscheidbar, was auf eine effektive Modulation der Gehirnaktivität durch das NFB schließen lässt. Die durchgeführten Auswertungen belegen zudem die Aktivierung zentraler motorischer und somatosensorischer Regionen, darunter des primär-motorischen Kortex (M1), des prämotorischen Kortex (PMC), des supplementär-motorischen Areals (SMA), des Kleinhirns und der Basalganglien.

Für zukünftige Neurofeedback-Studien wird die Verwendung eines Thermometers oder einer ähnlich direkten Feedbackmethode empfohlen, welche eine unmittelbare Bewertung des aktuellen Aktivitätsniveaus ermöglicht. Die Einschätzung wird durch die Präsentation von Gesichtern erschwert und bietet keine erkennbaren Vorteile durch soziale Unterstützung. Als potenzielle Alternative kann der Einsatz stark abstrahierter Gesichtszüge in Form von Smileys in Erwägung gezogen werden, deren Effektivität jedoch noch evaluiert werden müsste. Des Weiteren könnte eine Beschränkung auf maximal zwei Aktivitätslevel vorteilhaft sein, um die extremen Diskrepanzen zwischen den Levels zu minimieren. Abschließend ist zu betonen, dass die präsentierten Ergebnisse aus einer Pilotstudie mit einem relativ kleinen Stichprobenumfang stammen. Um valide Schlussfolgerungen über den klinischen Nutzen von Neurofeedback ziehen zu können, sind daher randomisierte kontrollierte klinische Studien mit deutlich größeren Teilnehmerzahlen erforderlich.

4.4 IAPS

Ziel dieses Teilprojektes war die Entwicklung und Validierung eines individuell angepassten funktionellen Lokalisators für echtzeitbasierte NFB-Untersuchungen emotional salienter Hirnregionen, insbesondere der Amygdala. Die Amygdala spielt eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung sowohl positiver als auch negativer Emotionen und interagiert eng mit dem ventromedialen präfrontalen Kortex, um emotionale Reaktionen insbesondere durch die Regulierung negativer Emotionen zu modulieren (Yang et al. 2020). Der Fokus lag auf dem Vergleich von extern evozierten und selbstinduzierten emotionalen Reaktionen, um eine differenzierte und präzise Lokalisation zu ermöglichen. Die Lokalisierung erfolgte zunächst extern evoziert, durch etablierte visuelle Stimuli des International Affective Picture System (IAPS), welches sich durch allgemeine Verfügbarkeit und hohe wissenschaftliche Akzeptanz auszeichnet (Constantinescu et al. 2017). Die Auswahl und Kategorisierung von 80 Bildern durch das KKJP (siehe Kapitel 2.7.4) ermöglichte eine detaillierte Analyse der neuronalen Antworten auf verschiedene emotionale Dimensionen. Die randomisierte Reihenfolge der Bilder minimiert Verzerrungen und gewährleistet eine klare Trennung der neuronalen Antworten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 19 Messungen an zehn Studienteilnehmern durchgeführt, wobei das ursprüngliche Ziel, jeden Probanden dreimal zu messen, aufgrund von Umsetzungsschwierigkeiten nur bei drei Teilnehmern erreicht wurde.

Die Ergebnisse des Haupteffekts zeigten signifikante Aktivierungen in verschiedenen Hirnregionen, die eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung visueller und emotionaler Stimuli spielen. Dazu zählen der primäre und sekundäre visuelle Kortex, der Gyrus fusiformis, der Gyrus angularis, der Thalamus sowie der retrospleniale Kortex. Diese Befunde stützen die Hypothese, dass IAPS-Bilder effektiv spezifische Hirnregionen aktivieren, die für die initiale Verarbeitung visueller Informationen sowie für weiterführende emotionale und kognitive Integrationsprozesse von entscheidender Bedeutung sind. Die Aktivierung des Gyrus fusiformis, der eine wesentliche Rolle bei der Gesichts- und Objekterkennung spielt (Saygin et al. 2011), sowie des Gyrus angularis und des Thalamus, die entscheidende Regionen für die Integration kognitiver und sensorischer Informationen darstellen, lässt auf eine umfassende Verarbeitung und Filterung sensorischer Informationen schließen, die für Aufgaben von der semantischen bis zur sensorischen und emotionalen Verarbeitung essentiell sind (Hwang et al. 2017; Thakral et al. 2017). Der retrospleniale Kortex, ein Teil des paralimbischen Systems, spielt eine zentrale Rolle bei der emotionalen Wahrnehmung und Verhaltenssteuerung (Maguire 2001). Diese Annahme wird durch die Aktivierung dieser Region als Reaktion auf emotional geladene Stimuli gestützt. Die präsentierten Resultate stützen die Validität von IAPS als Instrument zur Untersuchung emotionaler Prozesse.

Der Differenzkontrast zwischen Bildern mit hohem und niedrigem Arousal wurde analysiert, da frühere Studien gezeigt haben, dass IAPS-Bilder mit hohem Arousal eine stärkere Aktivierung der Amygdala bewirken (Canli et al. 2000). Die durchgeführte Auswertung führte jedoch nicht zu den erwarteten signifikanten Aktivierungen. Die Ursache hierfür könnte in den spezifischen Eigenschaften der verwendeten Stimuli oder in methodischen Unterschieden in der Stimuluspräsentation begründet sein. Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Aktivierungen in der medialen temporalen Region (MT/V5), einer Region, die unter anderem mit der Wahrnehmung von Bewegung (Born & Bradley 2005) und Tiefenwahrnehmung (Baecke et al. 2008) assoziiert ist. Die Aktivierung von V5 in unseren statischen IAPS-Bildern könnte darauf hindeuten, dass Bilder mit hohem Arousal aufgrund ihrer Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu erregen, den visuellen Kortex effektiver ansprechen. Dies wiederum könnte die Aktivität von V5 indirekt über seine Verbindungen zu anderen extrastriären visuellen Arealen modulieren. Des Weiteren konnte eine Aktivierung im linken supramarginalen Gyrus (SMG) festgestellt werden, einer Region, die traditionell mit Sprachverarbeitung und Gedächtnis assoziiert wird (Oberhuber et al. 2016), die jedoch in bestimmten Kontexten auch an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sein könnte (Wada et al. 2021). Die Aktivierung des SMG lässt auf eine Beteiligung dieses Areals bei der Verarbeitung emotional bedeutsamer Stimuli schließen, was die Annahme stützt, dass der SMG eine Rolle bei der Empathie und sozialen Kognition spielt. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse früherer Studien gestützt, die zeigen, dass der SMG eine wichtige Rolle bei der Perspektivenübernahme und dem Verständnis emotionaler Zustände anderer spielt (Lamm et al. 2011; Silani et al. 2013). Des Weiteren konnte eine verstärkte Aktivität im rechten mittleren okzipitalen Gyrus (MOG) beobachtet werden, was die Hypothese stützt, dass Bilder mit hohem Arousal die Aufmerksamkeit stärker fesseln und mit einer komplexeren visuellen Verarbeitung verbunden sind als Bilder mit niedrigem Arousal (Lang et al. 1998b).

In keinem der untersuchten Kontraste konnte eine signifikante Aktivierung der Amygdala festgestellt werden, was die Eignung dieses Ansatzes für die funktionelle Lokalisation in Frage stellt. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da es im Widerspruch zu früheren Studien steht, in denen eine starke Aktivierung der Amygdala als Reaktion auf emotionale Stimuli, einschließlich IAPS-Bilder, festgestellt wurde (Hariri et al. 2002; Britton et al. 2006; Costafreda et al. 2008). Verschiedene Gründe könnten diese Diskrepanz erklären.

Die Stichprobengröße der Studie ist mit zehn Probanden und insgesamt 19 Messungen relativ klein, was die statistische Aussagekraft zum Nachweis der Amygdala-Aktivierung einschränken könnte. Darüber hinaus haben lediglich drei Versuchspersonen alle drei geplanten Messungen durchgeführt, was die Möglichkeit, die Konsistenz der Amygdala-Aktivierung innerhalb der Teilnehmer zu beobachten, weiter einschränkt. Die ungleiche Verteilung der Messungen auf die Probanden könnte zu Schwankungen in den Ergebnissen führen, was die Zuverlässigkeit der Schlussfolgerungen beeinträchtigt. Obgleich die Anzahl

der Probanden in vielen fMRI-Studien im Laufe der Jahre langsam zugenommen hat, sind die Stichprobengrößen insgesamt immer noch klein und stellen weiterhin eine statistische Herausforderung dar (Szucs & Ioannidis 2020). In zukünftigen Studien sollte eine größere Stichprobe rekrutiert werden, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und subtile Aktivierungsmuster zu erkennen. Da es sich bei der vorliegenden Studie jedoch um den Versuch einer Lokalisierung auf der Ebene des Individuums handelt, sind diese Überlegungen eher von untergeordneter Bedeutung.

Des Weiteren könnte die individuelle Variabilität in der emotionalen Verarbeitung der Teilnehmer dazu beigetragen haben, dass die Amygdala nicht aktiviert wurde. So könnten beispielsweise frühere Erfahrungen mit emotionalen Problemen, Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung oder affektive Zustände der Teilnehmer sowie Variationen in der Reaktion der Amygdala auf emotionale Stimuli zu variablen Aktivierungsmustern führen, die auf Gruppenebene schwer zu identifizieren sind. Daher erscheint es angebracht, die individuellen Aktivierungsmuster zu untersuchen und mögliche Einflussfaktoren auf die Amygdala-Aktivierung, wie Persönlichkeitsmerkmale, Angstzustände oder affektive Zustände, zu erforschen. Darüber hinaus könnte die unausgewogene Geschlechterverteilung mit drei männlichen und sieben weiblichen Probanden zu geschlechtsspezifischen Verzerrungen geführt haben. Unterschiede in der Gehirnstruktur und -funktion zwischen den Geschlechtern, die durch zahlreiche Studien belegt sind, könnten ebenfalls die Studienergebnisse beeinflusst haben (Ruigrok et al. 2014).

Schließlich könnte auch die Auswahl der IAPS-Bilder und ihre Präsentationsparameter (z. B. Bilddauer, Interstimulusintervall) die Ergebnisse beeinflusst haben. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass die ausgewählten Bilder starke emotionale Reaktionen auslösen und dass die Präsentationsparameter optimiert sind, um die Reaktion der Amygdala effektiv zu erfassen. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studien, die ähnliche oder andere IAPS-Bilder verwenden, könnte dazu beitragen, die Faktoren zu identifizieren, die zu den beobachteten Diskrepanzen beitragen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Fehlen einer Aktivierung der Amygdala in unserer Studie die Notwendigkeit unterstreicht, weitere Untersuchungen durchzuführen und methodische Verbesserungen vorzunehmen, um einen einfachen funktionellen Lokalisator für die Amygdala zu entwickeln. Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie scheint der IAPS-basierte Ansatz für die funktionelle Lokalisation der Amygdala ungeeignet zu sein. Damit ein funktioneller Lokalisator effektiv ist, muss er konsistent und zuverlässig eine Aktivierung in der Zielregion, in diesem Fall der Amygdala, hervorrufen.

Als alternativer Ansatz zur Lokalisierung der Amygdala kann der Einsatz von stark emotionalen Reaktionen hervorrufenden Gesichtern als Stimuli in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich sei auf die Dokumentation zahlreicher Studien verwiesen, welche eine damit verbundene Aktivierung der Amygdala belegen

(Whalen et al. 2001). Auch andere Arten von emotionsauslösenden Stimuli oder Paradigmen, wie beispielsweise die Angstkonditionierung, könnten sich als effektiver erweisen, um die Amygdala konsistent zu aktivieren (LaBar et al. 1998).

Darüber hinaus sollten diese Ansätze mit anderen funktionellen Lokalisationsmethoden verglichen werden, um diejenigen zu identifizieren, die sich am zuverlässigsten und effektivsten für die Identifizierung von an der emotionalen Verarbeitung beteiligten Hirnregionen im Kontext des rt-fMRI-NFB eignen. Die Auseinandersetzung mit verschiedenen methodischen Ansätzen ermöglicht es den Forschenden, den für ihre Fragestellung adäquatesten Ansatz zu wählen. Dies ist für den Erfolg von NFB-Interventionen, die auf Hirnregionen abzielen, die an der emotionalen Verarbeitung beteiligt sind, von maßgeblicher Bedeutung.

4.5 EMO-Studie (selbstinduzierte Emotionen)

Im Unterschied zur Betrachtung extern evozierter Emotionen, wie sie im vorangegangenen Unterkapitel mit dem International Affective Picture System (IAPS) durchgeführt wurde, liegt der Fokus dieses Abschnitts auf den neuronalen Korrelaten selbstinduzierter positiver und negativer Emotionen, die durch autobiographische Erinnerungen hervorgerufen werden sollten. Auch hier ging es um die Identifikation und Validation eines funktionellen Lokalisators für emotionale Gehirnregionen als Grundlage für zukünftige Neurofeedback-Studien. Dieses Vorgehen wurde aus der Studie von Zotev et al. (2011) abgeleitet, die die Aktivierung der Amygdala mittels positiver Erinnerungen und echtzeitbasiertem fMRI-Neurofeedback untersuchte. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Ansatz um negative Erinnerungen erweitert und auf den Einsatz von Echtzeit-Neurofeedback verzichtet, um die reinen Effekte der emotionalen Selbstinduktion zu erfassen.

Der methodische Aufbau des Experiments war so konzipiert, dass beide Arten von emotionalen Reaktionen in einem einzigen experimentellen Rahmen erfasst wurden, um einen unmittelbaren Vergleich der beiden Ansätze zu ermöglichen. Im ersten Teil des Experiments wurden die Versuchspersonen mit den IAPS-Bildern stimuliert (siehe Kapitel 4.4). Darauf folgten drei Durchgänge, in denen selbstinduzierte emotionale Zustände durch autobiographische Erinnerungen erfasst wurden.

Vor der eigentlichen Messung wählten die Probanden drei persönlich bedeutsame positive und negative Erinnerungen aus, die im Rahmen eines Trainings mittels mentaler Visualisierungstechniken intensiv geübt wurden. Ziel dieser Vorbereitung war es, die Probanden in die Lage zu versetzen, die ausgewählten Emotionen während der Messung zuverlässig und reproduzierbar zu reaktivieren. Im Messverfahren selbst sollten diese positiven und negativen Erinnerungen in zufälliger Reihenfolge aktiviert werden, wobei jede Erinnerung für 24 Sekunden aufrechterhalten werden sollte. Zur eindeutigen Orientierung der Probanden wurde eine visuelle Stimulation eingesetzt. Als Kontrollbedingung wurde rückwärts gezählt, um eine emotionale Neutralisierung zu erreichen. Diese Technik hilft, die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen von emotionalen Inhalten zu lösen und sie stattdessen auf eine kognitiv anspruchsvolle, aber emotional neutrale Aufgabe zu fokussieren. Dadurch werden emotionale Nachwirkungen reduziert und eine klare Abgrenzung der Versuchsbedingungen ermöglicht.

Die Ergebnisse des Haupteffekts zwischen den emotionalen Bedingungen (positiv und negativ) und der Baseline zeigten signifikante Aktivierungen in verschiedenen Bereichen. Die linke inferior frontale Region, insbesondere die Partes triangularis und opercularis, wies eine signifikante Aktivierung auf. Diese sind als motorisches Sprachzentrum (Broca-Areal) an verschiedenen Aspekten der Sprachverarbeitung, der semantischen Kontrolle und der Sprachproduktion beteiligt (Petrides 2014). Der Precuneus zeigte ebenfalls eine signifikante Aktivität und ist bekannt für seine Rolle bei hoch integrierten kognitiven Funktionen,

einschließlich visuell-räumlicher Verarbeitung, episodischem Gedächtnis und selbstreferentiellen Prozessen (Dadario & Sughrue 2023).

Darüber hinaus die lateralen Teile des präfrontalen Kortex, zu denen auch der mittlere frontale Gyrus gehört, die an der Speicherung und Manipulation von Arbeitsgedächtnisinhalten beteiligt sind (Ullsperger & Yves von Cramon 2006). Der Gyrus frontalis superior ist an der Selbstwahrnehmung und Selbsteinschätzung beteiligt (Du Boisgueheneuc et al. 2006). Der parahippocampale Cortex, der aus dem Gyrus parahippocampalis und dem Gyrus fusiformis besteht, spielt eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung räumlich-visueller Informationen, die für die Navigation, das Erinnern von Orten und das Wiedererkennen von Gesichtern an diesen Orten von Bedeutung sind (Aminoff et al. 2013). Diese Region spielt zudem eine entscheidende Rolle bei der Kodierung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten, insbesondere im räumlichen und kontextuellen Gedächtnis.

Der linke Gyrus temporalis medius ist an der multisensorischen Integration von Emotionen aus Gesichts- und Stimmreizen beteiligt (Pourtois et al. 2005), während der linke Gyrus temporalis superior primär für die auditive Verarbeitung und das Sprachverständnis zuständig ist. Durch seine Verbindungen zur Amygdala und zum präfrontalen Kortex spielt er auch eine wichtige Rolle bei der sozialen Kognition, insbesondere bei der emotionalen Verarbeitung von Gesichtsreizen (Bigler et al. 2007).

Die Ergebnisse legen nahe, dass selbstinduzierte Emotionen eine weitreichende Aktivierung in Hirnregionen hervorrufen, die für sprachliche, selbstbezogene und visuell-räumliche Prozesse mitverantwortlich sind. Während die erwartete Aktivierung der Amygdala hier nicht nachgewiesen werden konnte, liefern die identifizierten Aktivierungen nützliche Hinweise für die Gestaltung zukünftiger NFB-Studien.

Die Ergebnisse der Kontrastanalyse zwischen negativen und positiven Emotionen legen nahe, dass die Verarbeitung emotionaler Reize eng mit der visuellen Verarbeitung verknüpft ist. Die Aktivierungen in den höheren visuellen Kortexarealen, einschließlich des oberen, mittleren und unteren okzipitalen Gyrus sowie des Cuneus, deuten darauf hin, dass die visuelle Interpretation eine entscheidende Rolle bei der emotionalen Differenzierung spielt. Auch im vorliegenden Fall konnte keine signifikante Aktivierung der Amygdala festgestellt werden.

Bei einer Gegenüberstellung unserer Untersuchung mit der NFB-Studie von Zotev et al. lassen sich einige relevante Unterschiede feststellen. Ein direkter Vergleich der beiden Studien ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da methodische Unterschiede bestehen, die eine Vergleichbarkeit erschweren. Erstens war die Stichprobengröße bei Zotev et al. mit 28 Probanden zwar deutlich umfangreicher als in unsere Studie mit 10 Probanden, was sich auf die statistische Aussagekraft und die Robustheit der Ergebnisse auswirken könnte. Allerdings umfasste unsere Studie eine in Bezug auf das Geschlecht stärker diversifizierte Teilnehmergruppe mit sieben weiblichen und drei männlichen Teilnehmern, während in der Studie von Zotev et

al. nur männliche Teilnehmer rekrutiert wurden. Dieser Unterschied in der Geschlechterrepräsentation könnte einen Einfluss auf die beobachteten Hirnaktivierungen gehabt haben, da in der Literatur über geschlechtsspezifische Unterschiede bei der emotionalen Verarbeitung berichtet wurde (Stevens & Hamann 2012).

Zweitens wurden in unserer Studie sowohl positive als auch negative Emotionen untersucht, während sich Zotev et al. ausschließlich auf positive Emotionen konzentrierte. Durch die Untersuchung eines breiteren Spektrums von Emotionen sollte unsere Studie ein umfassenderes Verständnis der neuronalen Korrelate der Emotionsverarbeitung liefern.

Drittens setzten Zotev et al. in ihrem Experiment Neurofeedback ein, was die emotionale Verarbeitung und die Hirnaktivierungsmuster der Teilnehmer beeinflusst haben könnte. Neurofeedback ermöglicht die Untersuchung der Gehirnaktivität in Echtzeit und deren Einfluss auf emotionale Reaktionen (Hammond 2005). Außerdem teilte Zotev die Teilnehmer in zwei Gruppen ein, von denen die eine echtes Neurofeedback und die andere nur Scheinfeedback erhielt. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie keine Gruppeneinteilung vorgenommen. Die Verwendung einer Kontrollgruppe ermöglicht wahrscheinlich ein besseres Verständnis der Wirksamkeit von Neurofeedback bei der Modulation emotionaler Erfahrungen.

Viertens wurden in unserer Studie keine Fragebögen eingesetzt, um die emotionalen Dispositionen der Teilnehmer zu erfassen. In der Studie von Zotev et al. wurden Fragebögen wie die Toronto Alexithymia Scale (Bagby et al. 1994) und die Emotional Contagion Scale (Doherty 1997) eingesetzt, um zusätzliche Daten über die emotionalen Dispositionen der Teilnehmer und individuelle Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung zu erheben. Die Verwendung solcher Fragebögen kann durch die Kontrolle von Störvariablen, die Verbesserung des Verständnisses individueller Unterschiede und die breitere Interpretation der Ergebnisse zu den Unterschieden in den Studienergebnissen im Vergleich zu unserer Studie beigetragen haben.

Schließlich verwendeten wir in unserer Studie ein etwas einfacheres experimentelles Design mit nur einer Ruhebedingung, in der rückwärts gezählt wurde. In der Studie von Zotev et al. gab es eine weitere Ruhebedingung. Dieser Unterschied könnte die beobachteten Hirnaktivitätsmuster und die Erkennung signifikanter Cluster beeinflusst haben.

Die Schwierigkeit, die Ergebnisse der Studie von Zotev et al. zu replizieren, kann auch auf die inhärente Variabilität der Analysemethoden von fMRI-Daten zurückzuführen sein. Die Studie von Botvinik-Nezer et al. (2020) demonstriert, dass selbst bei Verwendung der gleichen Daten unterschiedliche analytische Ansätze zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Die hohe analytische Flexibilität, die den Teams bei der Verarbeitung und Analyse des fMRI-Datensatzes zugestanden wurde, führte in dieser Studie zu einer erheblichen Divergenz in den Forschungsergebnissen. Ähnliche Phänomene könnten auch die

unterschiedlichen Ergebnisse hier erklären, insbesondere wenn man bedenkt, dass variierende Verarbeitungsschritte, statistische Methoden oder sogar die verwendete Software die Ergebnisse signifikant beeinflussen können. Dies unterstreicht die Bedeutung von Transparenz und Standardisierung in der Neuroimaging-Forschung sowie die Notwendigkeit, detaillierte Analyseprotokolle auszutauschen, um die Reproduzierbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse zu verbessern und zu validieren.

Zusammenfassend geben unsere Ergebnisse Einblicke in die neuronalen Korrelate positiver und negativer emotionaler Verarbeitung und zeigen unterschiedliche Aktivierungsmuster in verschiedenen Hirnregionen. Der Vergleich unserer Studie mit der Arbeit von Zotev et al. (2011) zeigt, wie wichtig es ist, methodische Unterschiede bei der Interpretation der Ergebnisse verschiedener Studien zu berücksichtigen. Die Limitationen der vorliegenden Studie zeigten sich insbesondere darin, dass eine Aktivierung der Amygdala nicht nachgewiesen werden konnte. Dies könnte auf eine geringere statistische Power, das Fehlen von Neurofeedback, die Heterogenität der emotionalen Stimuli oder individuelle Unterschiede zurückzuführen sein, die durch die Fragebögen nicht erfasst wurden. Zukünftige Forschung sollte die neuronalen Grundlagen der Emotionsverarbeitung weiter untersuchen und dabei Faktoren wie die Demografie der Teilnehmer, das experimentelle Design und den Einsatz von Neurofeedback berücksichtigen, um unser Verständnis der komplexen Beziehung zwischen Emotionen und Gehirn zu erweitern. Nach der umfassenden Evaluierung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich feststellen, dass das verwendete Konzept in seiner aktuellen Form nicht geeignet ist, als funktioneller Lokalisator der Amygdala oder anderer emotional salienter Hirnregionen auf individueller Ebene zu dienen.

5. Zusammenfassung

Das erste Teilergebnis dieser Arbeit war die Weiterentwicklung eines universell anwendbaren Frameworks für simultane rt-fMRI an verteilten Standorten (multi-site rt-fMRI). Die erfolgreiche Implementierung und Validierung dieser Software in einer Pilotstudie demonstrierte die Eignung neuronalen Aktivierungsniveaus definierter kortikaler Regionen zur Steuerung von Objekten in einer gemeinsamen virtuellen Umgebung. Ein weiterer methodischer Fortschritt war die Kalibrierung der BOLD-Signale, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zwischen verschiedenen Scannern, Probanden und Magnetfeldstärken gewährleistet wird. Dies ermöglicht eine konsistente Bewertung des Aktivitätsniveaus als notwendige Voraussetzung für verschiedene gemeinsame oder konkurrierende Szenarien.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit war die Entwicklung eines spezifischen Plug-ins für eine weit verbreitete kommerzielle real-time-fMRI-Software. Dieses Plug-in wurde für Neurofeedback-Anwendungen entwickelt und ermöglicht unter anderem die Definition und Analyse allgemeiner funktioneller Lokalisationen. Das entwickelte Konzept wurde erfolgreich in einer Pilotstudie evaluiert, in der Versuchspersonen die Mimik eines computergenerierten Gesichts durch Modulation ihrer Gehirnaktivität im primär-motorischen Kortex verändern konnten.

Auf Basis der initialen Pilotstudie wurde zunächst eine Optimierung des Plug-ins vorgenommen, gefolgt von einer Vereinfachung des Feedbacks, um eine klarere Interpretation des Feedbacks zu ermöglichen. Des Weiteren wurden verschiedene Feedback-Modalitäten evaluiert, wobei sich das Thermometer als besonders geeignet herausstellte, um eine klare und quantitative Darstellung der Hirnaktivität zu ermöglichen. Die Zielsetzung bestand in der Optimierung der Genauigkeit sowie der Vereinfachung der Anwendbarkeit des Neurofeedbacks. Eine zusätzliche Pilotstudie mit der optimierten Software demonstrierte, dass dadurch die Effektivität des Neurofeedbacks für die Probanden gesteigert werden konnte.

In der abschließenden Anwendungsstudie wurde die Möglichkeit untersucht, valide funktionelle Lokalisatoren für an der Emotionsverarbeitung beteiligte Hirnareale zu identifizieren, die in zukünftigen Neurofeedback-Studien zur emotionalen Modulation eingesetzt werden könnten. Ziel war es, Hirnaktivierungen durch extern evozierte oder selbstinduzierte Emotionen zu stimulieren. Trotz des Einsatzes diverser Analysemethoden konnten durch die Studie jedoch keine eindeutigen Ergebnisse generiert werden, die eine klare Lokalisation der relevanten Hirnareale ermöglichen würden.

Zusammenfassend bildet die vorgestellte Arbeit durch die erfolgreiche Entwicklung und Implementierung neuer fMRI- und Neurofeedback-Techniken eine solide Grundlage für zukünftige innovative Forschungen in diesem dynamischen Feld.

6. Literaturverzeichnis

1. Adolf D, Baecke S, Kahle W, Bernarding J, Kropf S: Applying multivariate techniques to high-dimensional temporally correlated fMRI data. *J. Stat. Plan. Inference.* 141 (12), pp. 3760-3770, DOI:10.1016/j.jspi.2011.06.012 (2011)
2. Adolf D, Weston S, Baecke S, Luchtmann M, Bernarding J, Kropf S: Increasing the reliability of data analysis of functional magnetic resonance imaging by applying a new blockwise permutation method. *Front. Neuroinform.* 8, DOI:10.3389/fninf.2014.00072 (2014)
3. Aguirre G, Zarahn E, D'Esposito M: The Variability of Human, BOLD Hemodynamic Responses. *NeuroImage.* 8 (4), pp. 360-369, DOI:10.1006/nimg.1998.0369 (1998)
4. Alexander WH & Brown JW: Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nat. Neurosci.* 14 (10), pp. 1338-1344, DOI:10.1038/nn.2921 (2011)
5. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P: The Anterior Cingulate Cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 935 (1), pp. 107-117, DOI:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03476.x (2001)
6. Aminoff EM, Kveraga K, Bar M: The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends in cognitive sciences.* 17 (8), pp. 379-390, DOI:10.1016/j.tics.2013.06.009 (2013)
7. Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K: Modeling geometric deformations in EPI time series. *NeuroImage.* 13 (5), pp. 903-919, DOI:10.1006/nimg.2001.0746 (2001)
8. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA: Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 8 (4), pp. 170-177, DOI:10.1016/j.tics.2004.02.010 (2004)
9. Ashburner J: SPM: A history. *NeuroImage.* 62 (2), pp. 791-800, DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.10.025 (2012)
10. Ashburner JT: Human Brain Function. Unter Mitarbeit von Raymond J. Dolan, Karl J. Friston, Christopher D. Frith, William D. Penny, Cathy J. Price, Semir Zeki und Richard S. J. Frackowiak. 2nd ed. (2003) Elsevier Science & Technology ISBN:9780080472959. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=288748>
11. Astolfi L, Toppi J, Vico Fallani F de, Vecchiato G, Cincotti F, Wilke C et al.: Imaging the Social Brain by Simultaneous Hyperscanning during Subject Interaction. *IEEE Intell. Syst.* 26 (5), pp. 38-45, DOI:10.1109/MIS.2011.61 (2011)
12. Babiloni F & Astolfi L: Social neuroscience and hyperscanning techniques: Past, present and future. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 44C, pp. 76-93, DOI:10.1016/j.neubiorev.2012.07.006 (2014)
13. Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: Depth Perception by Disparity with event-related fMRI. *Proceedings of the 25th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) (October 2-4, Valencia/Spain)* (2008)
14. Baecke S, Lützkendorf R, Müller C, Bernarding J (2012): Implementierung eines Frameworks für das Hyperscanning: simultane Untersuchung von Hirnaktivierungen mehrerer Probanden. In: Gesellschaft fuer Informatik (Hg.): INFORMATIK 2012. 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik e.V. (GI). Braunschweig, 16-21. September 2012. Bonn (Informatik., 2012)
15. Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ: The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of psychosomatic research.* 38 (1), pp. 23-32, DOI:10.1016/0022-3999(94)90005-1 (1994)
16. Balchandani P & Naidich TP: Ultra-High-Field MR Neuroimaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 36 (7), pp. 1204-1215, DOI:10.3174/ajnr.A4180 (2015)

17. Baldwin LN, Wachowicz K, Thomas SD, Rivest R, Fallone BG: Characterization, prediction, and correction of geometric distortion in 3 T MR images. *Medical physics*. 34 (2), pp. 388-399, DOI:10.1118/1.2402331 (2007)
18. Barraza P, Dumas G, Liu H, Blanco-Gomez G, van den Heuvel MI, Baart M, Pérez A: Implementing EEG hyperscanning setups. *MethodsX*. 6, pp. 428-436, DOI:10.1016/j.mex.2019.02.021 (2019)
19. Basilio R, Garrido GJ, Sato JR, Hoefle S, Melo BRP, Pamplona FA et al.: FRIEND Engine Framework: a real time neurofeedback client-server system for neuroimaging studies. *Front. Behav. Neurosci.* 9, DOI:10.3389/fnbeh.2015.00003 (2015)
20. Bazán PR & Amaro E (2023): fMRI and fNIRS Methods for Social Brain Studies: Hyperscanning Possibilities. In: Paulo Sérgio Boggio, Tanja S. H. Wingenbach, Marília Lira Da Silveira Coêlho, William Edgar Comfort, Lucas Murrins Marques und Marcus Vinicius C. Alves (Hg.): Social and Affective Neuroscience of Everyday Human Interaction. Cham: Springer International Publishing, pp. 231-254
21. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA: Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie. 4. Auflage (2018) Springer Spektrum ISBN:978-3-662-57263-4
22. Beauregard M, Lévesque J, Bourgouin P: Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *J Neurosci*. 21 (18), RC165, DOI:10.1523/JNEUROSCI.21-18-j0001.2001 (2001)
23. Belin P, Zatorre RJ, Ahad P: Human temporal-lobe response to vocal sounds. *Brain research. Cognitive brain research*. 13 (1), pp. 17-26, DOI:10.1016/s0926-6410(01)00084-2 (2002)
24. Bigler ED, Mortensen S, Neeley ES, Ozonoff S, Krasny L, Johnson M et al.: Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Developmental neuropsychology*. 31 (2), pp. 217-238, DOI:10.1080/87565640701190841 (2007)
25. Birbaumer N, Ramos Murguialday A, Weber C, Montoya P (2009): Neurofeedback and Brain-Computer Interface: Clinical Applications. In: Luca Rossini, Dario Izzo und Leopold Summerer (Hg.): International Review of Neurobiology 86, Bd. 86: Academic Press (Brain Machine Interfaces for Space Applications: enhancing astronaut capabilities), pp. 107-117
26. Born RT & Bradley DC: Structure and function of visual area MT. *Annual review of neuroscience*. 28, pp. 157-189, DOI:10.1146/annurev.neuro.26.041002.131052 (2005)
27. Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF, Dreber A, Huber J, Johannesson M et al.: Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature*. 582 (7810), pp. 84-88, DOI:10.1038/s41586-020-2314-9 (2020)
28. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ: Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci*. 16 (13), pp. 4207-4221, DOI:10.1523/jneurosci.16-13-04207.1996 (1996)
29. Bradley MM & Lang PJ (2017): International Affective Picture System. In: Virgil Zeigler-Hill und Todd K. Shackelford (Hg.): Encyclopedia of Personality and Individual Differences. Cham: Springer International Publishing, pp. 1-4
30. Bradley MM, Miccoli L, Escrig MA, Lang PJ: The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology*. 45 (4), pp. 602-607, DOI:10.1111/j.1469-8986.2008.00654.x (2008)
31. Britton JC, Taylor SF, Sudheimer KD, Liberzon I: Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *NeuroImage*. 31 (2), pp. 906-919, DOI:10.1016/j.neuroimage.2005.12.050 (2006)
32. Brown RW, Cheng Y-CN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R: Magnetic resonance imaging. Physical principles and sequence design. Second edition (2014) Wiley Blackwell ISBN:978-0-471-72085-0
33. Brühl AB, Scherpiet S, Sulzer JS, Stämpfli P, Seifritz E, Herwig U: Real-time neurofeedback using functional MRI could improve down-regulation of amygdala activity during emotional stimulation: A proof-of-concept study. *Brain Topogr*. 27 (1), pp. 138-148, DOI:10.1007/s10548-013-0331-9 (2014)

34. Bush G, Luu P, Posner MI: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*. 4 (6), pp. 215-222, DOI:10.1016/s1364-6613(00)01483-2 (2000)
35. Buxton RB: Introduction to functional magnetic resonance imaging. Principles and techniques. Reprint (2007) Cambridge Univ. Press ISBN:9780521581134
36. Buxton RB, Wong EC, Frank LR: Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn. Reson. Med.* 39 (6), pp. 855-864, DOI:10.1002/mrm.1910390602 (1998)
37. Caballero-Gaudes C & Reynolds RC: Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage*. 154, pp. 128-149, DOI:10.1016/j.neuroimage.2016.12.018 (2017)
38. Calhoun VD, Wager TD, Krishnan A, Rosch KS, Seymour KE, Nebel MB et al.: The impact of T1 versus EPI spatial normalization templates for fMRI data analyses. *Hum. Brain Mapp.* 38 (11), pp. 5331-5342, DOI:10.1002/hbm.23737 (2017)
39. Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L: Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci*. 20 (19), RC99, DOI:10.1523/JNEUROSCI.20-19-j0004.2000 (2000)
40. Caria A, Sitaram R, Birbaumer N: Real-Time fMRI: A Tool for Local Brain Regulation. *The Neuroscientist*. 18 (5), pp. 487-501, DOI:10.1177/1073858411407205 (2012)
41. Caria A, Sitaram R, Veit R, Begliomini C, Birbaumer N: Volitional Control of Anterior Insula Activity Modulates the Response to Aversive Stimuli. A Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*. 68 (5), pp. 425-432, DOI:10.1016/j.biopsych.2010.04.020 (2010)
42. Cavanna AE: The precuneus and consciousness. *CNS spectrums*. 12 (7), pp. 545-552, DOI:10.1017/s1092852900021295 (2007)
43. Chang C, Leopold DA, Schölvinck ML, Mandelkow H, Picchioni D, Liu X et al.: Tracking brain arousal fluctuations with fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 113 (16), pp. 4518-4523, DOI:10.1073/pnas.1520613113 (2016)
44. Chung J-Y, Yoon HW, Kim Y-B, Park HW, Cho Z-H: Susceptibility compensated fMRI study using a tailored RF echo planar imaging sequence. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 29 (1), pp. 221-228, DOI:10.1002/jmri.21397 (2009)
45. Clarke PJF, van Bockstaele B, Marinovic W, Howell JA, Boyes ME, Notebaert L: The effects of left DLPFC tDCS on emotion regulation, biased attention, and emotional reactivity to negative content. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 20 (6), pp. 1323-1335, DOI:10.3758/s13415-020-00840-2 (2020)
46. Clemente-Perez A, Makinson SR, Higashikubo B, Brovarney S, Cho FS, Urry A et al.: Distinct Thalamic Reticular Cell Types Differentially Modulate Normal and Pathological Cortical Rhythms. *Cell reports*. 19 (10), pp. 2130-2142, DOI:10.1016/j.celrep.2017.05.044 (2017)
47. Constantinescu AC, Wolters M, Moore A, MacPherson SE: A cluster-based approach to selecting representative stimuli from the International Affective Picture System (IAPS) database. *Behavior research methods*. 49 (3), pp. 896-912, DOI:10.3758/s13428-016-0750-0 (2017)
48. Coogan CG & He B: Brain-computer interface control in a virtual reality environment and applications for the internet of things. *IEEE access : practical innovations, open solutions*. 6, pp. 10840-10849, DOI:10.1109/access.2018.2809453 (2018)
49. Costafreda SG, Brammer MJ, David AS, Fu CHY: Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain research reviews*. 58 (1), pp. 57-70, DOI:10.1016/j.brainresrev.2007.10.012 (2008)
50. Cox DD & Savoy RL: Functional magnetic resonance imaging (fMRI) "brain reading": detecting and classifying distributed patterns of fMRI activity in human visual cortex. *NeuroImage*. 19 (2), pp. 261-270, DOI:10.1016/S1053-8119(03)00049-1 (2003)

51. Craig AD: How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (1), pp. 59-70, DOI:10.1038/nrn2555 (2009)
52. Cui X, Bryant DM, Reiss AL: NIRS-based hyperscanning reveals increased interpersonal coherence in superior frontal cortex during cooperation. *NeuroImage.* 59 (3), pp. 2430-2437, DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.09.003 (2012)
53. Curtis CE & D'Esposito M: Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in cognitive sciences.* 7 (9), pp. 415-423, DOI:10.1016/s1364-6613(03)00197-9 (2003)
54. Dadario NB & Sughrue ME: The functional role of the precuneus. *Brain.* 146 (9), pp. 3598-3607, DOI:10.1093/brain/awad181 (2023)
55. deCharms RC: Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102 (51), pp. 18626-18631, DOI:10.1073/pnas.0505210102 (2005)
56. deCharms RC: Reading and controlling human brain activation using real-time functional magnetic resonance imaging. *Trends Cogn. Sci.* 11 (11), pp. 473-481, DOI:10.1016/j.tics.2007.08.014 (2007)
57. deCharms RC: Applications of real-time fMRI. *Nat. Rev. Neurosci.* 9 (9), pp. 720-729, DOI:10.1038/nrn2414 (2008)
58. deCharms RC, Christoff K, Glover GH, Pauly JM, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JDE: Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *NeuroImage.* 21 (1), pp. 436-443, DOI:10.1016/j.neuroimage.2003.08.041 (2004)
59. Dechent P, Merboldt K-D, Frahm J: Is the human primary motor cortex involved in motor imagery? *Brain research. Cognitive brain research.* 19 (2), pp. 138-144, DOI:10.1016/j.cogbrainres.2003.11.012 (2004)
60. Delgado MR: Reward-related responses in the human striatum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1104, pp. 70-88, DOI:10.1196/annals.1390.002 (2007)
61. Doherty RW: The Emotional Contagion Scale: A Measure of Individual Differences. *Journal of Nonverbal Behavior.* 21 (2), pp. 131-154, DOI:10.1023/A:1024956003661 (1997)
62. Dohrmann K, Weisz N, Schlee W, Hartmann T, Elbert T: Neurofeedback for treating tinnitus. *Progress in Brain Research.* 166, pp. 473-485, DOI:10.1016/S0079-6123(07)66046-4 (2007)
63. Du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S et al.: Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain.* 129 (Pt 12), pp. 3315-3328, DOI:10.1093/brain/awl244 (2006)
64. Duan L, Liu W-J, Dai R-N, Li R, Lu C-M, Huang Y-X et al.: Cross-Brain Neurofeedback: Scientific Concept and Experimental Platform. *PLoS ONE.* 8 (5), pp. e64590, DOI:10.1371/journal.pone.0064590 (2013)
65. Duarte JV, Pereira JMS, Quendera B, Raimundo M, Moreno C, Gomes L et al.: Early disrupted neurovascular coupling and changed event level hemodynamic response function in type 2 diabetes: an fMRI study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 35 (10), pp. 1671-1680, DOI:10.1038/jcbfm.2015.106 (2015)
66. Dumas G: Towards a two-body neuroscience. *Commun. Integr. Biol.* 4 (3), pp. 349-352, DOI:10.4161/cib.4.3.15110 (2011)
67. Dumas G, Lachat F, Martinerie J, Nadel J, George N: From social behaviour to brain synchronization: Review and perspectives in hyperscanning. *IRBM.* 32 (1), pp. 48-53, DOI:10.1016/j.irbm.2011.01.002 (2011)
68. Dumas G, Nadel J, Soussignan R, Martinerie J, Garnero L: Inter-brain synchronization during social interaction. *PLoS ONE.* 5 (8), pp. e12166, DOI:10.1371/journal.pone.0012166 (2010)
69. Eckstein M, Zietlow A-L, Gerchen MF, Schmitgen MM, Ashcroft-Jones S, Kirsch P, Ditzgen B: The NeMo real-time fMRI neurofeedback study: protocol of a randomised controlled clinical intervention trial in the

- neural foundations of mother-infant bonding. *BMJ open*. 9 (7), e027747, DOI:10.1136/bmjopen-2018-027747 (2019)
70. Ehlis A-C, Barth B, Hudak J, Storchak H, Weber L, Kimmig A-CS et al.: Near-Infrared Spectroscopy as a New Tool for Neurofeedback Training: Applications in Psychiatry and Methodological Considerations. *Jpn Psychol Res*. 60 (4), pp. 225-241, DOI:10.1111/jpr.12225 (2018)
71. Eklund A, Dufort P, Forsberg D, LaConte SM: Medical image processing on the GPU – Past, present and future. *Medical Image Analysis*. 17 (8), pp. 1073-1094, DOI:10.1016/j.media.2013.05.008 (2013)
72. Eklund A, Nichols T, Andersson M, Knutsson H (2015): Empirically investigating the statistical validity of SPM, FSL and AFNI for single subject fMRI analysis. In: 2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). 2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2015). Brooklyn, NY, USA, 16.04.2015 - 19.04.2015: IEEE, pp. 1376-1380
73. Emmert K, Kopel R, Sulzer JS, Brühl AB, Berman BD, Linden DEJ et al.: Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: How is brain regulation mediated? *NeuroImage*. 124, pp. 806-812, DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.09.042 (2016)
74. Engel SA, Glover GH, Wandell BA: Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 7 (2), pp. 181-192, DOI:10.1093/cercor/7.2.181 (1997)
75. Feinberg DA, Vu AT, Beckett A: Pushing the limits of ultra-high resolution human brain imaging with SMS-EPI demonstrated for columnar level fMRI. *NeuroImage*. 164, pp. 155-163, DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.02.020 (2018)
76. Fernández-Rubio G, Carlomagno F, Vuust P, Kringelbach ML, Bonetti L: Associations between abstract working memory abilities and brain activity underlying long-term recognition of auditory sequences. *PNAS nexus*. 1 (4), pgac216, DOI:10.1093/pnasnexus/pgac216 (2022)
77. Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ: The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*. 2 (3), pp. 195-200, DOI:10.1006/nimg.1995.1025 (1995)
78. Fliessbach K, Weber B, Trautner P, Dohmen T, Sunde U, Elger CE, Falk A: Social Comparison Affects Reward-Related Brain Activity in the Human Ventral Striatum. *Science*. 318 (5854), pp. 1305-1308, DOI:10.1126/science.1145876 (2007)
79. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ: Spatial registration and normalization of images. *Hum. Brain Mapp*. 3 (3), pp. 165-189, DOI:10.1002/hbm.460030303 (1995)
80. Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ: Human Brain Function. 2. Aufl. (2003a) Elsevier Academic Press ISBN:978-0122648410
81. Friston KJ, Harrison L, Penny W: Dynamic causal modelling. *NeuroImage*. 19 (4), pp. 1273-1302, DOI:10.1016/S1053-8119(03)00202-7 (2003b)
82. Friston KJ, Mechelli A, Turner R, Price CJ: Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *NeuroImage*. 12 (4), pp. 466-477, DOI:10.1006/nimg.2000.0630 (2000)
83. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S et al.: Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J. Psychiatry. Neurosci*. 34 (6), pp. 418-432 (2009)
84. Gevins A, Chan CS, Sam-Vargas L: Towards measuring brain function on groups of people in the real world. *PLoS ONE*. 7 (9), pp. e44676, DOI:10.1371/journal.pone.0044676 (2012)
85. Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K: Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and embryology*. 202 (6), pp. 443-474, DOI:10.1007/s004290000127 (2000)
86. Goebel R: BrainVoyager - Past, present, future. *NeuroImage*. 62 (2), pp. 748-756, DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.01.083 (2012)

87. Goebel R, Esposito F, Formisano E: Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with Brain-voyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 27 (5), pp. 392-401, DOI:10.1002/hbm.20249 (2006)
88. Goebel R, Sorger B, Kaiser J, Birbaumer N, Weiskopf N: BOLD brain pong: Self-regulation of local brain activity during synchronously scanned, interacting subjects. *Program No. 376.2 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience (Online)* (2004)
89. Goldberg II, Harel M, Malach R: When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing. *Neuron.* 50 (2), pp. 329-339, DOI:10.1016/j.neuron.2006.03.015 (2006)
90. Gonzalez-Castillo J, Roopchansingh V, Bandettini PA, Bodurka J: Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI. *NeuroImage.* 54 (4), pp. 2764-2778, DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.11.020 (2011)
91. Grahn JA & Brett M: Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *Journal of cognitive neuroscience.* 19 (5), pp. 893-906, DOI:10.1162/jocn.2007.19.5.893 (2007)
92. Haith AM, Pakpoor J, Krakauer JW: Independence of Movement Preparation and Movement Initiation. *J Neurosci.* 36 (10), pp. 3007-3015, DOI:10.1523/jneurosci.3245-15.2016 (2016)
93. Haller S, Birbaumer N, Veit R: Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur Radiol.* 20 (3), pp. 696-703, DOI:10.1007/s00330-009-1595-z (2010)
94. Hammer BU, Colbert AP, Brown KA, Ilioi EC: Neurofeedback for insomnia: a pilot study of Z-score SMR and individualized protocols. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 36 (4), pp. 251-264, DOI:10.1007/s10484-011-9165-y (2011)
95. Hammond DC: Neurofeedback with anxiety and affective disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America.* 14 (1), 105-23, vii, DOI:10.1016/j.chc.2004.07.008 (2005)
96. Hammond DC: What is Neurofeedback: An Update. *Journal of Neurotherapy.* 15 (4), pp. 305-336, DOI:10.1080/10874208.2011.623090 (2011)
97. Hampson M: fMRI neurofeedback (2021) Academic Press ISBN:9780128224212
98. Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M: Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI. *Cereb. Cortex.* 18 (12), pp. 2775-2788, DOI:10.1093/cercor/bhn036 (2008)
99. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR: The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *NeuroImage.* 17 (1), pp. 317-323, DOI:10.1006/nimg.2002.1179 (2002)
100. Hashem HA, Abdulazeem Y, Labib LM, Elhosseini MA, Shehata M: An Integrated Machine Learning-Based Brain Computer Interface to Classify Diverse Limb Motor Tasks: Explainable Model. *Sensors.* 23 (6), DOI:10.3390/s23063171 (2023)
101. Hasson U, Nir Y, Levy I, Fuhrmann G, Malach R: Intersubject Synchronization of Cortical Activity During Natural Vision. *Science.* 303 (5664), pp. 1634-1640, DOI:10.1126/science.1089506 (2004)
102. Haus K-M: Praxisbuch Biofeedback und Neurofeedback (2013) Springer ISBN:978-3-642-30178-0
103. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI: Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry.* 51 (1), pp. 59-67, DOI:10.1016/s0006-3223(01)01330-0 (2002)
104. Haynes J-D & Rees G: Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat. Rev. Neurosci.* 7 (7), pp. 523-534, DOI:10.1038/nrn1931 (2006)
105. Hellrung L, Hollmann M, Zschehyge O, Schlumm T, Kalberlah C, Roggenhofer E et al.: Flexible Adaptive Paradigms for fMRI Using a Novel Software Package 'Brain Analysis in Real-Time' (BART). *PLoS ONE.* 10 (3), pp. e0118890, DOI:10.1371/journal.pone.0118890 (2015)

106. Heunis S, Besseling R, Lamerichs R, Louw A de, Breeuwer M, Aldenkamp B, Bergmans J: Neu3CA-RT: A framework for real-time fMRI analysis. *Psychiatry research. Neuroimaging*. 282, pp. 90-102, DOI:10.1016/j.pscychresns.2018.09.008 (2018)
107. Heunis S, Lamerichs R, Zinger S, Caballero-Gaudes C, Jansen JFA, Aldenkamp B, Breeuwer M: Quality and denoising in real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback: A methods review. *Hum. Brain Mapp*. 41 (12), pp. 3439-3467, DOI:10.1002/hbm.25010 (2020)
108. Hollmann M: Ein Softwaresystem zur Echtzeit-Auswertung von funktionellen Hochfeld-MRT-Daten. Diplomarbeit. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (2006)
109. Hollmann M: Wissensrepräsentation zur integrierten Steuerung von Experimenten in der Echtzeit-fMRT. Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (2009)
110. Hollmann M, Moench T, Baecke S, Luchtman M, Bernarding J: New Experimental Setup using Individual Hemodynamic Response Functions used to Increase the Statistical Power in Event-Related Real-Time fMRI (erfMRI). *Proceedings of the 53st Annual Meeting of the German Society for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS) (September 15-19, Stuttgart/Germany)* (2008a)
111. Hollmann M, Moench T, Mulla-Osman S, Tempelmann C, Stadler J, Bernarding J: A new concept of a unified parameter management, experiment control, and data analysis in fMRI: application to real-time fMRI at 3T and 7T. *J. Neurosci. Methods*. 175 (1), pp. 154-162, DOI:10.1016/j.jneumeth.2008.08.013 (2008b)
112. Hollmann M, Rieger JW, Baecke S, Lützkendorf R, Müller C, Adolf D, Bernarding J: Predicting decisions in human social interactions using real-time fMRI and pattern classification. *PLoS ONE*. 6 (10) (2011). Online verfügbar unter <http://www.scopus.com/inward/record.url?partnerID=yv4JPVwl&eid=2-s2.0-80053905545&md5=1c4973b1e9aba05c75056dca4c9bbe9>
113. Hoshi Y: Functional near-infrared spectroscopy: potential and limitations in neuroimaging studies. *International review of neurobiology*. 66, pp. 237-266, DOI:10.1016/S0074-7742(05)66008-4 (2005)
114. Huettel SA, Song AW, McCarthy G: Functional magnetic resonance imaging. 2. Aufl. (2009) Oxford University Press ISBN:978-0-87893-627-4
115. Hwang K, Bertolero MA, Liu WB, D'Esposito M: The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks. *J Neurosci*. 37 (23), pp. 5594-5607, DOI:10.1523/JNEUROSCI.0067-17.2017 (2017)
116. Ido Y, Chang K, Williamson JR: NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 101 (2), pp. 653-658, DOI:10.1073/pnas.0307458100 (2004)
117. Jarusiewicz B: Efficacy of Neurofeedback for Children in the Autistic Spectrum: A Pilot Study. *Journal of Neurotherapy*. 6 (4), pp. 39-49, DOI:10.1300/J184v06n04_05 (2002)
118. Johansen-Berg H, Rushworth MFS, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM: The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 99 (22), pp. 14518-14523, DOI:10.1073/pnas.222536799 (2002)
119. Johnston SJ, Boehm SG, Healy D, Goebel R, Linden DEJ: Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *NeuroImage*. 49 (1), pp. 1066-1072, DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.07.056 (2010)
120. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV: Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neuroscience*. 18 (7), pp. 419-434, DOI:10.1038/nrn.2017.48 (2017)
121. Koberda JL, Hillier DS, Jones B, Moses A, Koberda L: Application of Neurofeedback in General Neurology Practice. *Journal of Neurotherapy*. 16 (3), pp. 231-234, DOI:10.1080/10874208.2012.705770 (2012)
122. Kohl SH, Mehler DMA, Lühns M, Thibault RT, Konrad K, Sorger B: The Potential of Functional Near-Infrared Spectroscopy-Based Neurofeedback-A Systematic Review and Recommendations for Best Practice. *Frontiers in neuroscience*. 14, pp. 594, DOI:10.3389/FNINS.2020.00594 (2020)

123. Konvalinka I & Roepstorff A: The two-brain approach: how can mutually interacting brains teach us something about social interaction? *Front. Hum. Neurosci.* 6, pp. 215, DOI:10.3389/fnhum.2012.00215 (2012)
124. Kopel R, Sladky R, Laub P, Koush Y, Robineau F, Hutton C et al.: No time for drifting: Comparing performance and applicability of signal detrending algorithms for real-time fMRI. *NeuroImage.* 191, pp. 421-429, DOI:10.1016/j.neuroimage.2019.02.058 (2019)
125. Koush Y, Ashburner J, Prilepin E, Sladky R, Zeidman P, Bibikov S et al.: OpenNFT. *NeuroImage.* 156, pp. 489-503, DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.06.039 (2017)
126. Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J: Statistik. Eine verständliche Einführung. 2., überarbeitete Auflage (2013) Springer VS ISBN:9783531198897 (Lehrbuch)
127. Kumar M, Anderson MJ, Antony JW, Baldassano C, Brooks PP, Cai MB et al.: BrainIAK: The Brain Imaging Analysis Kit. *Aperture neuro.* 1 (4), DOI:10.52294/31bb5b68-2184-411b-8c00-a1dacb61e1da (2021)
128. Kunkel-Razum, Kathrin; Eickhoff, Birgit; Gallmann, Peter; Münzberg, Franziska; Neuhaus, Laura (Hg.) (2020): Duden - die deutsche Rechtschreibung. Auf der Grundlage der aktuellen amtlichen Rechtschreibregeln. Bibliographisches Institut. 28., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin Dudenverlag (Der Duden, Band 1)
129. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA: Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron.* 20 (5), pp. 937-945, DOI:10.1016/s0896-6273(00)80475-4 (1998)
130. LaConte SM, Peltier SJ, Hu XP: Real-time fMRI using brain-state classification. *Hum. Brain Mapp.* 28 (10), pp. 1033-1044, DOI:10.1002/hbm.20326 (2007)
131. LaConte SM, Strother S, Cherkassky V, Anderson J, Hu XP: Support vector machines for temporal classification of block design fMRI data. *NeuroImage.* 26 (2), pp. 317-329, DOI:10.1016/j.neuroimage.2005.01.048 (2005)
132. Ladd ME, Bachert P, Meyerspeer M, Moser E, Nagel AM, Norris DG et al.: Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy.* 109, pp. 1-50, DOI:10.1016/j.pnmrs.2018.06.001 (2018)
133. Ladd ME, Quick HH, Speck O, Bock M, Doerfler A, Forsting M et al.: Germany's journey toward 14 Tesla human magnetic resonance. *Magma (New York, N.Y.).* 36 (2), pp. 191-210, DOI:10.1007/s10334-023-01085-z (2023)
134. Lakatos P, Chen C-M, O'Connell MN, Mills A, Schroeder CE: Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron.* 53 (2), pp. 279-292, DOI:10.1016/j.neuron.2006.12.011 (2007)
135. Lamm C, Decety J, Singer T: Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage.* 54 (3), pp. 2492-2502, DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.10.014 (2011)
136. Land MF: Do we have an internal model of the outside world? *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences.* 369 (1636), pp. 20130045, DOI:10.1098/rstb.2013.0045 (2014)
137. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN: Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry.* 44 (12), pp. 1248-1263, DOI:10.1016/s0006-3223(98)00275-3 (1998a)
138. Lang PJ, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Cuthbert BN, Scott JD, Moulder B, Nangia V: Emotional arousal and activation of the visual cortex: An fMRI analysis. *Psychophysiology.* 35 (2), pp. 199-210, DOI:10.1111/1469-8986.3520199 (1998b)

139. Li X, Hartwell KJ, Borckardt J, Prisciandaro JJ, Saladin ME, Morgan PS et al.: Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a preliminary real-time fMRI study. *Addiction Biology*, pp. no, DOI:10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x (2012)
140. Lieberman MD: Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu. Rev. Psychol.* 58, pp. 259-289, DOI:10.1146/annurev.psych.58.110405.085654 (2007)
141. Linden DEJ, Habes I, Johnston SJ, Linden S, Tatineni R, Subramanian L et al.: Real-Time Self-Regulation of Emotion Networks in Patients with Depression. *PLoS ONE.* 7 (6), pp. e38115, DOI:10.1371/journal.pone.0038115 (2012)
142. Lindenberger U, Li S-C, Gruber W, Müller V: Brains swinging in concert: cortical phase synchronization while playing guitar. *BMC Neurosci.* 10 (1), pp. 22, DOI:10.1186/1471-2202-10-22 (2009)
143. Lindquist MA, Meng Loh J, Atlas LY, Wager TD: Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage.* 45 (1 Suppl), S187-98, DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.10.065 (2009)
144. Liu T & Pelowski M: Clarifying the interaction types in two-person neuroscience research. *Front. Hum. Neurosci.* 8, pp. 276, DOI:10.3389/fnhum.2014.00276 (2014)
145. Logothetis NK & Wandell BA: Interpreting the BOLD signal. *Annual review of physiology.* 66, pp. 735-769, DOI:10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845 (2004)
146. Lotze M, Montoya P, Erb M, Hülsmann E, Flor H, Klose U et al.: Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *Journal of cognitive neuroscience.* 11 (5), pp. 491-501, DOI:10.1162/089892999563553 (1999)
147. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C et al.: Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 25, pp. 100484, DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100484 (2020)
148. Luchtman M, Jachau K, Adolf D, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: Veränderungen im visuomotorischen System während der Phase der Äthanolanflutung. *Rechtsmedizin*, DOI:10.1007/s00194-013-0913-6 (2013a)
149. Luchtman M, Jachau K, Adolf D, Röhl F-W, Baecke S, Lützkendorf R et al.: Ethanol modulates the neurovascular coupling. *NeuroToxicology.* 34, pp. 95-104, DOI:10.1016/j.neuro.2012.10.017 (2013b)
150. MacDuffie KE, MacInnes J, Dickerson KC, Eddington KM, Strauman TJ, Adcock RA: Single Session Real-time fMRI Neurofeedback has a Lasting Impact on Cognitive Behavioral Therapy Strategies (2018)
151. MacInnes JJ, Adcock RA, Stocco A, Prat CS, Rao RPN, Dickerson KC: Pyneal: Open Source Real-Time fMRI Software. *Front. Neurosci.* 14, pp. 900, DOI:10.3389/fnins.2020.00900 (2020)
152. Maguire EA: The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings. *Scandinavian journal of psychology.* 42 (3), pp. 225-238, DOI:10.1111/1467-9450.00233 (2001)
153. Martz ME, Hart T, Heitzeg MM, Peltier SJ: Neuromodulation of brain activation associated with addiction: A review of real-time fMRI neurofeedback studies. *NeuroImage Clin.* 27, pp. 102350, DOI:10.1016/j.nicl.2020.102350 (2020)
154. McFarland DJ & Wolpaw JR: Brain-Computer Interfaces for Communication and Control. *Communications of the ACM.* 54 (5), pp. 60-66, DOI:10.1145/1941487.1941506 (2011)
155. McFarland NR & Haber SN: Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *J Neurosci.* 20 (10), pp. 3798-3813, DOI:10.1523/JNEUROSCI.20-10-03798.2000 (2000)
156. Menz MM, Neumann J, Müller K, Zysset S: Variability of the BOLD response over time: an examination of within-session differences. *NeuroImage.* 32 (3), pp. 1185-1194, DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.06.003 (2006)

157. Micoulaud-Franchi J-A, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P: EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Hum. Neurosci.* 8, pp. 906, DOI:10.3389/fnhum.2014.00906 (2014)
158. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I: Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke.* 44 (4), pp. 1091-1098, DOI:10.1161/STROKEAHA.111.674507 (2013)
159. Mink JW: The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology.* 50 (4), pp. 381-425, DOI:10.1016/s0301-0082(96)00042-1 (1996)
160. Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME: Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98 (12), pp. 6859-6864, DOI:10.1073/pnas.111164398 (2001)
161. Mokienko OA, Chernikova LA, Frolov AA, Bobrov PD: Motor Imagery and Its Practical Application. *Neurosci Behav Physiol.* 44 (5), pp. 483-489, DOI:10.1007/s11055-014-9937-y (2014)
162. Monge-Pereira E, Ibañez-Pereda J, Alguacil-Diego IM, Serrano JI, Spottorno-Rubio MP, Molina-Rueda F: Use of Electroencephalography Brain-Computer Interface Systems as a Rehabilitative Approach for Upper Limb Function After a Stroke: A Systematic Review. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation.* 9 (9), pp. 918-932, DOI:10.1016/j.pmrj.2017.04.016 (2017)
163. Montague PR, Berns GS, Cohen JD, McClure SM, Pagnoni G, Dhamala M et al.: Hyperscanning: simultaneous fMRI during linked social interactions. *NeuroImage.* 16 (4), pp. 1159-1164, DOI:10.1006/nimg.2002.1150 (2002)
164. Monti MM: Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach. *Front. Hum. Neurosci.* 5, pp. 28, DOI:10.3389/fnhum.2011.00028 (2011)
165. Morfini F, Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castañón A: Functional connectivity MRI quality control procedures in CONN. *Frontiers in neuroscience.* 17, pp. 1092125, DOI:10.3389/fnins.2023.1092125 (2023)
166. Müller C, Lührs M, Baecke S, Adolf D, Lützkendorf R, Luchtman M, Bernarding J: Building virtual reality fMRI paradigms: A framework for presenting immersive virtual environments. *J. Neurosci. Methods.* 209 (2), pp. 290-298, DOI:10.1016/j.jneumeth.2012.06.025 (2012)
167. Muller-Putz G, Leeb R, Tangermann M, Hohne J, Kubler A, Cincotti F et al.: Towards Noninvasive Hybrid Brain-Computer Interfaces: Framework, Practice, Clinical Application, and Beyond. *Proc. IEEE.* 103 (6), pp. 926-943, DOI:10.1109/jproc.2015.2411333 (2015)
168. Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature reviews. Neuroscience.* 9 (11), pp. 856-869, DOI:10.1038/nrn2478 (2008)
169. Nakai T, Bagarinao E, Matsuo K, Ohgami Y, Kato C: Dynamic monitoring of brain activation under visual stimulation using fMRI--the advantage of real-time fMRI with sliding window GLM analysis. *J. Neurosci. Methods.* 157 (1), pp. 158-167, DOI:10.1016/j.jneumeth.2006.04.017 (2006)
170. Nam CS, Choo S, Huang J, Park J: Brain-to-Brain Neural Synchrony During Social Interactions: A Systematic Review on Hyperscanning Studies. *Applied Sciences.* 10 (19), pp. 6669, DOI:10.3390/app10196669 (2020)
171. Nieto-Castanon A: Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN (2020) Hilbert Press ISBN:9780578644004
172. Nieto-Castanon A (2022): Preparing fMRI Data for Statistical Analysis
173. Nieto-Castanon A, Whitfield-Gabrieli S: CONN functional connectivity toolbox: RRID SCR_009550, release 22 (2022) Hilbert Press

174. Oakes TR, Johnstone T, Ores Walsh KS, Greischar LL, Alexander AL, Fox AS, Davidson RJ: Comparison of fMRI motion correction software tools. *NeuroImage*. 28 (3), pp. 529-543, DOI:10.1016/j.neuroimage.2005.05.058 (2005)
175. Oberhuber M, Hope TMH, Seghier ML, Parker Jones O, Prejawa S, Green DW, Price CJ: Four Functionally Distinct Regions in the Left Supramarginal Gyrus Support Word Processing. *Cereb. Cortex*. 26 (11), pp. 4212-4226, DOI:10.1093/cercor/bhw251 (2016)
176. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87 (24), pp. 9868-9872 (1990)
177. Omejc N, Rojc B, Battaglini PP, Marusic U: Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 19 (3), pp. 213-220, DOI:10.17305/bjbms.2018.3785 (2019)
178. Omura K & Kusumoto K: Sex differences in neurophysiological responses are modulated by attentional aspects of impulse control. *Brain and cognition*. 100, pp. 49-59, DOI:10.1016/j.bandc.2015.09.006 (2015)
179. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK et al.: Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *The American journal of psychiatry*. 161 (9), pp. 1603-1611, DOI:10.1176/appi.ajp.161.9.1603 (2004)
180. Pauling L & Coryell CD: The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 22 (4), pp. 210-216, DOI:10.1073/pnas.22.4.210 (1936)
181. Paxinos G, Mai JK: The human nervous system. 3rd ed (2012) Elsevier Academic Press ISBN:978-0-12-374236-0. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/778786359>
182. Petrides M: Neuroanatomy of Language Regions of the Human Brain (2014) Elsevier ISBN:9780124055148
183. Phillips AA, Chan FH, Zheng MMZ, Krassioukov AV, Ainslie PN: Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 36 (4), pp. 647-664, DOI:10.1177/0271678x15617954 (2016)
184. Pindi P, Houenou J, Piguet C, Favre P: Real-time fMRI neurofeedback as a new treatment for psychiatric disorders: A meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 119, pp. 110605, DOI:10.1016/j.pnpbp.2022.110605 (2022)
185. Pitcher D, Walsh V, Yovel G, Duchaine B: TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Current biology : CB*. 17 (18), pp. 1568-1573, DOI:10.1016/j.cub.2007.07.063 (2007)
186. Plöchl M, Ossandón JP, König P: Combining EEG and eye tracking: identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Front. Hum. Neurosci.* 6, pp. 278, DOI:10.3389/fnhum.2012.00278 (2012)
187. Porro CA, Francescato MP, Cettolo V, Diamond ME, Baraldi P, Zuiani C et al.: Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 16 (23), pp. 7688-7698 (1996)
188. Pourtois G, Gelder B de, Bol A, Crommelinck M: Perception of facial expressions and voices and of their combination in the human brain. *Cortex*. 41 (1), pp. 49-59, DOI:10.1016/S0010-9452(08)70177-1 (2005)
189. Powell JL, Lewis PA, Dunbar RIM, García-Fiñana M, Roberts N: Orbital prefrontal cortex volume correlates with social cognitive competence. *Neuropsychologia*. 48 (12), pp. 3554-3562, DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.004 (2010)

190. Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE: Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*. 84, pp. 320-341, DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.08.048 (2014)
191. Quick H: Hochfeld-MRT: Was ist anders? *Radiologie up2date*. 10 (03), pp. 255-271, DOI:10.1055/s-0030-1255584 (2010)
192. Renz MP, Zidda F, Andoh J, Prager M, Sack M, Becker R et al.: Practical challenges of continuous real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback with multiband accelerated echo-planar imaging and short repetition times. *Hum. Brain Mapp*. 44 (3), pp. 1278-1282, DOI:10.1002/hbm.26154 (2023)
193. Rief W, Birbaumer N: Biofeedback. Grundlagen, Indikationen, Kommunikation, Vorgehen. 3. Aufl. (2010) Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften ISBN:978-3-7945-2748-9
194. Rolls ET, Huang C-C, Lin C-P, Feng J, Joliot M: Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*. 206, pp. 116189, DOI:10.1016/j.neuroimage.2019.116189 (2020)
195. Rota G, Sitaram R, Veit R, Erb M, Weiskopf N, Dogil G, Birbaumer N: Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: The right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Hum. Brain Mapp*. 30 (5), pp. 1605-1614, DOI:10.1002/hbm.20621 (2009)
196. Roth G, Heinz A, Walter H: Psychoneurowissenschaften (2020) Springer Spektrum ISBN:978-3-662-59038-6
197. Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J: A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 39 (100), pp. 34-50, DOI:10.1016/j.neubiorev.2013.12.004 (2014)
198. Ruiz S, Buyukturkoglu K, Rana M, Birbaumer N, Sitaram R: Real-time fMRI brain computer interfaces: Self-regulation of single brain regions to networks. *Biological Psychology*. 95, pp. 4-20, DOI:10.1016/j.biopsycho.2013.04.010 (2014)
199. Ruiz S, Lee S, Soekadar SR, Caria A, Veit R, Kircher T et al.: Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp*. 34 (1), pp. 200-212, DOI:10.1002/hbm.21427 (2013)
200. Sali AW, Courtney SM, Yantis S: Spontaneous Fluctuations in the Flexible Control of Covert Attention. *J Neurosci*. 36 (2), pp. 445-454, DOI:10.1523/JNEUROSCI.2323-15.2016 (2016)
201. Sathian K: Analysis of haptic information in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 116 (4), pp. 1795-1806, DOI:10.1152/jn.00546.2015 (2016)
202. Saygin ZM, Osher DE, Koldewyn K, Reynolds G, Gabrieli JDE, Saxe RR: Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. *Nat. Neurosci*. 15 (2), pp. 321-327, DOI:10.1038/nn.3001 (2011)
203. Schallmo M-P, Weldon KB, Burton PC, Sponheim SR, Olman CA: Assessing methods for geometric distortion compensation in 7 T gradient echo functional MRI data. *Hum. Brain Mapp*. 42 (13), pp. 4205-4223, DOI:10.1002/hbm.25540 (2021)
204. Scharnowski F, Veit R, Zopf R, Studer P, Bock S, Diedrichsen J et al.: Manipulating motor performance and memory through real-time fMRI neurofeedback. *Biological Psychology*. 108, pp. 85-97, DOI:10.1016/j.biopsycho.2015.03.009 (2015)
205. Schilbach L, Timmermans B, Reddy V, Costall A, Bente G, Schlicht T, Vogeley K: Toward a second-person neuroscience. *Behav. Brain. Sci*. 36 (04), pp. 393-414, DOI:10.1017/S0140525X12000660 (2013)
206. Schmeißer MJ, Schumann S: Kurzlehrbuch Neuroanatomie. 129 Abbildungen. 2., vollständig überarbeitete Auflage (2020) Georg Thieme Verlag ISBN:978-3-13-152722-6
207. Schneider F, Fink GR: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Aufl. (2013) Springer ISBN:978-3-642-29800-4

208. Scholkmann F, Holper L, Wolf U, Wolf M: A new methodical approach in neuroscience: assessing inter-personal brain coupling using functional near-infrared imaging (fNIRI) hyperscanning. *Front. Hum. Neurosci.* 7, DOI:10.3389/fnhum.2013.00813 (2013)
209. Sepulveda P, Sitaram R, Rana M, Montalba C, Tejos C, Ruiz S: How feedback, motor imagery, and reward influence brain self-regulation using real-time fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 37 (9), pp. 3153-3171, DOI:10.1002/hbm.23228 (2016)
210. Shen S-S, Cheng J-T, Hsu Y-R, Chen D-Y, Weng M-H, Kung C-C: Collaborations and deceptions in strategic interactions revealed by hyperscanning fMRI (2021)
211. Sherman SM & Guillery RW: Functional organization of thalamocortical relays. *Journal of neurophysiology.* 76 (3), pp. 1367-1395, DOI:10.1152/jn.1996.76.3.1367 (1996)
212. Silani G, Lamm C, Ruff CC, Singer T: Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *J Neurosci.* 33 (39), pp. 15466-15476, DOI:10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013 (2013)
213. Simkin DR, Thatcher RW, Lubar J: Quantitative EEG and neurofeedback in children and adolescents: anxiety disorders, depressive disorders, comorbid addiction and attention-deficit/hyperactivity disorder, and brain injury. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America.* 23 (3), pp. 427-464, DOI:10.1016/j.chc.2014.03.001 (2014)
214. Sitaram R, Weiskopf N, Caria A, Veit R, Erb M, Birbaumer N: fMRI Brain-Computer Interfaces. *IEEE Signal Process. Mag.* 25 (1), pp. 95-106, DOI:10.1109/MSP.2008.4408446 (2008)
215. Sladky R, Friston KJ, Tröstl J, Cunnington R, Moser E, Windischberger C: Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage.* 58 (2), pp. 588-594, DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.06.078 (2011)
216. Sorger B, Reithler J, Dahmen B, Goebel R: A real-time fMRI-Based Spelling Device Immediately Enabling Robust Motor-Independent Communication. *Current Biology.* 22 (14), pp. 1333-1338, DOI:10.1016/j.cub.2012.05.022 (2012)
217. Speck O & Tempelmann C: Human 7T MRI: First Clinical and Neuroscientific Applications. *The neuro-radiology journal.* 23 (5), pp. 535-546, DOI:10.1177/197140091002300503 (2010)
218. Spiegelhalder K, Ohlendorf S, Regen W, Feige B, Tebartz van Elst, Ludger, Weiller C et al.: Interindividual synchronization of brain activity during live verbal communication. *Behav. Brain Res.* 258, pp. 75-79, DOI:10.1016/j.bbr.2013.10.015 (2014)
219. Sreedharan S, Chandran A, Yanamala VR, Sylaja PN, Kesavadas C, Sitaram R: Self-regulation of language areas using real-time functional MRI in stroke patients with expressive aphasia. *Brain Imaging and Behavior*, DOI:10.1007/s11682-019-00106-7 (2019)
220. Stevens JS & Hamann S: Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia.* 50 (7), pp. 1578-1593, DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011 (2012)
221. Stickland R, Allen M, Magazzini L, Singh KD, Wise RG, Tomassini V: Neurovascular Coupling During Visual Stimulation in Multiple Sclerosis: A MEG-fMRI Study. *Neuroscience.* 403, pp. 54-69, DOI:10.1016/j.neuroscience.2018.03.018 (2019)
222. Stoodley CJ & Schmahmann JD: Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.* 46 (7), pp. 831-844, DOI:10.1016/j.cortex.2009.11.008 (2010)
223. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD: Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage.* 59 (2), pp. 1560-1570, DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.08.065 (2012)

224. Subramanian L, Hindle JV, Johnston SJ, Roberts MV, Husain M, Goebel R, Linden DEJ: Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Neurofeedback for Treatment of Parkinson's Disease. *J Neurosci.* 31 (45), pp. 16309-16317, DOI:10.1523/JNEUROSCI.3498-11.2011 (2011)
225. Sulzer JS, Haller S, Scharnowski F, Weiskopf N, Birbaumer N, Blefari ML et al.: Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *NeuroImage.* 76, pp. 386-399, DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.033 (2013)
226. Supekar K, Los Angeles C de, Ryali S, Cao K, Ma T, Menon V: Deep learning identifies robust gender differences in functional brain organization and their dissociable links to clinical symptoms in autism. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, pp. 1-8, DOI:10.1192/bjp.2022.13 (2022)
227. Szucs D & Ioannidis JP: Sample size evolution in neuroimaging research: An evaluation of highly-cited studies (1990-2012) and of latest practices (2017-2018) in high-impact journals. *NeuroImage.* 221, pp. 117164, DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117164 (2020)
228. Tanji J: The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neuroscience Research.* 19 (3), pp. 251-268, DOI:10.1016/0168-0102(94)90038-8 (1994)
229. TenHouten W, Schussel L, Gritsch MF, Kaplan CD: Hyperscanning and the Future of Neurosociology. *Sociological Methodology.* 53 (1), pp. 139-157, DOI:10.1177/00811750221128790 (2023)
230. Thakral PP, Madore KP, Schacter DL: A Role for the Left Angular Gyrus in Episodic Simulation and Memory. *J Neurosci.* 37 (34), pp. 8142-8149, DOI:10.1523/JNEUROSCI.1319-17.2017 (2017)
231. Tsoi L, Burns SM, Falk EB, Tamir DI: The promises and pitfalls of functional magnetic resonance imaging hyperscanning for social interaction research. *Social & Personality Psych*, DOI:10.1111/spc3.12707 (2022)
232. Tsuchiyagaito A, Smith JL, El-Sabbagh N, Zotev V, Misaki M, Al Zoubi O et al.: Real-time fMRI neurofeedback amygdala training may influence kynurenine pathway metabolism in major depressive disorder. *NeuroImage Clin.* 29, pp. 102559, DOI:10.1016/j.nicl.2021.102559 (2021)
233. Tursic A, Eck J, Lühns M, Linden DEJ, Goebel R: A systematic review of fMRI neurofeedback reporting and effects in clinical populations. *NeuroImage Clin.* 28, pp. 102496, DOI:10.1016/j.nicl.2020.102496 (2020)
234. Ullsperger M & Yves von Cramon D (2006): Funktionen frontaler Strukturen. In: Hans-Otto Karnath und Peter Thier (Hg.): Neuropsychologie. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag (Springer-Lehrbuch), pp. 479-488
235. Uludağ K, Müller-Bierl B, Uğurbil K: An integrative model for neuronal activity-induced signal changes for gradient and spin echo functional imaging. *NeuroImage.* 48 (1), pp. 150-165, DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.05.051 (2009)
236. Vaughan JT, Garwood M, Collins CM, Liu W, DelaBarre L, Adriany G et al.: 7T vs. 4T: RF power, homogeneity, and signal-to-noise comparison in head images. *Magn. Reson. Med.* 46 (1), pp. 24-30, DOI:10.1002/mrm.1156 (2001)
237. Vogt BA: Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat. Rev. Neurosci.* 6 (7), pp. 533-544, DOI:10.1038/nrn1704 (2005)
238. Wada S, Honma M, Masaoka Y, Yoshida M, Koiwa N, Sugiyama H et al.: Volume of the right supra-marginal gyrus is associated with a maintenance of emotion recognition ability. *PLoS ONE.* 16 (7), e0254623, DOI:10.1371/journal.pone.0254623 (2021)
239. Wallace G, Polcyn S, Brooks PP, Mennen AC, Zhao K, Scotti PS et al.: RT-Cloud: A cloud-based software framework to simplify and standardize real-time fMRI. *NeuroImage.* 257, pp. 119295, DOI:10.1016/j.neuroimage.2022.119295 (2022)
240. Wang Z, Wang Y, Zhou X, Yu R: Interpersonal brain synchronization under bluffing in strategic games. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 15 (12), pp. 1326-1335, DOI:10.1093/scan/nsaa154 (2020)

241. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7. überarb. und erg. Aufl. (2014) Springer ISBN:978-3-642-41616-3
242. Weiskopf N, Mathiak K, Bock S, Scharnowski F, Veit R, Grodd W et al.: Principles of a Brain-Computer Interface (BCI) Based on Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51 (6), pp. 966-970, DOI:10.1109/TBME.2004.827063 (2004)
243. Weiskopf N, Sitaram R, Josephs O, Veit R, Scharnowski F, Goebel R et al.: Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn. Reson. Imaging.* 25 (6), pp. 989-1003, DOI:10.1016/j.mri.2007.02.007 (2007)
244. Weiskopf N, Veit R, Erb M, Mathiak K, Grodd W, Goebel R, Birbaumer N: Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *NeuroImage.* 19 (3), pp. 577-586, DOI:10.1016/S1053-8119(03)00145-9 (2003)
245. Westby CE: Social neuroscience and theory of mind. *Folia phoniatica et logopaedica : official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP).* 66 (1-2), pp. 7-17, DOI:10.1159/000362877 (2014)
246. Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL: A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion (Washington, D.C.).* 1 (1), pp. 70-83, DOI:10.1037/1528-3542.1.1.70 (2001)
247. Whitfield-Gabrieli S & Nieto-Castanon A: Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity.* 2 (3), pp. 125-141, DOI:10.1089/brain.2012.0073 (2012)
248. Wilcox T & Biondi M: fNIRS in the developmental sciences. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science.* 6 (3), pp. 263-283, DOI:10.1002/wcs.1343 (2015)
249. Wolpaw JR, Birbaumer N, Heetderks WJ, McFarland DJ, Peckham PH, Schalk G et al.: Brain-computer interface technology: a review of the first international meeting. *IEEE transactions on rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* 8 (2), pp. 164-173, DOI:10.1109/tre.2000.847807 (2000)
250. Xie H, Karipidis II, Howell A, Schreier M, Sheau KE, Manchanda MK et al.: Finding the neural correlates of collaboration using a three-person fMRI hyperscanning paradigm. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117 (37), pp. 23066-23072, DOI:10.1073/pnas.1917407117 (2020)
251. Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, van de Moortele PF, Adriany G, Andersen P et al.: Imaging brain function in humans at 7 Tesla. *Magn. Reson. Med.* 45 (4), pp. 588-594, DOI:10.1002/mrm.1080 (2001)
252. Yang M, Tsai S-J, Li C-SR: Concurrent amygdalar and ventromedial prefrontal cortical responses during emotion processing: a meta-analysis of the effects of valence of emotion and passive exposure versus active regulation. *Brain structure & function.* 225 (1), pp. 345-363, DOI:10.1007/s00429-019-02007-3 (2020)
253. Young KD, Zotev V, Phillips R, Misaki M, Yuan H, Drevets WC, Bodurka J: Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS ONE.* 9 (2), pp. e88785, DOI:10.1371/journal.pone.0088785 (2014)
254. Zaki J & Ochsner K: The need for a cognitive neuroscience of naturalistic social cognition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1167, pp. 16-30, DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.04601.x (2009)
255. Zotev V, Krueger F, Phillips R, Alvarez RP, Simmons WK, Bellgowan P et al.: Self-Regulation of Amygdala Activation Using Real-Time fMRI Neurofeedback. *PLoS ONE.* 6 (9), pp. e24522, DOI:10.1371/journal.pone.0024522 (2011)

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Erweiterung der fMRI durch Hyperscanning und Neurofeedback: Entwicklung und Anwendung

im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik mit Unterstützung durch Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 05.06.2024

Sebastian Baecke

Wissenschaftliche Publikationen

Zeitschriftenartikel

König RE, Stucht D, Baecke S, Rashidi A, Speck O, Sandalcioglu IE, Luchtman M: Phase-contrast MRI detection of ventricular shunt CSF Flow: proof of principle. *Journal of Neuroimaging* 30 (6), DOI: 10.1111/jon.12794 (2020)

Lützkendorf R, Heidemann RM, Feiweier T, Luchtman M, Baecke S, Kaufmann J, Stadler J, Buding E, Bernarding J: Mapping fine-scale anatomy of gray matter, white matter, and trigeminal-root region applying spherical deconvolution to high-resolution 7-T diffusion MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 31, 701-713, DOI: 10.1007/s10334-018-0705-9 (2018)

Baecke S, Lützkendorf R, Mallow J, Luchtman M, Tempelmann C, Stadler J, Bernarding J: A proof-of-principle study of multi-site real-time functional imaging at 3T and 7T: Implementation and validation. *Scientific Reports* 5 : 8413, DOI: 10.1038/srep08413 (2015)

Luchtman M, Baecke S, Steinecke Y, Bernarding J, Tempelmann C, Ragert P, Firsching R: Changes in gray matter volume after microsurgical lumbar discectomy: a longitudinal analysis. *Frontiers in Human Neuroscience* (9), DOI:10.3389/fnhum.2015.00012 (2015)

Adolf D, Weston S, Baecke S, Luchtman M, Bernarding J, Kropf S: Increasing the reliability of data analysis of functional magnetic resonance imaging by applying a new blockwise permutation method. *Frontiers in Neuroinformatics* (8), DOI:10.3389/fninf.2014.00072 (2014)

Luchtman M, Steinecke Y, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J, Kohl J, Jöllenbeck B, Tempelmann C, Ragert P, Firsching R: Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study. *PLoS One* 9(3), DOI: 10.1371/journal.pone.0090816 (2014)

Luchtman M, Jachau K; Adolf D; Baecke S; Lützkendorf R; Müller C, Tempelmann C, Bernarding J: Decreased effective connectivity in the visuomotor system after alcohol consumption. *Alcohol* 47(3), DOI: 10.1016/j.alcohol.2013.01.002 (2013)

Luchtman M, Jachau K, Adolf D, Röhl FW, Baecke S, Lützkendorf R, Müller C, Bernarding J: Ethanol modulates the neurovascular coupling. *NeuroToxicology* 34, 95-104, DOI: 10.1016/j.neuro.2012.10.017 (2013)

Lützkendorf R, Hertel F, Heidemann R, Thiel A, Luchtman M, Plaumann M, Stadler J, Baecke S, Bernarding J: Non-invasive high-resolution tracking of human neuronal pathways: diffusion tensor imaging at 7T with 1.2 mm isotropic voxel size. *SPIE* 8668, DOI: 10.1117/12.2006764 (2013)

Luchtman M, Jachau K, Adolf D, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: Veränderungen im visuomotorischen System während der Phase der Äthanolanflutung. *Rechtsmedizin* 23, 460-465, DOI:10.1007/s00194-013-0913-6 (2013)

Müller C, Luehrs M, Baecke S, Adolf D, Lützkendorf R, Luchtman M, Bernarding J: Building virtual reality fMRI paradigms: A framework for presenting immersive virtual environments. *Journal of Neuroscience Methods* 209 (2), 290-298, DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.06.025 (2012)

Adolf D, Baecke S, Kahle W, Bernarding J, Kropf S: Applying multivariate techniques to high-dimensional temporally correlated fMRI data. *Journal of Statistical Planning and Inference* 141 (12), 3760-3770, DOI: 10.1016/j.jspi.2011.06.012 (2011)

Hollmann M, Rieger JW, Baecke S, Lützkendorf R, Müller C, Adolf D, Bernarding J: Predicting decisions in human social interactions using real-time fMRI and pattern classification. *PLoS ONE* 6 (10), DOI: 10.1371/journal.pone.0025304 (2011)

Lützkendorf R, Baecke S, Bernarding J: DWI at 3T and 7T MRI - A comparison of different phased array head coils based on calculated ADC values. *NeuroImage* 47, DOI: 10.1016/s1053-8119(09)70138-7 (2009)

Baecke S, Lützkendorf R, Tempelmann C, Müller C, Adolf D, Scholz M, Bernarding J: Event-related functional magnetic resonance imaging of depth-by-disparity perception: additional evidence for right-hemispheric lateralization. *Exp. Brain Research* 196 (3), 453-458, DOI: 10.1007/s00221-009-1844-z (2009)

Moench T, Hollmann M, Grzeschik R, Mueller C, Luetzkendorf R, Baecke S, Luchtman M, Wagegg D, Bernarding J: Real-time classification of activated brain areas for fMRI-based human-brain-interfaces. *SPIE*, DOI: 10.1117/12.769848 (2008)

Stoll M, Baecke S, Kenning P: What they see is what they get? An fMRI-study on neural correlates of attractive packaging. *Journal of Consumer Behaviour* 7 (4/5), 342-359, DOI: 10.1002/cb.256 (2008)

Luchtman M, Baecke S, Bernarding J, Naji L: Neuroimaging: SPM als verteilte Komponente in Grid- und Cluster-Architekturen. *Bildverarbeitung für die Medizin*, DOI: 10.1007/978-3-540-71091-2_13 (2007)

Tagungsbände

Herrmann T, Plaumann M, Mallow J, Lehmann R, Baecke S, Bernarding J, Bruns C: Einführung des MII Broad Consent Prozess an der Universitätsmedizin Magdeburg. In: 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, DOI: 10.3205/23gmds013 (2023)

König RE, Stucht D, Baecke S, Rashidi A, Firsching R, Luchtman M: Detection of the flow of cerebrospinal fluid in ventricular shunt systems using phase-contrast MRI. In: 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (2017)

Baecke S, Luetzkendorf R, Mueller C, Bernarding J: Implementierung eines Frameworks für das Hyperscanning: simultane Untersuchung von Hirnaktivierungen mehrerer Probanden. In: Beiträge der 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik (GI), S. 1717–1726 (2012)

Baecke S, Luetzkendorf R, Bernarding J: Social interaction in real-time with event-related hyperscan-fMRI. In: Proceedings of the 28th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) (2011)

Herrman T, Mallow J, Kim K-N, Baecke S, Stadler J, Bernarding J: Improvement of Travelling Wave Excitation for Whole Body 7T MRI with an Extended Gradient Coil RF-shield of 1.58m Length. In: Proceedings of the 19th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) (2011)

Mueller C, Haenel C, Luehrs M, Thoms A, Baecke S, Bernarding J: Stimulus application presenting virtual environments for real-time fMRI experiments. In: Proceedings of the 28th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) (2011)

Mueller C, Luehrs M, Thoms A, Baecke S, Bernarding J: A Qt-based virtual environment stimulus application for rfMRI using an improved TCP/IP framework. In: Proceedings of the 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM) (2011)

Thoms A, Mueller C, Luehrs M, Baecke S, Bernarding J: A MR-based brain-computer interface for navigation in a virtual environment using real-time fMRI. In: Proceedings of the 28th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) (2011)

Baecke S: Prospektive Registrierung in der Magnetresonanztomografie. In: Beiträge der 39. Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik (2009)

Hollmann M, Baecke S, Mueller C, Bernarding J: Predicting Human Decisions in a Social Interaction-Scenario Using Real-Time fMRI; 17th Scientific Meeting & Exhibition, ISMRM, (18.-24. April, Honolulu, Hawaii)

Mueller C, Grzeschik R, Hollmann M, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: A High-Field Human Brain Interface using a modular virtual Environment System for real time fMRI. In: ISMRM (2009)

Baecke S: Intelligent Imaging: Prospektive Registrierung von MR-Daten; 11. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM (2008)

Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: Depth Perception by Disparity with event-related fMRI. In: 25rd Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine (2008)

Mueller C, Baecke S, Hollmann M, Wagegg D, Lützkendorf R, Tempelmann C, Bernarding J: Intelligent Imaging: prospective registration and user-independent MRI acquisition parameter optimization 25rd Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine (2008)

Baecke S, Bernarding J: Integration of ITK into the MRI Image Reconstruction System on the example of prospective registration. In: Tagungsband der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (2008)

Hollmann M, Moench T, Baecke S, Luchtman M, Bernarding J: New Experimental Setup using Individual Hemodynamic Response Functions used to Increase the Statistical Power in Event-Related Real-Time fMRI (erfMRI). In: Tagungsband der 53. Jahrestagung GMDS (2008)

Mönch T, Hollmann M, Grzeschik R, Luchtman M, Lützkendorf R, Baecke S, Bernarding J: A real-time fMRI experiment involving 3T and 7T MRI scanner connection. In: Tagungsband der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (2008)

Mönch T, Hollmann M, Lützkendorf R, Baecke S, Luchtman M, Wagegg D, Bernarding J: Real-time classification of activated brain areas for fMRI-based human-brain-interfaces. In: Proceedings of SPIE Medical Imaging Vol. 6916 (2008)

Lützkendorf R, Mönch T, Hollmann M, Baecke S, Bernarding J: Diffusion Tensor Imaging (DTI) at 3T and 7T. In: 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (2008)

Lützkendorf R, Mönch T, Hollmann M, Baecke S, Stadler J, Tempelmann C, Bernarding J: In Vivo Human Brain Diffusion Tensor Imaging (DTI) at 3T and 7T. In: 16th Scientific Meeting & Exhibition ISMRM (2008)

Mönch T, Hollmann M, Tempelmann C, Lützkendorf R, Baecke S, Bernarding J: First results of real-time fMRI at 3T and 7T. In: Proceedings of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB (2007)

Mönch T, Hollmann M, Tempelmann C, Lützkendorf R, Baecke S, Bernarding J: Event-related real-time functional Magnetic Resonance Imaging (erfMRI) at 3T and 7T. In: Tagungsband der 52. Jahrestagung der GMDS (2007)

Hollmann M, Mönch T, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: Unified control and data analysis system for real-time fMRI (rfMRI) experiments. In: Tagungsband der 52. Jahrestagung der GMDS (2007)

Luchtman M, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J: Medigrd: distributed computing to accelerate fMRI analysis. In: Tagungsband der 52. Jahrestagung der GMDS (2007)

Lützkendorf R, Stadler J, Hollmann M, Mönch T, Mulla-Osman S, Baecke S, Bernarding J: Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging (DTI) at ultra-high fields (7T). In: Tagungsband GMDS (2007)

Lützkendorf R, Stadler J, Mulla-Osman S, Baecke S, Mönch T, Hollmann M, Bernarding J: Diffusion Tensor Imaging (DTI) at 3T and 7T. In: Konferenz Band ISMRM High Field (2007)

Lützkendorf R, Stadler J, Mulla-Osman S, Baecke S, Mönch T, Hollmann M, Bernarding J: Diffusion Tensor Imaging (DTI) at 3T and 7T. In: Konferenzband dt. Sektion ISMRM (2007)

Luchtman M, Baecke S, Lützkendorf R, Naji L, Bernarding J: Accelerated fMRI data analysis using parallelized SPM on a cluster architecture. Proceedings of Human Brain Mapping (2007)

Baecke S, Lützkendorf R, Hollmann M, Macholl S, Mönch T, Mulla-Osman S, Bernarding J: Neuronal Activation of 3D Perception Monitored with Functional Magnetic Resonance Imaging. In: Tagungsband GMDS (GMDS) (2006)

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Anhang

NFB_init.h

```
#ifndef NFB_INIT_H
#define NFB_INIT_H

#include "../TBV/TBVPluginInterface.h"
#include "../Trigger/TriggerThread.h"
#include "FeedbackPresenter.h"
#include "TimerThread.h"
#include "RTLogTable.h"

class NFB_init : public QObject, public TBVPluginInterface
{
    Q_OBJECT
    Q_INTERFACES(TBVPluginInterface)

public:
    PLUGIN_ACCESS NFB_init(QObject *parent = 0);
    PLUGIN_ACCESS ~NFB_init();
    PLUGIN_ACCESS bool initPlugin();
    PLUGIN_ACCESS bool executePreRun();
    PLUGIN_ACCESS bool executePreStep();
    PLUGIN_ACCESS bool executePostStep();
    PLUGIN_ACCESS bool executePostRun();

private:
    float                calcBaseline();
    FeedbackPresenter    *myFeedbackPresenter;
    TriggerThread        *myTriggerThread;
    TimerThread          *myTimerThread;
    RTLogTable           *myRTLogTable;

    int                  iMoveBaseWinSize;
    float                fMaxPercChange, fBaseline;
    char                 cLogString[601], cPluginsPath[101], cProjectName[101];

    QVector<int>         qviBaseline;
    QElapsedTimer        qetTimer;
    uint                 uiTriggerCounter;

signals:
    void ImageReceived();
    void ImageProcessed();
    void StopPresentation();

};

    PLUGIN_ACCESS TBVPluginInterface *createPlugin();
    PLUGIN_ACCESS const char *getPluginName();
    PLUGIN_ACCESS const char *getPluginDescription();
    PLUGIN_ACCESS const char *getAuthor();
    PLUGIN_ACCESS const char *getHelpFile();
    PLUGIN_ACCESS const char *getPluginVersion();
}

#endif
```

NFB_init.cpp

```
#include "NFB_init.h"
const float PlugInVersion = 1.0;

NFB_init::NFB_init(QObject *parent)
{}

NFB_init::~~NFB_init()
{
    myTriggerThread->terminate();
    myTimerThread->terminate();
    myFeedbackPresenter->close();
}
```

```

    myRTLogTable->close();
}

bool NFB_init::initPlugin()
{
    return InitTBVAccess();
}

bool NFB_init::executePreRun()
{
    iMoveBaseWinSize      = 10;
    fMaxPercChange        = 0.0;
    uiTriggerCounter      = 0;

    /* RTLogTable */
    //int iTR = tGetIntegerInput("TR in ms: ", 2000, 1, 5000);
    myRTLogTable = new RTLogTable(qetTimer, 2000, uiTriggerCounter);
    myRTLogTable->show();

    /* TimerThread */
    tGetPluginsPath(cPluginsPath);
    tGetProjectName(cProjectName);
    myTimerThread = new TimerThread(qetTimer, uiTriggerCounter, QString(cPlugins Path),
    QString(cProjectName));
    myTimerThread->start();

    /* TriggerThread */
    //char cTriggerPort[601];
    //if(tGetTextInput("Trigger Memory Address: ", "C011", cTriggerPort)) // 7T: EC00
    char cTriggerPort[] = "C011";
    {
        QString qsTriggerPort = cTriggerPort;
        myTriggerThread = new TriggerThread( qsTriggerPort.toUInt(0, 16) );
        myTriggerThread->start();
        if( myTriggerThread->isRunning() )
            tLogText("TriggerThread is running.");
    }

    /* FeedbackPresenter */
    myFeedbackPresenter = new FeedbackPresenter(qetTimer);
    myFeedbackPresenter->show();

    /* TriggerSimulation */
    QShortcut *qHiddenShortcut1 = new QShortcut(QKeySequence(Qt::CTRL+Qt::Key_T),
    myFeedbackPresenter);
    tLogText(" Strg+T: \tTrigger-Simulation Switch");

    /* CONNECTIONS */
    connect(myTriggerThread, SIGNAL(TriggerReceived()), myTimerThread, SLOT(TriggerReceived()));
    connect(myTriggerThread, SIGNAL(TriggerReceived()), myRTLogTable, SLOT(TriggerReceivedLog()));
    connect(this, SIGNAL(ImageReceived()), myTimerThread, SLOT(LogImgReceived()));
    connect(this, SIGNAL(ImageProcessed()), myTimerThread, SLOT(LogImgProcessed()));
    connect(this, SIGNAL(ImageReceived()), myRTLogTable, SLOT(ImageReceivedLog()));
    connect(this, SIGNAL(ImageProcessed()), myRTLogTable, SLOT(ImageProcessedLog()));
    connect(this, SIGNAL(StopPresentation()), myFeedbackPresenter, SLOT(StopPresentation()));
    connect(myTimerThread, SIGNAL(StartBaseline()), myFeedbackPresenter, SLOT(StartBaseline()));
    connect(myTimerThread, SIGNAL(StartCondition()), myFeedbackPresenter, SLOT(StartCondition()));
    connect(myTimerThread, SIGNAL(SimulatedTrigger()), myRTLogTable, SLOT(TriggerReceivedLog()));
    connect(myFeedbackPresenter, SIGNAL(LogBaseline()), myTimerThread, SLOT(LogBaseline()));
    connect(myFeedbackPresenter, SIGNAL(LogCondition()), myTimerThread, SLOT(LogCondition()));
    connect(qHiddenShortcut1, SIGNAL(activated()), myTimerThread, SLOT(TriggerSimSwitch()));

    tLogText(" DoubleClick: \tFull-Screen Switch");
    tLogText("<br>");
    return true;
}

bool NFB_init::executePreStep()
{
    emit ImageReceived();
    return true;
}

bool NFB_init::executePostStep()
{
    emit ImageProcessed();

    int iCurrentTR = tGetCurrentTimePoint();

```

```

int iExpectedNrOfTR = tGetExpectedNrOfTimePoints();
int iNrOfROIs      = tGetNrOfROIs();

float fValueOfDesignMatrix = tGetValueOfDesignMatrix(0, iCurrentTR-1);

if(fValueOfDesignMatrix < 0.1)
{
    qviBaseline.append( iCurrentTR-1 );
}

sprintf_s(cLogString, "<b>%04i</b>/%04i (NrOfROIs=%02i): ", iCurrentTR,
iExpectedNrOfTR, iNrOfROIs);

if(iNrOfROIs > 0)
{
    int iNrOfVoxelsOfROI = tGetNrOfVoxelsOfROI(0);
    float fMeanOfROI = tGetMeanOfROI(0);
    sprintf_s(cLogString, "%s [%04i: %4.3f]", cLogString, iNrOfVoxelsOfROI, fMeanOfROI);

    fBaseline = calcBaseline();

    char cTMP[601];
    sprintf_s(cTMP, "Baseline: %3.3f   ROI: %3.3f", fBaseline, fMeanOfROI);

    if(fValueOfDesignMatrix < 0.1)
    {
        sprintf_s(cLogString, "%s <b>%4.3f</b>", cLogString, fBaseline);
    }
    else
    {
        float fPercSignChange = ((fMeanOfROI * 100) / fBaseline) -100;
        if( myTimerThread->isStarted() && !myTimerThread->BaselinePeriod() )
        {
            fMaxPercChange = qMax(fMaxPercChange, fPercSignChange);
            sprintf_s(cTMP, "Baseline: %3.3f   ROI: %3.3f   ->   %2.2f%%", fBaseline, fMeanOfROI,
fPercSignChange);
            sprintf_s(cLogString, "%s <b><font color='red'>%2.2f%%</font></b>", cLogString,
fPercSignChange);
        }
    }

    myFeedbackPresenter->updateTextLabel( cTMP );
}
tLogText(cLogString);

return true;
}

bool NFB_init::executePostRun()
{
    emit StopPresentation();

    sprintf_s(cLogString, "<br>fMaxPercChange = %2.2f%%", fMaxPercChange);
    tLogText(cLogString);

    tLogText( "<br><b>LOGFILE:</b>" );
    QString qsFilename = myTimerThread->WriteLogFile();
    tLogText( qsFilename.toStdString().c_str() );
    tLogText("<br>Plugin completed processing.");

    myRTLogTable->finalize();
    myTimerThread->terminate();
    myTriggerThread->terminate();

    return true;
}

float NFB_init::calcBaseline()
{
    int iTimepoints      = iMoveBaseWinSize;
    int iNrVoxels        = tGetNrOfVoxelsOfROI(0);
    if( iTimepoints > qviBaseline.size() )
        iTimepoints      = qviBaseline.size();
    float fMeanSignal    = 0.0;
    for(int vx=0; vx<iNrVoxels; vx++)
    {
        int vx_x, vx_y, vx_z;
        tGetCoordsOfVoxelOfROI(0, vx, vx_x, vx_y, vx_z);
    }
}

```

```

        for(int t=qviBaseline.size()-1; t>=qviBaseline.size()-iTimepoints; t--)
        {
            fMeanSignal += tGetValueOfVoxelAtTime(vx_x, vx_y, vx_z, qviBaseline[t]);
        }
    }
    return fMeanSignal / (iTimepoints * iNrVoxels);
}

PLUGIN_ACCESS TBVPluginInterface *createPlugin()
{
    return new NFB_init();
}

PLUGIN_ACCESS const char *getPluginName()
{
    char *PluginName = new char[100];
    sprintf_s(PluginName, 100, "NFB [init 10x(10+5)+10=160Sc] v%1.1f", PlugInVersion);
    return PluginName;
}

static const char *PluginDescription = "This simple plugin shows ...";
PLUGIN_ACCESS const char *getPluginDescription()
{
    return PluginDescription;
}

PLUGIN_ACCESS const char *getAuthor()
{
    return "<i>Sebastian Baecke</i>, Otto-von-Guericke-University Magdeburg";
}

PLUGIN_ACCESS const char *getHelpFile()
{
    return ""; // "NFB_initHelp/index.html";
}

PLUGIN_ACCESS const char *getPluginVersion()
{
    char *PluginVersionString = new char[6];
    sprintf_s(PluginVersionString, 6, "%1.1f", PlugInVersion);
    return PluginVersionString;
}

```

TimerThread.h

```

#ifndef TIMERTHREAD_H
#define TIMERTHREAD_H

#include <QtCore>

class TimerThread : public QThread
{
    Q_OBJECT

public:
    TimerThread(QElapsedTimer &qetTimer, uint &uiTriggerCounter, QString qsPluginsPath,
    QString qsProjectName);
    ~TimerThread();
    QString WriteLogFile();
    bool BaselinePeriod();
    bool isStarted();

protected:
    void run();

private:
    bool                bStarted, bBaseline;
    QString             qsPath, qsProject;
    QElapsedTimer       *qTimer;
    QTimer              *qtTriggerSimTimer;
    uint                *iTriggerCounter;
    QList<int>          qlImgReceived, qlImgProcessed, qlBase, qlCond;
}

```



```

private slots:

    void    TriggerSimSwitch();
    void    TriggerReceived();
    void    updatePresentation();
    void    LogImgReceived();
    void    LogImgProcessed();
    void    LogBaseline();
    void    LogCondition();

signals:

    void    StartBaseline();
    void    StartCondition();
    void    SimulatedTrigger();

};
#endif

```

TimerThread.cpp

```

#include "TimerThread.h"

TimerThread::TimerThread(QElapsedTimer &qetTimer, uint &uiTriggerCounter, QString qsPluginsPath,
QString qsProjectName)
{
    qsPath                = qsPluginsPath;
    qsProject              = qsProjectName;
    bStarted               = false;
    bBaseline              = false;
    qtTriggerSimTimer     = new QTimer(this);
    iTriggerCounter        = &uiTriggerCounter;
    qTimer                 = &qetTimer;
    connect(qtTriggerSimTimer, SIGNAL( timeout() ), this, SLOT( TriggerReceived() ));
}

TimerThread::~TimerThread()
{}

void TimerThread::run()
{}

void TimerThread::TriggerSimSwitch()
{
    if( !bStarted )
    {
        qtTriggerSimTimer->start( 2000-3 );
        TriggerReceived();
    }
    else
    {
        if( qtTriggerSimTimer->isActive() )
        {
            qtTriggerSimTimer->stop();
        }
    }
}

void TimerThread::TriggerReceived()
{
    *iTriggerCounter = *iTriggerCounter + 1;
    if( !bStarted )
    {
        qTimer->start();
        bStarted = true;
    }
    updatePresentation();
    if( qtTriggerSimTimer->isActive() )
    {
        emit SimulatedTrigger();
    }
}

void TimerThread::updatePresentation()
{
    switch( *iTriggerCounter )
    {

```

```

        case 1: case 16: case 31: case 46: case 61: case 76: case 91: case 106: case 121:
case 136: case 151:
            emit StartBaseline();
            bBaseline = true;
            break;
        case 11: case 26: case 41: case 56: case 71: case 86: case 101: case 116: case
131: case 146:
            emit StartCondition();
            bBaseline = false;
            break;
        case 161:
            if( qtTriggerSimTimer->isActive() )
                qtTriggerSimTimer->stop();
            break;
    }
}

void TimerThread::LogImgReceived()
{
    qlImgReceived.append( qTimer->elapsed() );
}

void TimerThread::LogImgProcessed()
{
    qlImgProcessed.append( qTimer->elapsed() );
}

void TimerThread::LogBaseline()
{
    qlBase.append( qTimer->elapsed() );
}

void TimerThread::LogCondition()
{
    qlCond.append( qTimer->elapsed() );
}

QString TimerThread::WriteLogFile()
{
    QString qsFilename = qsPath + "/" + QDateTime::currentDateTime().toString("yyyyMMddhhmm")
+ "_" + qsProject + ".txt";
    QFile qfOut(qsFilename);
    qfOut.open(QIODevice::WriteOnly);
    if( qfOut.isOpen() )
    {
        QTextStream qtStream(&qfOut);

        qtStream << "ImgReceived: " << "\t";
        for(int i=0; i<qlImgReceived.size(); i++)
        {
            qtStream << qlImgReceived[i] << "\t";
        }
        qtStream << endl;

        qtStream << "ImgProcessed: ";
        for(int i=0; i<qlImgProcessed.size(); i++)
        {
            qtStream << qlImgProcessed[i] << "\t";
        }
        qtStream << endl;

        qtStream << "Baseline: " << "\t\t";
        for(int i=0; i<qlBase.size(); i++)
        {
            qtStream << qlBase[i] << "\t";
        }
        qtStream << endl;

        qtStream << "Condition: " << "\t";
        for(int i=0; i<qlCond.size(); i++)
        {
            qtStream << qlCond[i] << "\t";
        }
        qtStream << endl;

        qfOut.close();
    }
}

```

```

        return qsFilename;
    }

bool TimerThread::BaselinePeriod()
{
    return bBaseline;
}

bool TimerThread::isStarted()
{
    return bStarted;
}

```

RTLogTable.h

```

#ifndef RTLOGTABLE_H
#define RTLOGTABLE_H

#include <QtGui>

class RTLogTable : public QMainWindow {
    Q_OBJECT

public:
    RTLogTable(QElapsedTimer &qetTimer, int iTR, uint &uiTriggerCounter);
    QTableWidgetItem *tableWidget;

public slots:
    void TriggerReceivedLog();
    void ImageReceivedLog();
    void ImageProcessedLog();
    void finalize();

private:
    uint                *iTriggerCounter;
    uint                uiImgCounter;
    uint                uiProcCounter;
    int                 iTR;
    QElapsedTimer       *qTimer;
    QTimer              *qtTriggerEmulationTimer;
    QStringList         verticHeader;
    QList<int>          qListTransferTime;
    QList<int>          qListProcessingTime;
};

#endif

```

RTLogTable.cpp

```

#include "RTLogTable.h"
#include <QApplication>

RTLogTable::RTLogTable(QElapsedTimer &qetTimer, int TR, uint &uiTriggerCounter)
{
    setWindowTitle("real-time LogWindow");
    setFixedSize(348, 730);

    tableWidget = new QTableWidgetItem(0, 3, this);
    setCentralWidget(tableWidget);

    QStringList horizontHeader = (QStringList() << "Trigger" << "TransferTime" << "ProcessingTime");
    tableWidget->setHorizontalHeaderLabels ( horizontHeader );

    iTriggerCounter      = &uiTriggerCounter;
    uiImgCounter         = 0;
    uiProcCounter        = 0;

    qtTriggerEmulationTimer= new QTimer(this);
    connect(qtTriggerEmulationTimer, SIGNAL(timeout()), this, SLOT( TriggerReceivedLog() ));
}

```

```

        iTR = TR;
        qTimer = &qetTimer;
    }

void RTLogTable::TriggerReceivedLog()
{
    tableWidget->setRowCount( *iTriggerCounter );

    verticHeader.append(tr("%1").arg(*iTriggerCounter, 3, 10, QChar('0')));
    tableWidget->setVerticalHeaderLabels (verticHeader);

    QTableWidgetItem *newItem = new QTableWidgetItem(tr("%1").arg( qTimer->elapsed() ));
    newItem->setFlags(Qt::ItemIsSelectable);
    tableWidget->setItem( *iTriggerCounter-1, 0, newItem );
    tableWidget->scrollToBottom();
}

void RTLogTable::ImageReceivedLog()
{
    uiImgCounter++;

    if( uiImgCounter <= *iTriggerCounter )
    {
        QListTransferTime << qTimer->elapsed() - tableWidget->item(uiImgCounter-1, 0)-
        >text().toUInt() - iTR;
        QTableWidgetItem *newItem = new QTableWidgetItem(tr("%1").arg( QListTransfer-
        Time.last() ));
        newItem->setFlags(Qt::ItemIsSelectable);
        tableWidget->setItem( uiImgCounter-1, 1, newItem );
    }
}

void RTLogTable::ImageProcessedLog()
{
    uiProcCounter++;

    if( uiProcCounter <= *iTriggerCounter )
    {
        QListProcessingTime << qTimer->elapsed() - tableWidget->item(uiProcCounter-1, 1)-
        >text().toUInt() - tableWidget->item(uiProcCounter-1, 0)->text().toUInt() - iTR;
        QTableWidgetItem *newItem = new QTableWidgetItem(tr("%1").arg( QListProces-
        singTime.last() ));
        newItem->setFlags(Qt::ItemIsSelectable);
        tableWidget->setItem( uiProcCounter-1, 2, newItem );
    }
}

void RTLogTable::finalize()
{
    tableWidget->setRowCount( uiImgCounter+4 );

    verticHeader.clear();
    for(int i=1; i<=uiImgCounter; i++)
        verticHeader.append(tr("%1").arg(i, 3, 10, QChar('0')));
    verticHeader << " " << " " << " " << " " << " " << " ";
    tableWidget->setVerticalHeaderLabels (verticHeader);

    QTableWidgetItem *Item01 = new QTableWidgetItem(tr("MEAN: "));
    Item01->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
    Item01->setTextAlignment(Qt::AlignVCenter | Qt::AlignRight);
    tableWidget->setItem( uiImgCounter, 0, Item01 );

    QTableWidgetItem *Item02 = new QTableWidgetItem(tr("SD: "));
    Item02->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
    Item02->setTextAlignment(Qt::AlignVCenter | Qt::AlignRight);
    tableWidget->setItem( uiImgCounter+1, 0, Item02 );

    QTableWidgetItem *Item03 = new QTableWidgetItem(tr("min: "));
    Item03->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
    Item03->setTextAlignment(Qt::AlignVCenter | Qt::AlignRight);
    tableWidget->setItem( uiImgCounter+2, 0, Item03 );

    QTableWidgetItem *Item04 = new QTableWidgetItem(tr("max: "));
    Item04->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
    Item04->setTextAlignment(Qt::AlignVCenter | Qt::AlignRight);
    tableWidget->setItem( uiImgCounter+3, 0, Item04 );

    QListTransferTime.removeFirst();
}

```

```

qSort(qListTransferTime.begin(), qListTransferTime.end());

float fMean1 = 0;
for (int i=0; i<qListTransferTime.size(); i++)
{
    fMean1 += qListTransferTime[i];
}
fMean1 /= qListTransferTime.size();

float fVarianz1 = 0;
for (int i=0; i<qListTransferTime.size(); i++)
{
    fVarianz1 += ((qListTransferTime[i]-fMean1)*(qListTransferTime[i]-fMean1));
}
fVarianz1 /= qListTransferTime.size();

QTableWidgetItem *Item11 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( fMean1, 0, 'f', 2 ));
Item11->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter, 1, Item11 );
QTableWidgetItem *Item12 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( qSqrt(fVarianz1), 0, 'f',
2 ));
Item12->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter+1, 1, Item12 );
QTableWidgetItem *Item13 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( qListTransferTime[0] ));
Item13->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter+2, 1, Item13 );
QTableWidgetItem *Item14 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( qListTransferTime[uiIm-
gCounter-2] ));
Item14->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter+3, 1, Item14 );

qListProcessingTime.removeFirst();
qSort(qListProcessingTime.begin(), qListProcessingTime.end());
float fMean2 = 0;
for (int i=0; i<qListProcessingTime.size(); i++)
{
    fMean2 += qListProcessingTime[i];
}
fMean2 /= qListProcessingTime.size();

float fVarianz2 = 0;
for (int i=0; i<qListProcessingTime.size(); i++)
{
    fVarianz2 += ((qListProcessingTime[i]-fMean2)*(qListProcessingTime[i]-fMean2));
}
fVarianz2 /= qListProcessingTime.size();

QTableWidgetItem *Item21 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( fMean2, 0, 'f', 2 ));
Item21->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter, 2, Item21 );
QTableWidgetItem *Item22 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( qSqrt(fVarianz2), 0, 'f',
2 ));
Item22->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter+1, 2, Item22 );
QTableWidgetItem *Item23 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( qListProcessingTime[0] ));
Item23->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter+2, 2, Item23 );
QTableWidgetItem *Item24 = new QTableWidgetItem(tr("%1ms").arg( qListProcessingTime[uiIm-
gCounter-2] ));
Item24->setBackground(QBrush(Qt::lightGray));
tableWidget->setItem( uiImgCounter+3, 2, Item24 );

tableWidget->scrollToBottom();
}

```

FeedbackPresenter.h

```

#ifndef FEEDBACKPRESENTER_H
#define FEEDBACKPRESENTER_H

#include <QtGui>

class FeedbackPresenter : public QWidget
{
    Q_OBJECT

```

```

public:
    FeedbackPresenter(QElapsedTimer &qetTimer);
    ~FeedbackPresenter();
    void updateTextLabel(QString qsText);

private:
    void mouseDoubleClickEvent(QMouseEvent *e);

    QLabel      *myPixLabel, *myTextLabel;
    QElapsedTimer *qTimer;

signals:
    void LogBaseline();
    void LogCondition();

private slots:
    void StartBaseline();
    void StartCondition();
    void StopPresentation();

};
#endif

```

FeedbackPresenter.cpp

```

#include "FeedbackPresenter.h"

FeedbackPresenter::FeedbackPresenter(QElapsedTimer &qetTimer)
{
    setWindowTitle(tr("FeedbackPresenter"));
    setWindowFlags( windowFlags() ^ Qt::WindowStaysOnTopHint );
    setFixedSize( QSize(1024,768) );
    setStyleSheet("color: white; background-color: black");

    myPixLabel = new QLabel;
    myPixLabel->setAlignment( Qt::AlignCenter );
    myPixLabel->setFont( QFont("Helvetica [Cronyx]", 70) );

    myTextLabel = new QLabel;
    myTextLabel->setAlignment( Qt::AlignBottom|Qt::AlignRight );

    QVBoxLayout *myLayout = new QVBoxLayout();
    myLayout->addStretch();
    myLayout->addWidget( myPixLabel );
    myLayout->addStretch();
    setLayout( myLayout );

    qTimer = &qetTimer;
}

FeedbackPresenter::~FeedbackPresenter()
{}

void FeedbackPresenter::updateTextLabel(QString qsText)
{
    myTextLabel->setText( qsText );
}

void FeedbackPresenter::StartBaseline()
{
    myPixLabel->setText( "<font color='gray'+</font>" );
    emit LogBaseline();
}

void FeedbackPresenter::StartCondition()
{
    myPixLabel->setText( "<font color='white'+</font>" );
    emit LogCondition();
}

```

```
void FeedbackPresenter::StopPresentation()
{
    myPixLabel->clear();
}

void FeedbackPresenter::mouseDoubleClickEvent(QMouseEvent *e)
{
    if( isFullScreen() )
        setWindowState( Qt::WindowMaximized );
    else
        setWindowState( Qt::WindowFullScreen );
}
```