

Universitätsklinikum Tübingen

Sektion Neuropsychologie

**Behandlung von Neglect nach Schlaganfall mit der neuen  
Augmented-Reality-App „Negami“ für aktives  
Explorationstraining**

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

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

**vorgelegt von**

**Stammler, Britta**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Leuthold

Tag der Disputation: 06.11.23

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1. Hintergrund .....	1
1.2 Theoretische Modelle .....	2
1.2.1 Aufmerksamkeitstheorie .....	2
1.2.2 Repräsentationshypothese .....	3
1.2.3 Transformationstheorie .....	4
1.3 Anatomie der Neglectsymptomatik.....	5
1.4 Diagnostik.....	6
1.4.1 Verhaltensbeobachtung .....	7
1.4.2 Bedside-Verfahren .....	7
1.4.3 Differentialdiagnostik .....	13
1.5 Therapie .....	14
1.5.1 Langsame Folgebewegung zur kontralateralen Seite .....	15
1.5.2 Nackenmuskelvibration.....	17
1.5.3 Nicht-invasive transkranielle Hirnstimulation .....	18
1.5.4 Aktives Explorieren und Orientieren zur kontralateralen Seite .....	19
1.6 Ziele der Studie .....	23
2. Methodik .....	25
2.1 Teilnehmer .....	25
2.2 Die Negami-App .....	28
2.2.1 Überblick.....	28
2.2.2 Technischer Hintergrund .....	28
2.2.3 Design.....	32
2.2.4 Aufgaben der Negami-App .....	34
2.3 Prozedur.....	40
2.3.1 Training und Intervention .....	40
2.3.2 Subjektive Bewertung der Negami-App.....	41
2.3.3 Diagnostische Untersuchungen .....	42
3. Ergebnisse .....	43
3.1 Subjektive Erfahrungen zur Negami-App .....	43
3.1.1 Gesunde Teilnehmer .....	43
3.1.2 Patienten der Negami-Therapiegruppe .....	46

3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeitsuntersuchung der Negami-App .....	47
3.2.1 Deskriptive Ergebnisse der Therapie mit Negami .....	47
3.2.2 Kontrolle auf Spontanerholung .....	50
3.2.3 Therapieeffekte .....	53
3.2.4 Follow-up Untersuchungen .....	58
3.3 Weiterentwicklung der Negami-App .....	59
3.3.1 Technische Weiterentwicklung .....	59
3.3.2 Klinische Vorbereitung .....	63
4. Diskussion.....	66
4.1 Wichtigste Ergebnisse .....	66
4.2 Kombiniertes Explorationstraining und Bottom-Up Methoden.....	68
4.3 Gamification und die Negami-App.....	70
4.4 AR- vs. VR-Erweiterungen des aktiven Explorationstrainings.....	71
4.5 AR-basierte Rehabilitations-Apps .....	74
4.6 Rechtliche Grundlage.....	75
4.6.1 CE-Kennzeichnung .....	76
4.6.2 Negami als DiGA Gesundheits-App .....	76
4.7 Entwicklungspotential der Negami-App .....	79
4.7.1 Negami als Methode der Telerehabilitation .....	79
4.7.2 KI basierte Therapieoptimierung.....	80
4.8 Barrieren der Therapieforschung zu unilateralem Neglect.....	81
4.9 Limitationen .....	82
4.10 Schlussfolgerungen.....	83
5. Zusammenfassung .....	84
6. Literaturverzeichnis.....	86
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	98
8. Veröffentlichungen .....	99



## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1.** Das perisylvische Netzwerk. Der ventrolaterale Präfrontalkortex (VPC) ist mit dem unteren parietalen Kortex (IPC) über die weißen Faserbündel Fasciculus longitudinalis superior und Fasciculus occipitofrontalis superior (SLF, SOF) verbunden. Der VPC ist weiter mit dem oberen/ mittleren Temporalkortex (S/MTC) über die Faserbündel Fasciculus arcuatus sowie die Capsula extrema bzw. den Fasciculus longitudinalis inferior (AF, EmC/IOF) verknüpft. Der S/MTC wiederum ist mit IPC verbunden über parietale Anteile des Fasciculus longitudinalis medialis (MdLF) sowie die EmC/IOF (Karnath & Rorden, 2012). 6

**Abbildung 2.** Bells-Cancellation-Test (links) und Letter-Cancellation-Test (rechts). Unterhalb sind jeweils die entsprechenden pathologischen Testergebnisse eines Patienten dargestellt. Die vom Patienten korrekt markierten Zielreize sind in grün hervorgehoben und die Auslassungen in rot. Der Patient erreichte im Bells-Cancellation-Test ein CoC Wert von 0.26; im Letter-Cancellation-Test einen CoC Wert von 0.55..... 9

**Abbildung 3.** Kopieraufgabe. Dargestellt ist die Papiervorlage der Kopieraufgabe einer komplexen Szene, bestehend aus Zaun, Auto, Haus, Baum (oben) und das pathologische Ergebnis eines Patienten (unten). Der ausgelassene Zaun in der Kopie des Patienten (unten) ist ein Hinweis auf einen egozentrischen Neglect. Fehlende Details beim Auto (Fenster und Schornstein auf der linken Seite) und beim Haus (Fenster auf der linken Seite) sprechen für ein zusätzliches allozentrisches Defizit. Der Patient erhielt für die Aufgabe einen pathologischen Score von vier Punkten (zwei Punkte für das vollständig ausgelassene Objekt und 2x1 Punkt für ausgelassene Details..... 10

**Abbildung 4.** Linienbisektionsaufgabe. Darstellung der horizontalen Positionen der vier in der Linienhalbierungsaufgabe nach McIntosh verwendeten Linien (McIntosh et al., 2005). Die x-Achse stellt die Distanz (in cm) von der horizontalen Mitte dar. Zur vereinfachten Darstellung werden die vier Linien hier in derselben Abbildung gezeigt; bei der tatsächlichen Testdurchführung werden sie jeweils einzeln präsentiert..... 12

**Abbildung 5.** Einfache overlay plots. Overlaps von normalisierten, akuten Läsionen werden für alle Patienten (N = 20) sowie für Patienten der Negami-Therapiegruppe (N = 10) und der Standard-Neglect-Therapiegruppe (N = 10) auf dem ch2-Template im MNI-Raum über MRlcron dargestellt. Die axialen Schnitte beziehen sich auf die z-Koordinaten -31, -10, 0, 12, 21 und 40 mm. Die Farbe der Voxel steht für die Anzahl der Patienten mit Schäden an diesem Voxel (Nmin = 1; Nmax = 14 bzw. Nmax = 7). ..... 27

**Abbildung 6.** Architektur einer mit Xamarin entwickelten Anwendung (Microsoft, 2023b). AOT: ahead of time; API: application programming interface..... 30

**Abbildung 7.** Rechtsseitige Platzierung der Bedienknöpfe der Negami-App. Die beiden großen Bedienknöpfe erleichtern die Nutzung der App für Patienten mit Neglect..... 33

**Abbildung 8.** Anbringung der Handschlaufe beim Patienten zur Gewichterleichterung des Tablets beim Ausführen der Negami-Aufgaben. 1. Der

Therapeut fixiert die Handschleife an der Handfläche des Patienten mit der Klettseite auf der Handinnenfläche. 2. Das Tablet wird mit der Klettseite auf der Rückseite des Tablets mit leichtem Druck auf die Handinnenfläche des Patienten gelegt. 3. Nach kurzem Testen eines sicheren Haltens kann der Patient mit den Negami-Aufgaben beginnen. .... 34

**Abbildung 9.** Patient bei der Ausführung der Aufgaben der Negami-App. Ein virtuelles Element (Origami-Vogel) wurde dem realen Raum, sichtbar über die Kamera des Tablets, hinzugefügt. .... 35

**Abbildung 10.** Aufgabe A: „Vogel folgen“. Der Patient hat die Aufgabe, dem fliegenden Origami-Vogel zu folgen und den Vogel innerhalb des orange/blauen Kreises zu halten (A). Wenn die Aufgabe erfolgreich gelöst wird, färbt sich der Kreis grün (B). .... 36

**Abbildung 11.** Vorlagenauswahl im Menü der Negami-App. .... 37

**Abbildung 12.** Aufgabe B: „Vogel finden“. Der Patient muss den virtuellen Vogel suchen, der vom Therapeuten im umliegenden Raum versteckt wurde (in diesem Bild in der Ecke, am Fuß der Treppe) und ihn in den orange/blauen Kreis überführen (A). Wenn die Aufgabe erfolgreich gelöst wird, färbt sich der Kreis grün (B). .... 39

**Abbildung 13.** Versuchsaufbau der Wirksamkeitsuntersuchung. Fünf diagnostische Untersuchungen (E1 bis E5) wurden wöchentlich sowohl in der Negami-Therapiegruppe als auch in der Standard-Neglect-Therapiegruppe durchgeführt. Zusätzlich wurde die Negami-Gruppe in einem Zeitabstand von ein bis zwei Monaten nach Abschluss des Trainings untersucht. .... 43

**Abbildung 14.** Bewertung des Trainings der Negami-App durch gesunde, ältere Teilnehmer auf den Dimensionen: Motivation, Frustration, Herausforderung und Unterhaltung. Dabei steht 1 für „Ich stimme überhaupt nicht zu“ und 7 für „Ich stimme voll zu“. Zehn gesunde Probanden nahmen an dieser Umfrage teil. ... 46

**Abbildung 15.** Bewertung des Trainings der Negami-App durch Schlaganfallpatienten mit Neglect in den Bereichen: Zufriedenheit, Motivation und Spaß. Dabei steht 1 für die beste und 6 die niedrigste zu erreichende Punktzahl. Zehn Patienten nahmen an der Umfrage teil. .... 47

**Abbildung 16.** Absolute Anzahl der Trainingstage der Negami-App, die auf den drei Schwierigkeitsstufen „leicht, mittel, schwer“ der Aufgaben A und B absolviert wurden. Jeder der zehn Patienten erhielt zehn Trainingseinheiten, wodurch die maximale Anzahl an Trainingstagen in der Summe 100 beträgt. .... 49

**Abbildung 17.** Ergebnisse in dem Letter-Cancellation-Test, dem Bells-Cancellation-Test, der Kopieraufgabe, der Linienbisektions-Aufgabe und dem Explorationstest für die diagnostischen Untersuchungszeitpunkte E1 bis E6. Dargestellt sind die Ergebnisse für die Negami-Therapiegruppe (rot) und für die Standard-Neglect-Therapiegruppe (blau). .... 52

**Abbildung 18.** Explorationstest zum Zeitpunkt E1. Dargestellt ist die mittlere Verweildauer jedes Patienten in Sekunden (s) für den entsprechenden Blickwinkelgrad. Oben dargestellt sind die Ergebnisse der Negami-Therapiegruppe; unten die Ergebnisse der Standard-Neglect-Therapiegruppe. In

jeder Gruppe sind die einzelnen Patienten durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet.....	55
<b>Abbildung 19.</b> Explorationstest zum Zeitpunkt E4. Dargestellt ist die mittlere Verweildauer jedes Patienten in Sekunden (s) für den entsprechenden Blickwinkelgrad. Oben dargestellt sind die Ergebnisse der Negami-Therapiegruppe; unten die Ergebnisse der Standard-Neglect-Therapiegruppe. In jeder Gruppe sind die einzelnen Patienten durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet.....	56
<b>Abbildung 20.</b> Vorlagenerstellung Negami-App. Einstellungsmöglichkeiten für Aufgabe A (oben) und Aufgabe B (unten). Die Vorlagen können sowohl nur für den ausgewählten Patienten gespeichert werden, als auch als eine globale Vorlage, die auf allen Patientenprofilen sichtbar ist. ....	60
<b>Abbildung 21.</b> Graphische Auswertung der Aufgabe A. Dargestellt ist die Vogelflugbahn und damit gleichzeitig der optimale Pfad des Patienten zum Folgen des Vogels (schwarz) und die Leistung des Patienten dem Vogel zu folgen (blau). Der Vogel startet beim Blickwinkelgrad 0 ausgehend vom Patienten und beendet seinen Weg hier bei 85°. Am unteren Rand des Tablets sind für den Therapeuten alle eingestellten Parameter (Name der Vorlage, Geschwindigkeit, Vogelgröße, Länge des Weges, Amplitude der Bewegung, Flugrichtung) für diesen Übungsdurchgang sichtbar. ....	61
<b>Abbildung 22.</b> Ausschnitt aus dem Negami-Erklärvideo für Patienten und Therapeuten. Die Therapeuten werden in diesem Ausschnitt hinsichtlich einer korrekten Körper- und Handposition des Patienten zur Anwendung der Negami-App instruiert.....	64
<b>Abbildung 23.</b> Symbole bei Problemen der Kalibrierung der Tablet-Kamera durch das AR-System (ARKit). Das erste Symbol (links) fordert den Anwender auf: „Zum Starten das iPad (zu) bewegen“. Wenn das AR-System weiterhin keine Referenzpunkte lokalisieren kann, erscheint das zweite Symbol (rechts) mit der Aufforderung das „iPad weiterhin zu bewegen“.....	65
<b>Abbildung 24.</b> Prüfverfahren beim BfArM für die Aufnahme einer Gesundheits-App in das DiGA-Verzeichnis zur Versorgung gesetzlich Krankenkversicherter durch digitale Gesundheitsanwendungen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2022). ....	78

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1.** Demografische und klinische Daten aller 30 Studienteilnehmer (davon 20 Patienten mit einer rechten Hirnläsion nach Schlaganfall und 10 gesunde Teilnehmer)..... 26

**Tabelle 2.** Schwierigkeitsstufen der Aufgabe A. Winkelgrade sind die Raumkoordinaten des Teilnehmers, ausgehend von seiner geradeaus gerichteten Augen-/Kopf-/Körperausrichtung, die auf „0°“ gesetzt ist. Negative Werte geben Positionen links vom Teilnehmer an, positive Werte Positionen rechts vom Teilnehmer ..... 37

**Tabelle 3.** Schwierigkeitsstufen der Aufgabe B. Bei den Winkelgraden handelt es sich um die Raumkoordinaten des Teilnehmers, ausgehend von seiner geradeaus gerichteten Augen-/Kopf-/Körperausrichtung, die auf „0°“ gesetzt ist. Negative Werte geben Positionen links vom Teilnehmer an, positive Werte Positionen rechts vom Teilnehmer..... 39

**Tabelle 4.** Zwischen-Gruppen-Vergleiche für jeden diagnostischen Untersuchungszeitpunkt für alle fünf Neglect-Tests. .... 58

## **Abkürzungsverzeichnis**

API: Application Programming Interface

AR: Augmented Reality

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BMfG: Bundesministerium für Gesundheit

BMWK: Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz

CoC: Center of Cancellation

DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung

EWB: Endpoint Weightings Bias

EWS: Endpoint Weightings Sum

HDM: Head Mounted Display

PGTQ: Perception of Game Questionnaire

PSD: Post-Stroke-Depression

SGB V: Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch

SSQ: Simulator Sickness Questionnaire

SUS: System Usability Scale

tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)

TBS: Theta-Burst Stimulation

TMS: Transkranielle Magnetstimulation

VR: Virtual Reality

## 1. Hintergrund

Neglect ist ein neurologisches Störungsbild als Folge einer Hirnläsion der meist rechten, nicht sprachdominanten Hemisphäre des Menschen. In weit über 90% der Fälle liegt einem Neglect eine Schädigung der rechten Hemisphäre durch einen Schlaganfall zugrunde (Becker & Karnath, 2007; Buxbaum et al., 2004). Die Betroffenen verhalten sich so, als ob die kontraläsionale Seite ihres Außenraumes trotz intaktem Gesichtsfeld nicht mehr existiert. Bei der Suche nach Objekten verlagert sich die visuelle und taktile Exploration des Patienten auf die rechte Seite (bei rechtshemisphärischer Läsion). Dementsprechend werden Objekte oder Personen, die sich auf der linken Seite befinden, ignoriert und nicht gefunden. Bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Essen kann es passieren, dass die Patienten nur die ipsiläsionale Seite des Tellers aufessen; sie bleiben mit ihrer kontraläsionalen Schulter am Türrahmen hängen oder rasieren, waschen und schminken sich nur auf der ipsiläsionalen Gesichtshälfte. In der akuten Phase weichen Kopf- und Blickrichtung anhaltend ipsiläsional ab, auch dann, wenn der Betroffene frontal angesprochen wird (Becker & Karnath, 2010; Coelho-Marques et al., 2022; Fruhmann Berger et al., 2006). Überwiegend sind sich die Patienten ihrer Störung nicht bewusst (Grattan et al., 2018). Es besteht breiter Konsens über die Heterogenität der Neglectsymptome. Neglect kann sowohl das visuelle-, das auditorische, das sensorische und das motorische System betreffen. Auf visueller Ebene kann die Vernachlässigung nicht nur die kontralateralen Anteile des umgebenden Raums betreffen (egozentrischer Neglect), sondern auch kontraläsionale Anteile einzelner Objekte (allozentrischer Neglect) (Rorden et al., 2012). Die Mehrheit der klinischen Fälle von Neglect machen rechtshemisphärische Schlaganfallpatienten mit egozentrischem, visuellem, linksseitigem Neglect (linksseitiger Vernachlässigung) aus (Esposito et al., 2021). Zur Behandlung der beschriebenen Symptomatik werden häufig Such- und Bildbeschreibungsaufgaben oder Lese- und Kopieraufgaben eingesetzt, die dazu anregen, dass sich die Patienten aktiv auf ihre vernachlässigte Seite orientieren. Der Einsatz von virtual Reality (VR) als Erweiterung des aktiven Explorationstrainings steht im Zusammenhang, Spaß an

der Behandlung zu fördern, die Behandlungsmotivation des Patienten zu stärken und einen positiven Einfluss bezüglich einer Verbesserung der Neglectsymptomatik zu haben, obgleich deren Einsatz mit Nebenwirkungen verbunden sein kann (Pedroli et al., 2015). Diese VR spezifischen Nebenwirkungen treten bei Augmented Reality (AR), bei der ein virtuelles Element in die Realität augmentiert (hinzugefügt) wird, in der Regel nicht auf. Die Validierung verschiedener VR-Apps als aktives Explorationstraining zur Therapie von Neglect erfolgte bereits in Form von Feasability-Studien und in Einzelfällen in Form von Wirksamkeitsuntersuchungen. Trotz diverser Vorteile von AR- gegenüber VR-Anwendungen gibt es bislang keine Studie, die die Wirksamkeit einer AR-App zur Behandlung von Neglect untersucht. Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit war deshalb eine umfassende Validierung, Fehleranalyse und konkrete Vorbereitung für den klinischen Einsatz der neuen AR-App „Negami“ als aktives Explorationstraining zur Therapie von Neglect. Weiterführend sollte das Entwicklungspotential von *Negami* identifiziert werden. Diese Forschungsarbeit soll damit zu einer Erweiterung und Verbesserung des Behandlungsspektrums bei unilateralem Neglect nach einem Schlaganfall beitragen.

## **1.2 Theoretische Modelle**

Zur Erklärung der Symptomatik des Störungsbildes Neglect wurden verschiedene Modelle vorgeschlagen, welche im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

### *1.2.1 Aufmerksamkeitstheorie*

Aufmerksamkeitstheorien gehen davon aus, dass Neglect durch eine rechtsseitige Aufmerksamkeitsverzerrung zu erklären ist. Beruhend auf der Theorie hemisphärischer Rivalität nahm Kinsbourne (1970) ein Übergewicht der automatischen Orientierung nach ipsiläsional an. Das Modell basiert auf der Annahme zweier sich wechselseitig, inhibierender Prozessoren. Der Prozessor der rechten Hemisphäre orientiert die Aufmerksamkeit zur linken Seite, der Prozessor der linken orientiert die Aufmerksamkeit zur rechten Seite. Die Darbietung eines Reizes in der Peripherie einer Gesichtsfeldhälfte führt zur

stärkeren Aktivierung einer Hemisphäre, wodurch die Aufmerksamkeit zur stärker aktivierten Hemisphäre, nach kontraläsional verschoben wird. Die Schädigung einer Hemisphäre bei Neglect als Folge eines Schlaganfalls, stört nach diesem Modell das interhemisphärische Gleichgewicht durch eine Schwächung des entsprechenden Prozessors und der daraus folgenden asymmetrischen Verteilung der Aufmerksamkeit nach ipsiläsional. Es kommt dabei zu einer „hypoattention“ der kontralateralen Seite und zu einer „hyperattention“ der ipsiläsionalen Seite (Kinsbourne, 1970). Heilman und Kollegen (2000) ergänzen diese Theorie um den Zusatz, dass die rechte Hemisphäre die räumliche Aufmerksamkeit auf beide Raumhälften ausrichtet, während die linke Hemisphäre ausschließlich die Aufmerksamkeitsausrichtung der rechten Raumhälfte repräsentiert. Dementsprechend haben Läsionen der rechten Hemisphäre schwerwiegendere Auswirkungen; beziehungsweise können die Ausfälle nach linksseitigen Schädigungen besser kompensiert werden (Heilman et al., 2000). Posner et al. (1987) gehen im Gegensatz zur Theorie Kinsbournes (1970) von einer Störung der Verlagerung nach kontraläsional aus. Diese Theorie beruht auf deren Beobachtung, dass Patienten mit parietalen Läsionen bei einer visuellen Reaktionszeitaufgabe immer dann beeinträchtigt waren, wenn sie ihre Aufmerksamkeit von einem Reiz lösen und zu einem anderen Reiz verlagern mussten. Als Ursache sahen die Autoren eine Störung der Lösung der Aufmerksamkeit vom gegenwärtigen Fokus. Mittlerweile sprechen jedoch verschiedene experimentelle Beobachtungen gegen ein solches Defizit bei Neglectpatienten (de Haan & Karnath, 2012; Niemeier & Karnath, 2000).

### *1.2.2 Repräsentationshypothese*

Bisiach und Kollegen (1978, 1981) fanden in einem Experiment heraus, dass sich das Symptom des Neglects nicht nur auf den Ebenen Perzeption und Handlung äußert, sondern auch die mentalen Vorstellungen des Raumes und das topografische Gedächtnis betrifft. Sie stellten dann die Überlegung auf, dass Neglect durch das Fehlen innerer, mentaler Repräsentationen hervorgerufen wird (Bisiach et al., 1981; Bisiach & Luzzatti, 1978). Statt dem vollständigen



Fehlen der mentalen Raumrepräsentation wie von Bisiach und Kollegen postuliert, gehen andere Modelle von einer verzerrten Repräsentation des Raumes entlang der horizontalen Achse aus. Halligan und Marshall (1991) gehen von einer Kompression der Raumrepräsentation nach ipsiläsional aus, wohingegen andere eine logarithmische Transformation der Raumrepräsentationen mit zunehmender Stauchung der Repräsentationen nach ipsiläsional vermuten (Bisiach et al., 1996; Milner, 1987). Als Beleg für die verzerrte Raumwahrnehmung wurde die Beobachtung gewertet, dass Patienten mit Neglect Objekte, die sich im kontraläsionalen Raum befinden, kleiner bewerten, als Objekte, die ipsiläsional präsentiert werden. Diese verzerrte Wahrnehmung der Objektgröße konnte jedoch nicht spezifisch mit dem Störungsbild Neglect in Verbindung gebracht werden (Ferber & Karnath, 2001b).

### *1.2.3 Transformationstheorie*

Als die mittlerweile wahrscheinlichste Theorie zur Entstehung von Neglect gilt die Transformationstheorie. Sie besagt, dass Neglect Ausdruck einer basalen Störung der Raumwahrnehmung ist. Bei Patienten mit Neglect ist laut diesem Modell die neuronale Transformation der afferenten Information zur Implementierung der Raumrepräsentation beeinträchtigt. Karnath (1994, 1997) postuliert, dass die Repräsentation des Raumes durch die Hirnschädigung die erdvertikale Körperachse des Patienten zur ipsiläsionalen Seite rotiert. Der Körper des Patienten wird dadurch in Bezug zur Umgebung neuadjustiert. Dadurch kann die typische, entlang der Horizontalen zur ipsiläsionalen Seite verlagerten, Explorations- und Suchbewegung der Patienten erklärt werden (Karnath, 1994, 1997). Andere Autoren gehen davon aus, dass pathologische Gradienten der Salienz (Auffälligkeiten) räumlicher Positionen ausschlaggebend für das asymmetrische Verhalten von Neglectpatienten ist. Die pathologischen Gradienten der Salienz werden in diesem Modell durch parietale Neurone hervorgerufen, die die Position im Raum kodieren (Pouget & Driver, 2000). Dieses Modell beruht auf dem Befund, dass beim Menschen die Neurone des Parietallappens auf beiden Seiten überwiegend den jeweils kontralateral gelegenen Raum repräsentieren. Daraus erschließt sich, dass eine einseitige

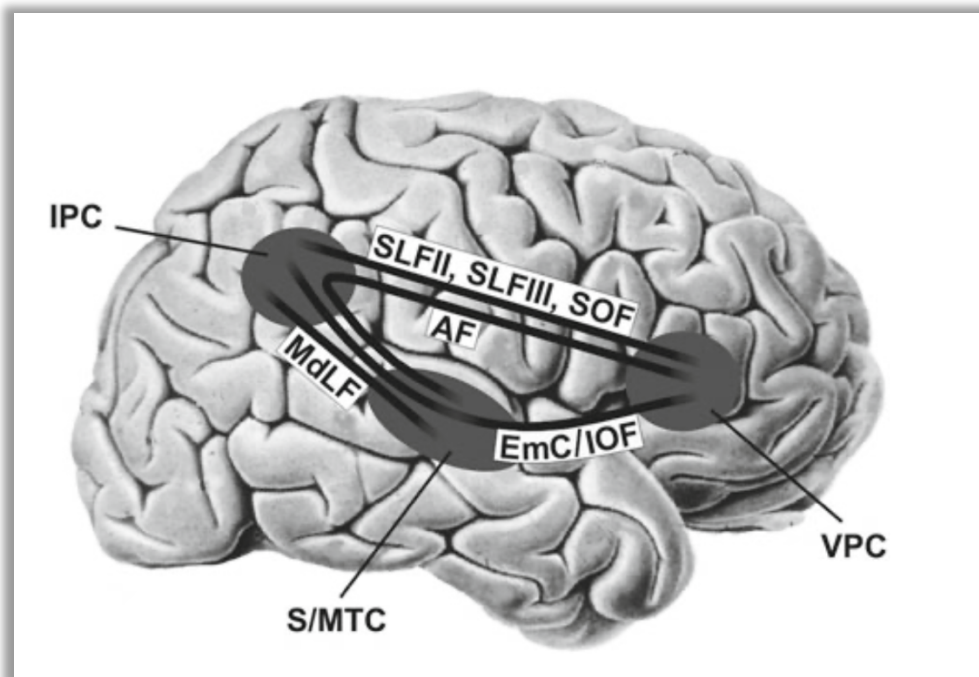
Hirnläsion zu einem pathologischen Gradienten der jeweils kontraläsionalen Seiten führen würde und damit zur Vernachlässigung dieser. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass nach linksseitiger Läsion ein rechtsseitiger Neglect nur selten beobachtet wird (Corbetta et al., 2005).

Es wird vermutet, dass neuronale Raumpräsentationen über eine Korrektur der multimodalen Koordinateninformation durch die visuelle, vestibuläre und propriozeptive Stimulation die Neglectsymptomatik positiv beeinflussen (Karnath & Dieterich, 2006). Beobachtungen experimenteller Studien unterstützen dieses Modell, in dem nach elektrischer- (Rorsman et al., 1999; Volkening et al., 2018; Wilkinson et al., 2014) oder im Einzelfall nach magnetischer Stimulation des Vestibularorgans (Karnath et al., 2022), optokinetischer Stimulation (Pizzamiglio et al., 1992) und propriozeptiver Stimulation durch einen Nackenmuskelvibrator (Johannsen et al., 2003; Kamada et al., 2011; Schindler et al., 2002), Verbesserungen der Neglectsymptomatik nachgewiesen werden konnten.

### **1.3 Anatomie der Neglectsymptomatik**

Ungefähr 30% aller Schlaganfallpatienten entwickeln das Störungsbild Neglect (Esposito et al., 2021). Die häufigste Ursache sind Schlaganfälle im Bereich der rechten A. cerebri media (Karnath & Rorden, 2012). Die Untersuchung mittels voxelbasierter Läsionsanalysen an großen Patientengruppen ergab, dass die Schädigungen am häufigsten den rechten oberen und mittleren temporalen Kortex, den inferioren Parietallappen und den ventrolateralen Frontalkortex betreffen. Diese drei kortikalen Regionen sind über Faserbündel der weißen Substanz miteinander verbunden, die als perisylvisches Netzwerk bezeichnet werden (siehe Abbildung 1) (Karnath, 2009). In der rechten Hemisphäre stellt dieses Netzwerk die anatomische Grundlage der räumlichen Orientierung und der Bestimmung der Körperposition im Raum dar (Karnath & Rorden, 2012). Neuronen aus dieser Region enthalten redundante Informationen über die Position und Bewegung des Körpers im Raum. Sie scheinen eine wesentliche Rolle bei der Anpassung der Körperposition relativ zum Außenraum zu spielen (Karnath & Dieterich, 2006). Es scheint, als sei ein Teil des rechten perisylvischen Netzwerks für die neuronale Umwandlung konvergierender vestibulärer,

auditiver, Nacken-propriozeptiver und visueller Information in räumliche Repräsentationen höherer Ordnung wichtig (Karnath, 1994). Schädigungen der weißen Substanz des beschriebenen Netzwerks können ebenso wie die Schädigungen der grauen Substanz des Kortex zu Neglect führen. Ein solches perisylvisches Netzwerk existiert auch in der linken Hemisphäre. Dort dient es jedoch primär der Sprachverarbeitung und Praxie (Suchan & Karnath, 2011).



**Abbildung 1.** Das perisylvische Netzwerk. Der ventrolaterale Präfrontalkortex (VPC) ist mit dem unteren parietalen Kortex (IPC) über die weißen Faserbündel Fasciculus longitudinalis superior und Fasciculus occipitofrontalis superior (SLF, SOF) verbunden. Der VPC ist weiter mit dem oberen/ mittleren Temporalkortex (S/MTC) über die Faserbündel Fasciculus arcuatus sowie die Capsula extrema bzw. den Fasciculus longitudinalis inferior (AF, EmC/IOF) verknüpft. Der S/MTC wiederum ist mit IPC verbunden über parietale Anteile des Fasciculus longitudinalis medialis (MdLF) sowie die EmC/IOF (Karnath & Rorden, 2012).

#### 1.4 Diagnostik

Patienten mit Neglect zeigen aufgrund ihres heterogenen Störungsbildes keine homogene Leistung in verschiedenen klinischen Tests. Die Patienten können in

einigen Tests normal abschneiden, wohingegen in anderen ihre Leistung beeinträchtigt ist. Deshalb ist es sinnvoll, zur Diagnostik- und Leistungsbeurteilung von Neglectpatienten eine Variabilität von klinischen Tests einzusetzen, welche sich sowohl in der Schwierigkeit unterscheiden, als auch unterschiedliche kognitive Prozesse in Anspruch nehmen (Johannsen & Karnath, 2004).

#### *1.4.1 Verhaltensbeobachtung*

In der akuten Phase, unmittelbar nach dem Schlaganfall, kann eine Diagnose häufig durch Verhaltensbeobachtung gestellt werden. Kopf- und Blickrichtung des Patienten weichen anhaltend ipsiläsional ab, auch dann, wenn die Patienten frontal oder von kontraläsional angesprochen werden. Werden Patienten vorab instruiert, während der initialen Bildgebung (CT/MRT) geradeaus zu schauen, indiziert eine Abweichung der Augenstellung der Orbita von mehr als  $14.1^\circ$  zuverlässig das Vorliegen eines Neglects (Coelho-Marques et al., 2022). Personen oder Gegenstände, die sich auf der vernachlässigten Seite befinden, werden kaum oder gar nicht beachtet. Die Suche nach Gegenständen erfolgt ausschließlich auf der ipsiläsionalen Seite (Becker & Karnath, 2010; Karnath et al., 2004).

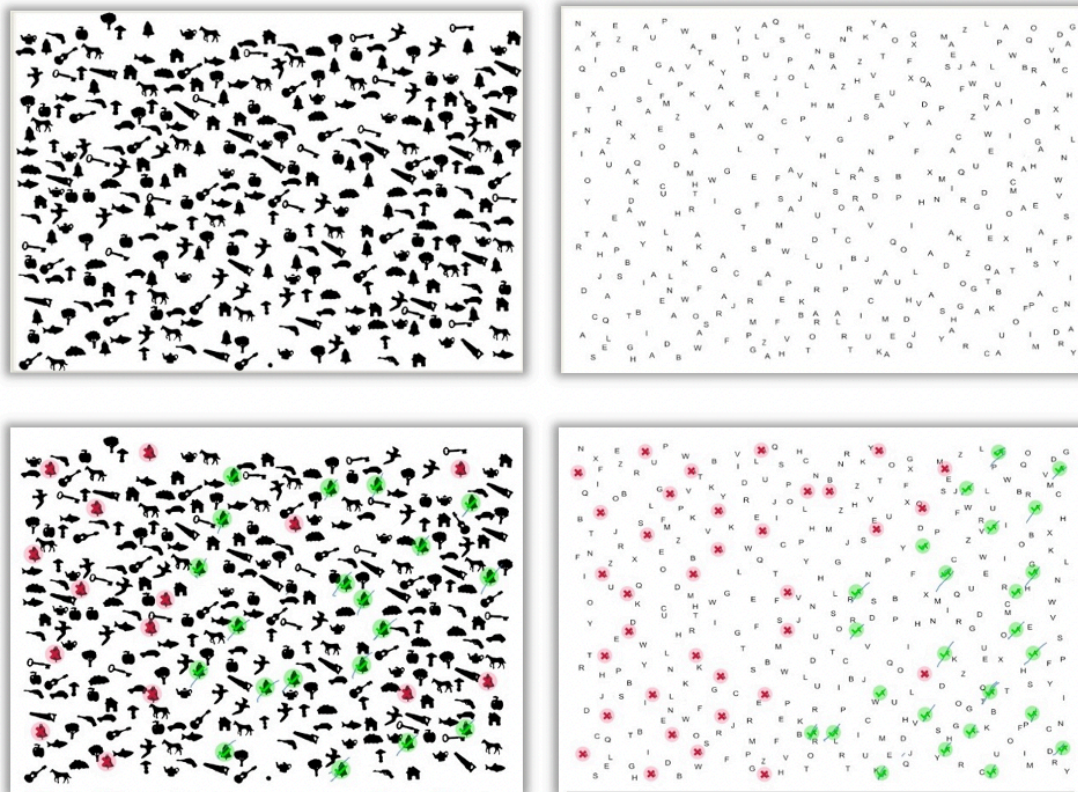
#### *1.4.2 Bedside-Verfahren*

Zur Diagnostik eignen sich insbesondere eine Reihe von Bedside-Verfahren, die den Vorteil bieten, dass sie direkt am Krankenbett zeitökonomisch durchgeführt werden können.

##### *1.4.2.1 Cancellation-Tests*

Besonders sensitiv können die Durchstreichaufgaben Bells-Cancellation-Test und Letter-Cancellation-Test eine Neglectsymptomatik nachweisen (Rorden & Karnath, 2010). Bei beiden Aufgaben sollen die Patienten Zielreize durchstreichen, die unter einer Reihe von Distraktoren auf einem horizontal orientierten DIN-A4-Blatt verteilt sind. Beim Bells-Cancellation-Test sollen Glockensymbole (insgesamt 35) (Gauthier et al., 1989) und beim Letter-

Canellation-Test soll der Buchstabe „A“ (insgesamt 60) (Weintraub & Mesulam, 1987) gefunden und durchgestrichen werden. Zwei Beispiele pathologischer Testergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt. Abhängig vom Schweregrad des Neglects zeigen die Patienten mehr oder weniger Auslassungen auf der kontraläsionalen Seite. Die Bestimmung des Schweregrades erfolgt durch die Berechnung des Schwerpunktes der in den Suchfeldern markierten Zielreize, Center of Cancellation (CoC). Der CoC gilt als ein besonders sensibles und robustes Maß für die Bestimmung der Schwere des Neglects (Rorden & Karnath, 2010). Er variiert zwischen -1 bis +1. Ein CoC-Wert von  $\geq -0.08$  bedeutet, dass ein rechtsseitiger Neglect vorliegt, bei Werten von  $\geq 0.08$  liegt ein linksseitiger Neglect vor (Rorden & Karnath, 2010). Erreicht ein Patient den Wert 0 bedeutet dies, dass er Auslassungen gemacht hat, die homogen rechts- und links über das Blatt verteilt waren oder er gar nichts ausgelassen hat. Es liegt dementsprechend kein Neglect vor. Die Auswertung und Berechnung des CoC-Wertes kann mit einer kostenlosen Software durchgeführt werden (<https://github.com/neurolabusc/Cancel>).



**Abbildung 2.** Bells-Cancellation-Test (*links*) und Letter-Cancellation-Test (*rechts*). Unterhalb sind jeweils die entsprechenden pathologischen Testergebnisse eines Patienten dargestellt. Die vom Patienten korrekt markierten Zielreize sind in grün hervorgehoben und die Auslassungen in rot. Der Patient erreichte im Bells-Cancellation-Test ein CoC Wert von 0.26; im Letter-Cancellation-Test einen CoC Wert von 0.55.

#### 1.4.2.2 Kopieren

Als weiteres Verfahren, um das Vorliegen eines Neglects zu bestimmen, eignet sich das Kopieren von Bildern einer komplexen Szene (siehe Abbildung 3). Im Unterschied zu den Cancellation-Aufgaben können hier auch allozentrische Defizite erkannt werden. Den Patienten wird eine Szene, bestehend aus vier Objekten (Zaun, Auto, Haus, Baum) mittig und horizontal auf einem DIN-A4-Blatt präsentiert. Zusätzlich erhalten sie ein weiteres Blanko DIN-A4-Blatt, welches direkt unterhalb des Blattes mit der Vorlage positioniert wird. Die Patienten sollen die abgebildeten Objekte abzeichnen. Der Untersucher vergibt anschließend

Punkte für fehlende Details oder ganze Objekte. Ein Punkt wird für ein fehlendes Detail eines Objekts vergeben, zwei Punkte für das Fehlen eines ganzen Objekts. Die maximale Punktzahl beträgt damit acht. Eine Punktzahl von mehr als eins (d.h. > 12,5% Auslassungen) deutet auf das Vorliegen eines Neglects hin (Johannsen & Karnath, 2004).



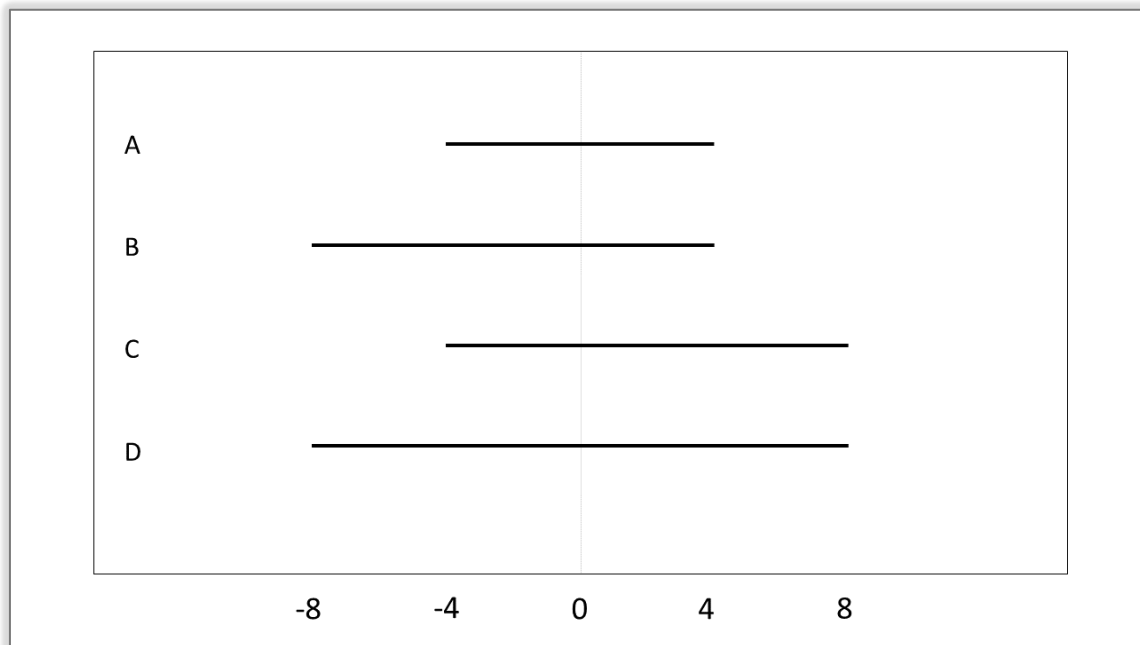
**Abbildung 3.** Kopieraufgabe. Dargestellt ist die Papiervorlage der Kopieraufgabe einer komplexen Szene, bestehend aus Zaun, Auto, Haus, Baum (*oben*) und das pathologische Ergebnis eines Patienten (*unten*). Der ausgelassene Zaun in der Kopie des Patienten (*unten*) ist ein Hinweis auf einen egozentrischen Neglect. Fehlende Details beim Auto (Fenster und Schornstein auf der *linken* Seite) und beim Haus (Fenster auf der *linken* Seite) sprechen für ein zusätzliches allozentrisches Defizit. Der Patient erhielt für die Aufgabe einen pathologischen Score von vier Punkten (zwei Punkte für das vollständig ausgelassene Objekt und 2x1 Punkt für ausgelassene Details).

#### 1.4.2.3 *Linienhalbieren*

Als umstrittene Methode zur Diagnostik von Neglect galt lange Zeit die Linienhalbierungsaufgabe. Die Patienten werden bei dieser Aufgabe instruiert die Mitte von horizontal dargebotenen Linien einzuzeichnen. Erhebliche Abweichungen vom wahren Mittelpunkt werden als ein Hinweis auf einen Neglect der gegenüberliegenden Seite des Raumes bewertet. Die Berechnung eines Durchschnittswertes der Abweichung erwies sich für die Neglectdiagnostik als wenig reliabel, da 40% der Patienten mit Neglect bei dieser Aufgabe fälschlicherweise nicht diagnostiziert wurden (Ferber & Karnath, 2001a). McIntosh und Kollegen (2005) entwickelten eine alternative Methode, die Bisektionsdaten zu erfassen und auszuwerten. Hierbei werden vier horizontale, schwarze Linien mit unterschiedlicher Position und Länge (siehe Abbildung 4) jeweils einzeln und mehrfach hintereinander (insgesamt 32x) präsentiert. Die jeweilige Linie soll, ohne langes Zögern, möglichst mittig geteilt werden. Wird nun die Markierung des Patienten als horizontale Koordinate relativ zu einer festen Umgebungsposition (z.B. der Mittellinie des Aufgabenblattes) kodiert, dann lassen sich über eine sogenannte „Endpointgewichtungs“-Analyse (siehe hierzu McIntosh et al., 2005) zwei getrennte Messgrößen für die Leistung berechnen: den „Endpoint Weightings Bias (EWB)“ und die „Endpoint Weightings Sum (EWS)“. Der EWB ergibt sich aus der Subtraktion der linken Endpointgewichtung von der rechten Endpointgewichtung. Der EWS stellt die Summe der Endpointgewichtungen dar. Durch Berechnung des EWBs können deutlich höhere Korrelationswerte mit anderen Neglect-Tests erzielt werden, als mit den ursprünglichen Linienbisektionsaufgaben (McIntosh et al., 2017). Dadurch gilt die Größe EWB als ein sensibler Index für die räumliche Vernachlässigung. Werte  $> 0$  deuten auf eine größere Gewichtung des rechten Linienendes, also einen Bias nach rechts hin. Dabei gilt ein EWB-Wert von  $\geq 0.07$  als Anzeichen für einen linksseitigen Neglect und ein EWB-Wert von  $\leq -0.13$  als Anzeichen für einen rechtsseitigen Neglect (McIntosh et al., 2017; McIntosh et al., 2005). Die Bedeutung der EWS-Variable ist bislang noch nicht abschließend geklärt, wobei



McIntosh und Kollegen darin ein Maß für „generelle Aufmerksamkeitsminderung“ sehen.



**Abbildung 4.** Linienbisektionsaufgabe. Darstellung der horizontalen Positionen der vier in der Linienhalbierungsaufgabe nach McIntosh verwendeten Linien (McIntosh et al., 2005). Die x-Achse stellt die Distanz (in cm) von der horizontalen Mitte dar. Zur vereinfachten Darstellung werden die vier Linien hier in derselben Abbildung gezeigt; bei der tatsächlichen Testdurchführung werden sie jeweils einzeln präsentiert.

#### 1.4.2.4 Computergestützte Diagnostik und virtuelle Erweiterungen

Die Durchführung von Bedside-Verfahren erfolgt in der klinischen Praxis meist als Paper-Pencil Verfahren, bei dem den Patienten Papierbögen präsentiert werden. Dabei bietet die Computerisierung diagnostischer Neglect-Tests Vorteile, da zeitökonomisch eine automatisierte Auswertung erfolgen kann und zusätzliche Verhaltensmarker (z.B. Reaktionszeiten) generiert werden können (Cipresso et al., 2018; McIntosh et al., 2017; Rosenzopf et al., 2021). Die Anwendung verschiedener Modalitäten, wie der eines Tablets anstatt eines

Papierbogens scheint bei den Cancellation-Aufgaben keine Auswirkung auf das Ergebnis zu haben. Das CoC-Maß scheint damit als robust gegenüber der Testdigitalisierung einzustufen zu sein. (Rosenzopf et al., 2021).

Darüber hinaus gibt es bereits einige Studien, die den Einsatz von VR zur Diagnostik von Neglect untersuchen (Knobel et al., 2020; Wagner et al., 2021; Yasuda et al., 2020). Knobel et al. (2020) übersetzten dabei die diagnostische Cancellation Aufgabe in ein virtuelles System, welches laut ihren Ergebnissen eine hohe Korrelation zum sensitiven CoC-Maß aufwies. Ein bedeutender Vorteil diagnostischer VR-Erweiterungen liegt darin, dass Alltagsituationen quantifiziert werden können, die in der Realität zu gefährlich wären, sie zu bewerten. Wagner et al. (2021) entwickelten dazu eine immersive virtuelle Straße, die es ermöglicht, den Patienten in realistische Straßenüberquersituationen zu versetzen, um dabei diverse Parameter aufzuzeichnen, die zur Diagnostik herangezogen werden können. Der Nutzen, der sich daraus ergibt ist, dass Patienten nun nicht nur im peripersonalen Bereich, sondern auch im extrapersonalen Bereich untersucht werden können.

Als problematisch sind jedoch die hohen Kosten bei VR-Methoden zu erachten, die zum einen auf die aufwändige Entwicklung eines VR-System zurückzuführen sind, sowie durch die benötigte Hardware entstehen.

### *1.4.3 Differentialdiagnostik*

#### *1.4.3.1 Neglect vs. Hemianopsie*

Da auf den ersten Blick ein Patient mit Hemianopsie ähnliche Symptome aufzeigen kann wie ein Patient mit (egozentrischem) Neglect ist die Abgrenzung zu dieser Störung wichtig. Bei der Störung Hemianopsie ist die primär visuelle Verarbeitung durch eine Schädigung des primär visuellen Kortex und seiner afferenten Projektionenbahnen beeinträchtigt. Dies führt dazu, dass Personen und Gegenstände auf der beispielsweise linken Raumseite nicht wahrgenommen werden und demnach nicht auf diese reagiert werden. Ein Patient mit Hemianopsie kann sich jedoch einer Person zuwenden, wenn diese ihn von der linken Seite anspricht. Ein weiterer Unterschied zu Neglect besteht darin, dass das freie Explorations- und Suchverhalten nicht auf eine Raumseite

beschränkt ist, da der Patient häufig durch eine leichte Kopfneigung die Gesichtsfeldeinschränkungen kompensieren kann. Darüber hinaus lässt sich Neglect durch die Darbietung von Hinweisreizen (cueing) für eine kurze Zeit teilweise oder gänzlich aufheben. Dazu dienen unter anderem anhaltende verbale Instruktionen, sich auf die vernachlässigte Seite zu konzentrieren. Diese Hinweisreize haben auf eine bestehende Hemianopsie keinen Einfluss (Zihl, 2012).

#### *1.4.3.2 Neglect vs. Extinktion*

Im Unterschied zum Störungsbild Neglect ist die Extinktion eine Störung der Hinwendung von Aufmerksamkeit, die ausschließlich bei Präsentation von zwei gleichwertigen Reizen sichtbar wird. Dabei wird der sich kontraläsional befindende Reiz nicht wahrgenommen. Bei der gleichzeitigen Darbietung von zwei visuellen Reizen (z.B. zwei Lichtpunkte), wird bei einer visuellen Extinktion der weiter links dargebotene Reiz (bei einer rechtsseitigen Hirnschädigung) nicht wahrgenommen. Derselbe Patient zeigt bei der alleinigen Darbietung von nur einem der beiden Reize, auf der linken oder auf der rechten Seite, keine Beeinträchtigung. Darin besteht der Unterschied sowohl zu Neglect als auch zur Hemianopsie. Extinktion kann ebenfalls unterschiedliche Modalitäten betreffen, weshalb zwischen visueller, taktiler und auditiver Extinktion unterschieden wird.

Extinktion und Neglect können zusammen auftreten und weisen ähnliche Inzidenzen auf (Becker & Karnath, 2010). Dadurch besteht häufig Verwechslungsgefahr. Da die Defizite regelmäßig unabhängig voneinander beobachtet werden, stellen sie dennoch zwei distinkte Störungsbilder dar. Für die Unterscheidung spricht zudem, dass beide Defizite durch Schädigungen in diskret unterschiedlichen Regionen der rechten Hemisphäre verursacht werden (für eine Übersicht hierzu s. Karnath & Rorden, 2012).

### **1.5 Therapie**

Die Evidenz der Wirksamkeit von Neglecttherapien ist laut systematischer Reviews und Metaanalysen nach wie vor als begrenzt zu beurteilen (Azouvi et al., 2017; Gammeri et al., 2020; Longley et al., 2021; Umeonwuka et al., 2022).

Es fehlen für alle Therapiemethoden randomisiert-kontrollierte Studien mit großen Patientenstichproben. Gründe dafür könnten in einer fehlenden monetären Beteiligung durch die Industrie liegen, die für die Durchführung einer Therapiestudie mit großem Patientenkollektiv jedoch von Nöten wäre. Dennoch kann für einige Therapieverfahren zur Behandlung von Neglect auf methodisch hochwertige, allerdings Studien mit kleinen Patientenzahlen zurückgegriffen werden. Nach der aktuellen AWMF-Leitlinie 030/126 zur Behandlung von Neglect und anderen Störungen der Raumkognition (Karnath & Schenk, 2023) können folgende Therapieverfahren eingesetzt werden: langsame Folgebewegung zur kontraläsionalen Seite, Nackenmuskelvibration und/ oder kontinuierliche Theta-Burst Stimulation (cTBS), allerdings nur in Kombination von mindestens einem weiteren Trainingsverfahren, und das aktive Explorationstraining, auf welches aufgrund der Relevanz zur vorliegenden Forschungsarbeit detaillierter eingegangen wird.

#### *1.5.1 Langsame Folgebewegung zur kontralateralen Seite*

Diese Methode (auch bekannt als „Optokinetische Stimulationstherapie“ [OKS]) zielt auf eine vermehrte Hinwendung zur kontralateralen Seite, durch die Darbietung großflächiger, visueller Muster in Form von meist Zufallspunktwolken, ab. Der Patient soll dabei visuellen Reizen, welche sich langsam mit 5-10 Grad pro Sekunde zur vernachlässigten Seite bewegen, mit den Augen folgen (Hill et al., 2015). Diese langsamen Augenbewegungen mit Geschwindigkeiten von 30-100°/s sind von sakkadischen Augenbewegungen mit Geschwindigkeiten von 400°-800°/s zu unterscheiden. Die Ausführung von Sakkaden ist in der Regel als eine Bottom-Up Verarbeitung von Informationen zu verstehen, bei der eine Augenbewegung als Reaktion auf einen visuellen Umgebungsreiz ausgeführt wird. Bottom-Up Methoden benötigen im Allgemeinen ein geringeres Bewusstsein für die eigenen Verhaltensbias, da sie auf der Manipulation der sensorischen Umgebung des Patienten beruhen (Azouvi et al., 2017). Die langsame Augenfolgebewegung erfordert im Gegensatz dazu die Fähigkeit den Bereich der Netzhaut, mit der höchsten Sehschärfe (Fovea), auf das sich bewegende Bild zu richten. Dieser Prozess der visuellen

Verarbeitung geht mit einer inhärenten neuronalen Verzögerung einher. Um diese Inhärenz zu kompensieren müssen vom neuronalen System Vorhersagen produziert werden. Aus diesem Grund geht man bei der Therapie der langsamen Augenfolgebewegung von einem intern gesteuerten Top-Down Verfahren aus (Hill et al., 2015), bei dem eine willentliche Kompensation der sonst unbewussten, ipsiläsional-verschobenen Aufmerksamkeitsverteilung angestrebt wird.

Mehrere Studien beobachteten, dass die regelmäßige Anwendung einer solchen visuellen Stimulation mit aktiver Augenfolgebewegung über den Zeitraum von einer Woche (Kerkhoff et al., 2006; Kerkhoff et al., 2013), über drei oder vier Wochen mit kombiniertem Explorationstraining (Schröder et al., 2008) oder ohne die Kombinationsbehandlung (Kerkhoff et al., 2012; Thimm et al., 2009) zu einer signifikanten Leistungsverbesserung bei mindestens einem standardisierten Neglecttest (visuelle- und taktile Suche, Linienhalbierungsaufgabe, der Schätzung von Längen, Kopieren von Bildern, Leseaufgabe) führt (Übersicht in Hill et al., 2015). Auch konnte eine signifikante Verbesserung der Alltagsleistung wie der Blickorientierung, dem Finden von Gegenständen und einer Reduzierung der Anosognosie nachgewiesen werden (Kerkhoff et al., 2014). Die beschriebenen Verbesserungen konnten als unmittelbare Effekte nach einer einzigen 30-minütigen Sitzung und als längerfristige Verbesserungen, bis zu acht Wochen nach Abschluss der Behandlung, nachgewiesen werden (vgl. Hill et al. 2015). Die Effektgrößen der beschriebenen signifikanten Verbesserungen wurden jedoch in nur einer der Studien angegeben und waren gering bis moderat. Die Effekte waren umso größer, je schwerer ausgeprägt die Neglectsymptomatik war (Kerkhoff et al., 2013). Einen positiven Effekt auf die Wirksamkeit der Behandlung scheint zudem die explizite Instruktion der bewussten Augenfolgebewegung zu haben (z.B. Kerkhoff et al., 2014) im Vergleich zu den Verfahren, bei denen die Patienten vorab nicht instruiert wurden (z.B. Machner et al., 2014; Pizzamiglio et al., 2004). Ein direkter Vergleich der beiden Varianten ist noch ausstehend.

### *1.5.2 Nackenmuskelvibration*

Wie bereits beschrieben (vgl. 1.2.3 Transformationstheorie), sind bei Patienten mit Neglect die Koordinatensysteme beeinträchtigt, die für die Bestimmung der Körperposition im Außenraum in Bezug zu Objekten genutzt werden. Auf dieser Theorie beruhen diejenigen Therapieansätze, die die sensorischen Inputkanäle stimulieren, welche an der Erstellung solcher Koordinatensysteme beteiligt sind. Bei der Therapie durch eine Nackenmuskelvibration wird ein Vibrationsgerät auf die posteriore Halsmuskulatur appliziert. Durch Vibration werden Dehnungsrezeptoren in Muskeln und Sehnen des Halses gereizt, was zu einer scheinbaren Drehung des Kopfes zur Rumpfstellung führt. Zu einer effektiven Behandlung ist die korrekte Position des Vibrators auf der Nackenmuskulatur zu bestimmen. Dazu befindet sich der Patient in einem abgedunkelten Raum und es wird ihm ein statischer Lichtpunkt mittig in seinem visuellen Feld präsentiert (etwa mithilfe einer Leinwand oder eines Computers). Bei rechtshemisphärischer Hirnschädigung wird der Vibrator auf der linken hinteren Nackenmuskulatur appliziert. Die Position des Vibrators wird so lange verändert, bis der Patient rückmeldet, der Punkt habe sich nach rechts (ipsiläsional) bewegt. Diese Scheinbewegung des statischen Lichtpunktes ist Ausdruck der korrekten Positionierung des Vibrators. Dieser Punkt wird (z.B. mit einem wasserunlöslichen Stift) markiert, das Licht kann eingeschaltet werden und die Therapie kann beginnen (Johannsen et al., 2003).

Die regelmäßige, systematische Therapie mittels dieser Stimulationsmethode kann zu einer langfristig, über die Dauer der Stimulation hinaus, anhaltenden Reduktion der Neglect-Symptomatik führen, welche sich zusätzlich positiv auf Alltagsaktivitäten auswirken kann (Johannsen et al., 2003; Kamada et al., 2011; Schindler et al., 2002). Dies konnte sowohl in einer randomisierten Crossover-Studie mit 20 Neglectpatienten (Schindler et al., 2002), als auch in Studien mit kleineren Fallzahlen ohne Kontrollgruppe im Multiple-Baseline-Design (Johannsen et al., 2003; Kamada et al., 2011) nachgewiesen werden. Erfolgreich untersucht wurden die Effekte als alleinige Therapiemethode (Johannsen et al., 2003) oder als Kombinationsbehandlung (Schindler et al., 2002; Kamada et al., 2011). Im Vergleich zur alleinigen Therapie

durch aktives Explorationstraining (Schindler et al., 2002) oder zur Ergotherapie (Kamada et al., 2011) zeigte die Kombinationsbehandlung mit der Nackenmuskelvibration signifikante Verbesserungen der Neglectsymptomatik. Diese blieben bis zu zwei Monate nach Beendigung der Therapie stabil (Schindler et al., 2002).

Der Vorteil der Anwendung der Nackenmuskelvibration ist, dass diese Methode eine geringe Kooperationsfähigkeit des Patienten erfordert. Damit lässt sie sich bereits in der frühen Phase der Erkrankung (Frührehabilitation, Stroke-Unit) anwenden.

### *1.5.3 Nicht-invasive transkranielle Hirnstimulation*

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) sind nicht-invasive Methoden der Hirnstimulation. Beide Verfahren stützen sich auf ähnliche therapeutische Hypothesen (Tscherpel & Grefkes, 2020). Sie werden eingesetzt, um die Hirnaktivität zu beeinflussen und beruhen damit im weiteren Sinne auf Kinsbourns Theorie (1970) der interhemisphärischen Rivalität (vgl. 1.2.1 Aufmerksamkeitstheorie). Nach diesem Modell kommt es in Folge der unilateralen Hirnläsion zu einer Überaktivierung der kontraläsionalen, nicht betroffenen Hemisphäre. Das Aktivitätsungleichgewicht soll durch die Stimulationsmethoden durch eine Aktivierung der ipsiläsionalen oder durch eine Hemmung der kontraläsionalen Hemisphäre reduziert werden. Während die TMS im Bereich der Therapie bereits länger Anwendung findet als die tDCS-Methode, ist die letzte jedoch mit geringeren Kosten und einer höheren Portabilität verbunden. Die damit verbesserte Verfügbarkeit wirkt zugunsten einer aktuell höheren Popularität der tDCS-Methode im Vergleich zur Methode der TMS (Tscherpel & Grefkes, 2020). In den aktuellen AWMF-Leitlinien wird als Kombinationsbehandlung ein bestimmtes TMS-Protokoll, die Theta-Burst Stimulation (TBS), empfohlen (Karnath & Schenk, 2023), auf welche im Folgenden genauer eingegangen wird.

Die continuous Theta-Burst Stimulation (cTBS) ist eines der zwei Protokolle (neben der Low Frequency repetitive TMS [LF rTMS]), die zur

Behandlung von Neglect bislang vorzugsweise zum Einsatz kommen. Sie besteht aus drei kurzen Zügen wiederholter hochfrequenter *TMS* der eine hemmende Wirkung zugeschrieben wird (Lefaucheur et al., 2020). Eine aktuelle Metaanalyse, die alle drei Verfahren (tDCS, rTMS, cTBS) berücksichtigt, konnte aufzeigen, dass die cTBS gefolgt von rTMS und dann tDCS überlegen ist. Jedoch verbesserten alle drei Verfahren die Leistung in einem Linienhalbierungstest (Lefaucheur et al., 2017). Zusätzliche Verbesserungen konnten durch die cTBS bei Durchstreichaufgaben (Fu et al., 2015), Suchaufgaben und Alltagsaktivitäten (Cazzoli et al., 2012) sowie im Gesamtscore von Neglecttestbatterien (Koch et al., 2012) beobachtet werden. Diese positiven Veränderungen blieben für mindestens zwei Wochen nach Beendigung der Therapie stabil.

Unklar bleibt jedoch, ob die cTBS ohne ein weiteres begleitendes Therapieverfahren zur Behandlung von Neglect wirksam bleibt, weshalb es bislang ausschließlich als Kombinationsbehandlung empfohlen wird (Houben et al., 2021; Karnath & Schenk, 2023).

#### *1.5.4 Aktives Explorieren und Orientieren zur kontralateralen Seite*

Die Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Exploration der kontralateralen Raumseite stellt das zentrale Störungsbild der Neglectsymptomatik dar. Viele therapeutische Ansätze zielen deshalb darauf ab, Übungen durchzuführen (z.B. Suchtrainings, Lese- und Kopieraufgaben, Bildbeschreibungen), die vom Patienten ein aktives Hinwenden nach kontraläsional verlangen, um die aktive Explorationsfähigkeit zu verbessern (Antonucci et al., 1995; Kerkhoff et al., 1992; Paolucci et al., 1996; Pizzamiglio et al., 1992; van Kessel et al., 2013; van Wyk et al., 2014). Bei den Übungen werden kompensatorische Suchstrategien eingeübt und das visuelle- und taktile Explorieren verbessert, wodurch die Neglectsymptomatik und das Verhalten in Alltagssituationen verbessert wird. Dieses Prinzip findet sich auch im Rehabilitationsprogramm der Neglectpatienten in Physio- und Ergotherapie wieder, bei der die Patienten wiederholt aufgefordert werden, sich ihrer paretischen Seite zuzuwenden und diese zu bewegen. Es handelt sich ebenfalls wie das Verfahren der langsamen



Folgebewegung zur kontralateralen Seite (vgl. Abschnitt 1.5.1) um ein Top-Down Verfahren und erfordert dementsprechend die aktive Mitarbeit des Patienten. Für die Anpassung an die verschiedenen Schweregrade des Neglects konnte gezeigt werden, dass sich der Einsatz von Hinweisreizen anbietet, welche im Verlauf der Therapie ausgeschlichen werden können. Dadurch können schneller und effizienter Therapieerfolge erzielt werden (Turgut et al., 2018).

In mindestens zwölf kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit des aktiven Explorationstrainings und deren Langzeiteffekte erfolgreich nachgewiesen werden. Jedoch fanden die Untersuchungen an kleineren Patientenstichproben statt und die Studienqualität der in Reviews (Azouvi et al., 2017; Gammeri et al., 2020; Umeonwuka et al., 2022) und Metaanalysen (Longley et al., 2021) aufgeführten Studien gilt als variabel.

Wiat und Kollegen (1997) kombinierten das Explorationstraining mit einer aktiven Rotation des Rumpfes zur kontraläsionalen Seite. Die Autoren untersuchten dazu insgesamt 22 Patienten mit Neglect, welche randomisiert der Experimental- oder Vergleichsgruppe zugewiesen wurden. Alle Patienten erhielten für einen Monat täglich eine Stunde Therapie (insgesamt 20h). Die Kontrollgruppe erhielt dabei eine übliche neurorehabilitative Behandlung. Die Experimentalgruppe mit der kombinierten Explorationstherapie verbesserte sich im Kontrast zur Vergleichsgruppe signifikant. Dies galt sowohl für Patienten mit akutem Neglect, als auch für die mit chronischem Neglect. Die Verbesserungen waren in allen angewendeten Wirksamkeitstest (Linienbisketionstest, Line-Cancellation-Test, Bells-Cancellation-Test) vorhanden und einen Monat nach Behandlungsende stabil. Den Verbesserungen der Experimentalgruppe sind nach Cohen (mit  $d=2$ ) große Effekte zuzuordnen.

Die Konklusion, dass das visuelle Explorationstraining besonders effektiv in Kombination mit einer aktiven Drehung des Rumpfes ist, steht im Einklang mit Studien, in denen beobachtet wurde, dass propriozeptive Stimulation durch Rumpfrotation oder Vibration der hinteren Nackenmuskulatur den räumlichen Neglect reduziert und somit einen zusätzlichen Effekt auf die Wirksamkeit der Behandlung haben könnte (Karnath, 1994, 1997; Karnath et al., 1993).

Zusammenfassend ist das aktive Explorieren der kontraläsionalen Seite nach wie vor eine vielfach eingesetzte Behandlungsmethode, die jüngst in der Forschung durch virtuelle Erweiterungen an neuer Relevanz gewonnen hat.

#### *1.5.4.1 Erweiterungen des aktiven Explorationstrainings durch VR und Gamification*

Computergestützte, virtuelle Methoden können nicht nur in der Diagnostik, sondern auch für die Therapie von Neglect eine geeignete Erweiterung darstellen, die das aktive Explorationstraining sinnvoll ergänzen können. Bei Nicht-immersiven VR-Verfahren wird auf einem Monitor eine virtuelle Umgebung dargestellt. Der Patient kann mit dieser interagieren, ohne darin selbst einzutauchen. Bei immersiven VR-Anwendungen wird der Patient hingegen durch Tragen einer VR-Brille (oder auch HMD genannt) selbst ein Teil der ihn umgebenden virtuellen Umgebung. Der Grad der Immersion beschreibt das Gefühl der Präsenz, das heißt, das Gefühl, wirklich „dort“, in der simulierten Umgebung zu sein (Cavedoni et al., 2022). Nicht-immersive VR-Verfahren konnten bereits erfolgreich in einzelnen Gruppenstudien zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden (Ekman et al., 2018; Fordell et al., 2016; Kim et al., 2011; Navarro et al., 2013). Fordell und Kollegen (2016) entwickelten dabei eine VR-basierte Explorationsaufgabe, bei der die Patienten multisensorisch stimuliert wurden und dreidimensionale Objekte mit einem Stift in der VR-Umgebung fangen oder bewegen mussten. Bei weiteren Studien wurde das Überqueren einer Straße durch Simulation in einer VR-Umgebung geübt (Navarro et al., 2013) oder die Bewegungen des Patienten wurden auf einen Avatar in einen VR-Raum übertragen, bei dem dann der Avatar verschiedene Gegenstände fangen oder bewegen musste (Kim et al., 2011). Eine erste randomisiert-kontrollierte Studie mit jeweils zwölf Neglectpatienten pro Gruppe konnte geringfügige Verbesserungen in einer Linienhalbierungsaufgabe zeigen, in der Gruppe, die ein VR-basiertes Übungsprogramm erhielt, im Vergleich zur Gruppe, die die Standardtherapie bei Neglect erhielt (Choi et al., 2021). Die Patienten saßen dabei auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl und trugen eine VR-Brille (Oculus Rift). Über einen Leap-Motion-Controller wurden Hand- und Fingerpositionen

über Sensoren in die virtuelle Realität übertragen. Es wurden zehn verschiedene Aufgaben durchgeführt, welche von den Oculus Rift und Leap-Motion Entwicklern erfunden wurden (z.B. „Warlock“, „VR-Table-Tennis“, „Blocks“). Die immersiven VR-Verfahren wurden bisher zu Behandlungszwecken einer Gruppenstudie ohne Kontrollgruppe (Yasuda et al., 2017) oder nur im Einzelfall untersucht (Numao et al., 2021). Eine weitere Forschergruppe stellte ein immersives VR-Training in Form einer Proof-of-Concept Studie vor (Knobel et al., 2021). Die bisherigen Studien zur Erweiterung des aktiven Explorationstrainings durch VR konnten sowohl eine Verbesserung der kontraläsionalen Vernachlässigung beobachten, als auch Verbesserungen von Alltagsaktivitäten (für eine Übersicht siehe z.B. Gammeri et al., 2020). Ob diese positiven Effekte längerfristig stabil sind, bleibt noch unklar.

Eine entscheidende Komponente der Neurorehabilitation und ihres Erfolgs hängt mit der Therapiemotivation der Patienten zusammen (Maclean et al., 2000). Subjektiv wurden die VR-Anwendungen zur Rehabilitation von Schlaganfallpatienten als abwechslungsreich, angenehm und motivierend empfunden (Huygelier et al., 2020; Knobel et al., 2021; Morse et al., 2020). Die Motivation kann zusätzlich gesteigert werden, wenn sie mit einem Prinzip, das in den jüngsten Rehabilitationsbemühungen als „Gamification“ bekannt ist, kombiniert wird (Darina et al., 2015; Sokolov et al., 2020). Gamification beschreibt die Anwendung von Spiel-Design-Elementen in einem spielfremden Kontext, um zu gewünschtem Verhalten zu motivieren. Gamification wird grundsätzlich mit einer Reihe von positiven Effekten auf emotionaler und kognitiver Ebene verknüpft (Sardi et al., 2017). Durch das Hervorrufen eines Wettbewerb-Gefühls kann bei gamifizierten Aufgaben Selbstzufriedenheit und Stolz gesteigert werden. Ebenso scheint eine Gamifizierung die Konzentration und Problemlösefähigkeiten zu stärken, die visuelle Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit zu verbessern, was sich wiederum positiv auf den Wissenserwerb und die Entwicklung strategischer Fähigkeiten auswirken kann (für einen Überblick siehe Sardi et al., 2017). In der Schlaganfall-Rehabilitation konnte durch die Anwendung von gamifiziertem Feedback, das heißt, der Rückmeldung über die Leistung in der entsprechenden Aufgabe durch Vergabe

von Punkten, die Behandlungsmotivation der Patienten signifikant gesteigert werden (Popović et al., 2014). Das Prinzip des gamifizierten Feedbacks machte sich bereits Fordell und Kollegen (2016) in der von ihnen entwickelten VR-Anwendung zur Behandlung von Neglect erfolgreich zunutze.

#### *1.5.4.2 Erweiterungen des aktiven Explorationstrainings durch AR*

Eine weitere, vielversprechende Methode zur Steigerung der Trainingsmotivation in der Rehabilitation nach Schlaganfall ist die virtuell-erweiterte Realität (Augmented Reality [AR]). AR beschreibt das computergenerierte Hinzufügen von virtuellen Elementen zur Realität. Die visuelle, reale Welt wird über eine Videokamera eines digitalen Geräts, wie zum Beispiel eines Tablets, um virtuelle Bilder und Figuren erweitert. Die virtuelle Ergänzung findet in Echtzeit, im Sinne einer Live-Übertragung statt und verbindet somit das Reale mit dem Virtuellen (Plechata et al., 2021). Bakker und Kollegen (2020) entwickelten das erste Spiel, das AR-Elemente mit visuellem Scanning-Training im Rahmen der Neglect-Rehabilitation kombinierte. Es bestand darin, dass die Teilnehmer in der Umgebung eines Museums nach virtuellen Bildern suchten, die auf eine Wand in der realen Umgebung projiziert wurden. Die Design-Entscheidungen wurden auf der Grundlage von Expertenmeinungen, sowie der Meinung von Patienten mit räumlichem Neglect getroffen. Als wichtigste Design-Entscheidung wurden Merkmale zur Steigerung der extrinsischen Motivation bewertet.

### **1.6 Ziele der Studie**

Das Interesse an der Ergänzung bestehender neuropsychologischer Behandlungsmethoden durch Apps wächst zunehmend. Dies lässt sich durch zwei Dinge erklären: Erstens, der Wunsch, die Wirksamkeit der Behandlung zu maximieren und zweitens, die Möglichkeit, die Behandlung nach der Entlassung des Patienten fortzusetzen. Ziel der vorliegenden Studie war es, eine neue AR-App „Negami“ als aktives Explorationstraining zur Behandlung von Neglect nach Schlaganfall zu untersuchen. Die Patienten sollen durch *Negami* spielerisch dazu motiviert werden, sich auf deren vernachlässigte Seite des realen Raumes

zu orientieren, indem sie (1) einem virtuellen Element (in diesem Fall einem Origami-Vogel) folgen und (2) dieses suchen. Die Patienten sollen durch aktive Drehung von Blick, Kopf und Rumpf den sie umgebenden Raum erkunden. Bei der Entwicklung des Spiels wurde ein besonderes Augenmerk auf das Alter und die Anforderungen der Zielgruppe gelegt, um eine hohe Benutzerfreundlichkeit zu gewährleisten.

Im ersten Schritt der Forschungsarbeit sollten explorativ subjektive Berichte von Neglectpatienten und gesunden älteren Teilnehmern erfasst werden. Die *Negami* AR-App beinhaltet gamifizierte Elemente (unter anderem zwei Aufgabenspiele, Feedback). Wesentliche Designentscheidungen wurden unter Einbeziehung der spezifischen Anforderung der Patientengruppe (Neglectsymptomatik, Altersgruppe) getroffen. Daraus leitet sich folgende Hypothese ab:

*a) Patienten mit Neglect nach Schlaganfall und gesunde ältere Probanden schreiben der Negami-App eine hohe Benutzerfreundlichkeit zu, empfinden das Training als motivierend, unterhaltsam und haben Spaß bei der Durchführung der Aufgaben.*

Durch die Beobachtung, dass visuelles Explorationstraining besonders effektiv ist, wenn es mit einer aktiven Rotation des Rumpfes nach kontraläsional kombiniert wird (Wiat et al., 1997) und dadurch, dass die Behandlungsmotivation einen zusätzlichen, positiven Einfluss auf die Effektivität einer Behandlungsmethode hat (Maclean et al., 2000), soll mit *Negami* das bisherige Behandlungsangebot um ein innovatives, aktives Explorationstraining erweitert werden. Die zweite Hypothese lautet:

*b) Die Negami-App ist eine wirksame Methode zur Behandlung von unilateralem Neglect und ist der Standardbehandlung in ihrer Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der Neglectsymptomatik überlegen.*

Die App sollte im nächsten Schritt, durch die gesammelten Erfahrungen und Fehleranalyse hinsichtlich der Anwendung von *Negami* im Rahmen der Wirksamkeitsstudie, technisch weiterentwickelt werden. Die Weiterentwicklung sollte den Weg für eine breitflächige Nutzung in Rehabilitationseinrichtungen vorbereiten. Zuletzt sollten explorative Überlegungen angeschlossen werden, die das Entwicklungspotential der *Negami*-App betreffen und über den bisherigen Entwicklungsstand der App hinausgehen.

## **2. Methodik**

### **2.1 Teilnehmer**

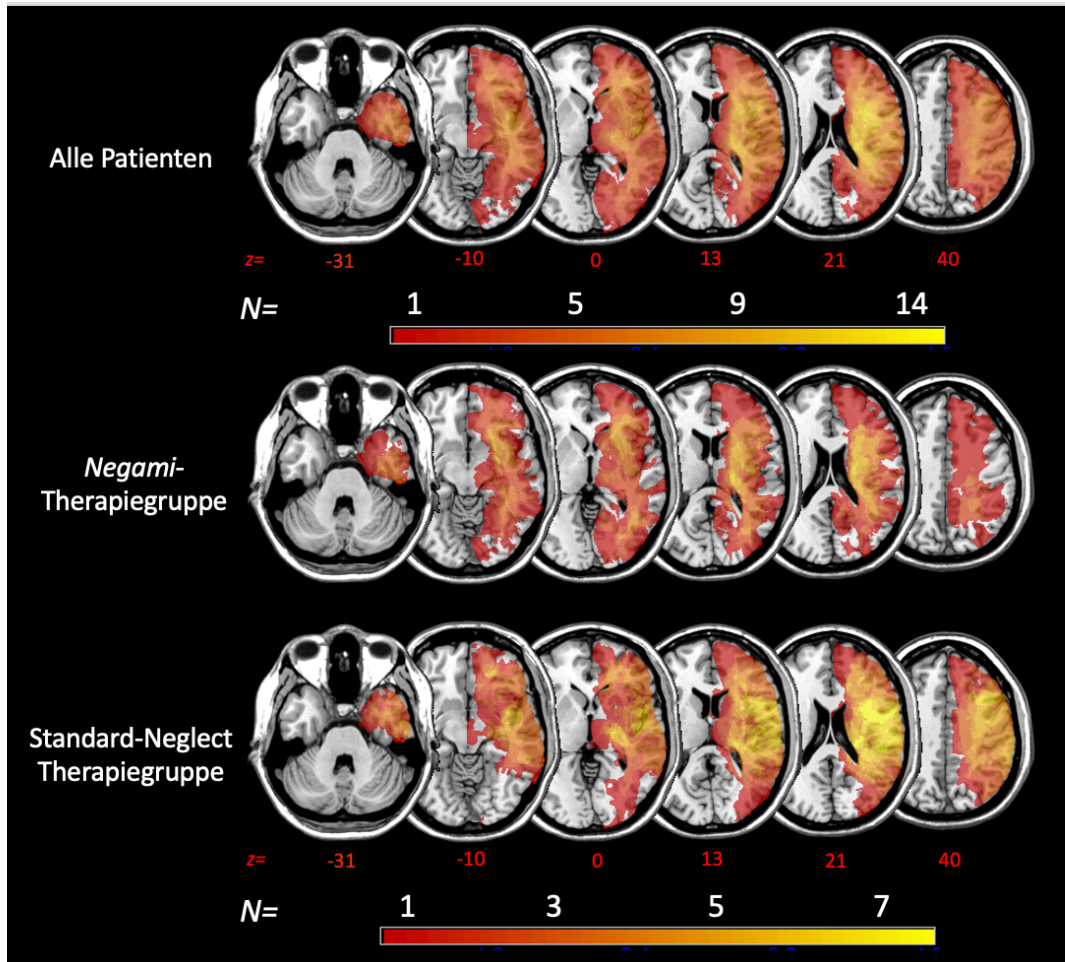
Zehn gesunde, ältere Probanden und zwanzig Patienten mit rechtsseitigem Schlaganfall und räumlichem Neglect nahmen an der Studie teil. Die Patienten wurden aus drei verschiedenen Rehabilitationseinrichtungen zwischen Oktober 2021 und Januar 2023 rekrutiert (Kliniken Schmieder, Stuttgart-Gerlingen; Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad; Kreiskliniken Reutlingen, Reutlingen). Sie wurden nach einer einfachen Randomisierung entweder der experimentellen *Negami*-Therapiegruppe (n=10) oder einer aktiven Kontrollgruppe zugewiesen, die eine Standard-Neglect-Therapie erhielten (n=10). Die Randomisierung erfolgte dabei anhand eines Zeitkriteriums. Die ersten zehn Patienten, die in den drei Rehabilitationseinrichtungen aufgenommen wurden, erhielten die experimentelle *Negami*-Therapie und die letzten zehn die Standard-Neglect-Therapie. Die demografischen und klinischen Details aller Teilnehmer sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die strukturelle Bildgebung erfolgte mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) als Teil der klinischen Routineuntersuchung, die bei allen Patienten in der Akutphase des Schlaganfalls durchgeführt wurden (Abbildung 5). Bei den verwendeten MR-Aufnahmen handelte es sich um FLAIR-Scans. Die Läsionskarten wurden mit SPM (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und der Clinical Toolbox 16 in den  $1 \times 1 \times 1$  mm<sup>3</sup> MNI-Raum normalisiert. Patienten mit Tumoren oder Patienten, bei denen die Scans keine offensichtlichen Läsionen zeigten, wurden nicht berücksichtigt. Alle Teilnehmer gaben ihre informierte Zustimmung zur Teilnahme an der Studie, die in Übereinstimmung mit den

ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt wurde (373/2021B02).

**Tabelle 1.** Demografische und klinische Daten aller 30 Studienteilnehmer (davon 20 Patienten mit einer rechten Hirnläsion nach Schlaganfall und 10 gesunde Teilnehmer).

	<i>Negami-Therapie</i> Gruppe	Standard Neglect- Therapie- Gruppe	Gesunde Teilnehmer
Anzahl	10	10	10
Geschlecht (M/W)	8/2	6/4	5/5
Alter	61.3 (15.2)	60.7 (12.45)	66 (11.9)
Ätiologie	5 Inf., 5 Blu.	4 Inf., 6 Blu.	
Post-Schlaganfall Intervall (Tage)	138.4 (192.1)	84 (33.86)	
Hemiparese (%)	100	100	
Eingangsdagnostik			
	<i>Letter CoC</i> 0.42 (0.28)	0.49 (0.29)	
	<i>Bells CoC</i> 0.38 (0.29)	0.34 (0.3)	
	<i>Abzeichnen Punktzahl</i> 4.4 (1.51)	4.3 (1.64)	
	<i>Linienbisektion EWB</i> 0.33 (2.5)	0.23 (0.17)	

Die Daten sind als Mittelwerte (Standardabweichung) dargestellt; CoC, Center of Cancellation (Rorden & Karnath, 2010); EWB, Endpoint Weightings Bias (McIntosh et al., 2017); In., Infarkt; Blu., Blutung



**Abbildung 5.** Einfache overlay plots. Overlaps von normalisierten, akuten Läsionen werden für alle Patienten ( $N = 20$ ) sowie für Patienten der *Negami*-Therapiegruppe ( $N = 10$ ) und der Standard-Neglect-Therapiegruppe ( $N = 10$ ) auf dem ch2-Template im MNI-Raum über MRICron dargestellt. Die axialen Schnitte beziehen sich auf die z-Koordinaten -31, -10, 0, 12, 21 und 40 mm. Die Farbe der Voxel steht für die Anzahl der Patienten mit Schäden an diesem Voxel ( $N_{\min} = 1$ ;  $N_{\max} = 14$  bzw.  $N_{\max} = 7$ ).

Das Einschlusskriterium für die Patienten zur Studienteilnahme war das Vorhandensein eines unilateralen Neglects. Zusätzlich zu den klinischen Verhaltensbeobachtungen mussten die diagnostischen Kriterien in mindestens zwei der folgenden vier Neglect-Tests erfüllt sein: Letter-Cancellation-Test (Weintraub & Mesulam, 1987), Bells-Cancellation-Test (Gauthier et al., 1989) Kopieraufgabe (Johannsen & Karnath, 2004), Linienbisektions-Aufgabe



(McIntosh et al., 2005). Alle vier Neglect-Tests wurden auf einem Samsung S7+ Tablet mit einer Bildschirmgröße von 285x185mm durchgeführt. Der Schweregrad des räumlichen Neglects wurde in den Durchstreichaufgaben über den CoC-Wert (Rorden & Karnath, 2010), in der Kopieraufgabe durch die Vergabe von Punkten für fehlende Details und Objekte (Johannsen & Karnath, 2004) und in der Linienbisektionsaufgabe durch den EWB-Wert (McIntosh et al., 2005; 2017) bestimmt. Für die Cut-off-Werte der einzelnen Diagnostiktests siehe Kapitel 1.4.2 Bedside-Verfahren.

## **2.2 Die Negami-App**

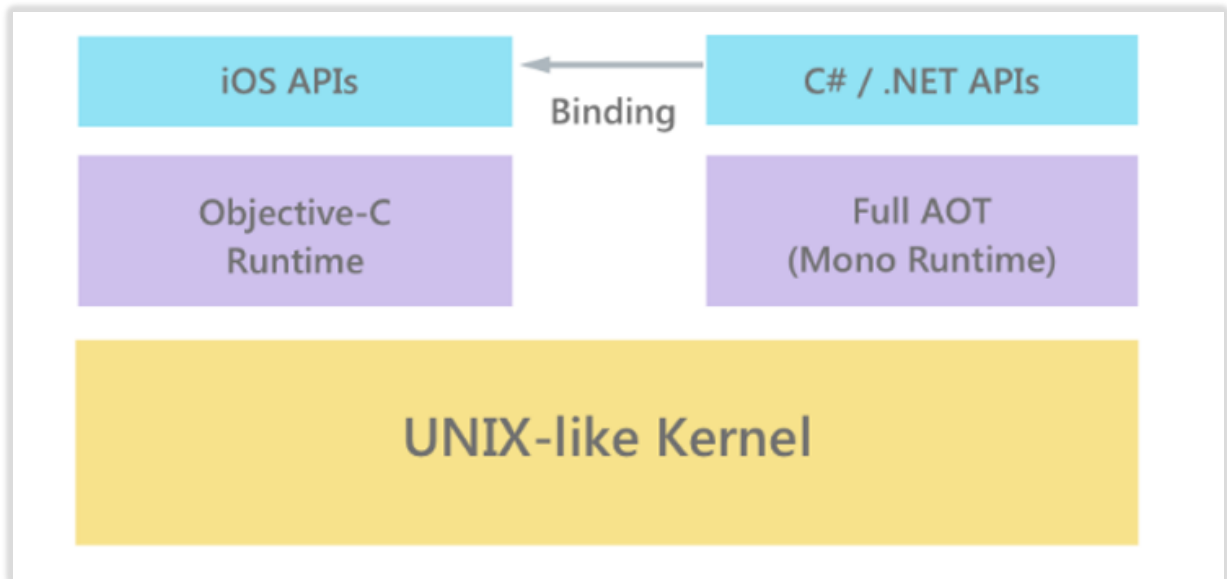
### *2.2.1 Überblick*

*Negami* (Stammler et al., 2023) ist eine mobile App, die die Behandlung von räumlichem Neglect mittels gamifizierter AR ermöglicht. Sie ist für die Nutzung auf Tablets optimiert. In dieser Studie wurde zum Training mit der App ein Apple iPad Pro 12,9" der dritten Generation verwendet. *Negami* bietet zwei verschiedene Aufgabentypen (Aufgabe A und Aufgabe B), die im folgenden Abschnitt näher erläutert werden. Bei beiden Aufgaben wird der Live-Videostream von der Rückkamera des Tablets auf dem Tablet-Bildschirm angezeigt. Dem Live-Stream wird zusätzlich ein virtuelles Element (Origami-Vogel) als 3D-Objekt hinzugefügt (augmentiert), dem man folgen (Aufgabe A) oder nach dem man suchen muss (Aufgabe B), indem man das Tablet im 3D-Raum bewegt. Eine überlagernde Navigationshilfe gibt dem Patienten visuelles Feedback und Orientierung.

### *2.2.2 Technischer Hintergrund*

Die *Negami*-App kann über die *Negami*-Homepage (siehe 3.3.2 Klinische Vorbereitung) heruntergeladen werden. Die App wurde in der Programmiersprache C# implementiert und verwendet das plattformübergreifende Open-Source-Framework Xamarin (Microsoft, 2023a). Dieses ermöglicht die Erstellung von nativen Android-, iOS- und Windows-Apps, indem UI (User Interface) und Code plattformübergreifend geteilt werden können. Die Xamarin-Plattform besteht aus den Projekten Xamarin.iOS und

Xamarin.Android, welche jeweils Implementierungen des Mono-Frameworks für iOS, beziehungsweise Android darstellen. Mono ist ein plattformübergreifendes Open-Source-.NET-kompatibles Software-Framework. Darüber hinaus enthält Xamarin die Xamarin.Forms-Bibliothek für die Erstellung plattformübergreifender Benutzeroberflächen mit XAML (Extensible Application Markup Language). XAML ist dabei eine von Microsoft entwickelte Beschreibungssprache zur Gestaltung grafischer Benutzeroberflächen. Eine in Xamarin.Forms erstellte Benutzeroberfläche wird dabei während des Erstellungsprozesses automatisch den nativen Steuerelementen der jeweiligen Plattform zugeordnet. Xamarin wurde für die Entwicklung der *Negami*-App gewählt, weil es eine native Performance bietet, die für spielbasierte Apps wichtig ist, sowie eine Abstraktionsschicht über viele plattformspezifische Anwendungsprogrammierschnittstellen (Application Programming Interface, [API]), wodurch die Entwicklungsgeschwindigkeit erhöht wird. Darüber hinaus bietet Xamarin eine Reihe von Bindings an, die den vollständigen Zugriff auf alle gerätespezifischen APIs ermöglichen (siehe Abbildung 6). Mit Xamarin erstellte Apps werden in native Pakete für jede Plattform kompiliert. Für die Android-Plattform wird der geschriebene Code in Intermediate Language (IL) übersetzt, der dann beim Start der App just-in-time in eine native Assembly kompiliert wird. Für iOS wird die App vollständig in nativen ARM-Assemblercode (Advanced Reduced Instruction Set Computer Machine) ahead-of-time-kompiliert (Abbildung 6, Microsoft, 2023b).



**Abbildung 6.** Architektur einer mit Xamarin entwickelten Anwendung (Microsoft, 2023b). AOT: ahead of time; API: application programming interface.

Durch die Verwendung von Xamarin konnte die gesamte Geschäftslogik und Benutzeroberfläche der *Negami*-App plattformübergreifend organisiert werden. Die Entwicklung folgte dem Model-View-View-Model Design Pattern und wendete weitere Best Practices an, wie IoC-Containers (Inversion of Control) für Dependency Injection, Command-Patterns und Event Aggregators. Darüber hinaus wurde die Funktionalität der Anwendung sowohl durch Unit-Tests als auch durch manuelle Tests überprüft. Zur Erleichterung der Datenerfassung wurde in einem späteren Schritt (siehe 3.3.1 Technische Weiterentwicklung) eine Datensynchronisierungsfunktion implementiert.

Anders als die Geschäftslogik und die UI-Elemente mussten sämtliche AR-Aspekte der App plattformspezifisch erstellt werden, da Xamarin keine Abstraktionsschicht für diese APIs bietet. Die Implementierung wurde nur für die iOS-Plattform abgeschlossen. Dazu wurde die Apple ARKit-Plattform (Apple-Developer, 2023b) verwendet (über native Bindungen, die von Xamarin.iOS bereitgestellt werden), um alle AR-spezifischen Programmteile zu implementieren, wie zum Beispiel das World-Tracking, das Platzieren und Rendern der Objekte im 3D-Raum und das Abrufen der aktuellen

Bildschirmposition des Vogels. Für Android kann in Zukunft die Google ARCore-Bibliothek verwendet werden, um die gleiche Logik zu integrieren.

Beim Einsatz der AR-App *Negami*, welche durch ARKit implementiert wurde, ist vom Anwender vor der Durchführung der Aufgaben eine korrekte Kalibrierung der Tabletkamera vorzunehmen. Die Kalibrierung beschreibt die Analyse der realen Umgebung und das Erkennen von Oberflächen durch das AR-System, um das augmentierte, virtuelle Element (Origami Vogel) in den realen Raum hinzuzufügen. Dazu werden extrinsische und intrinsische Parameter der Kamera gemessen, um präzise die Position und Orientierung von Objekten im Sichtfeld der Kamera zu bestimmen. Die intrinsischen Parameter beinhalten beispielsweise Faktoren wie Verzerrungen und Bildgröße, während extrinsische Parameter die Position und Orientierung der Kamera im dreidimensionalen Raum beschreiben. ARKit verwendet hierfür eine Technik namens „Structure from Motion (SfM)“. Durch SfM werden mehrere Bilder aus verschiedenen Blickwinkeln aufgenommen und mit Algorithmen in eine dreidimensionale Punktwolke umgewandelt, aus welcher ARKit die intrinsischen und extrinsischen Parameter der Kamera berechnen kann (Apple-Developer, 2023a). Laut Apple, den Herstellern von ARKit, können hierbei drei verschiedene Probleme auftreten: 1. Das unzureichende Erkennen von Merkmalen; 2. übermäßige Bewegung und 3. eine zu lange Dauer beim Erkennen von Oberflächen. Alle drei beschriebenen Problematiken führen dazu, dass keine Referenzpunkte gebildet werden können, die als Objekte im Sichtfeld der Kamera verankert werden. In diesem Fall fehlen der SfM die extrinsischen Parameter und das führt zu Ungenauigkeiten in der Kalibrierung und dem Tracking. Zur Lösung des ersten Problems könnten zusätzliche Lichtquellen dienen, sowie größere Bewegungen des Tablets, damit mehr Merkmale erfasst werden können. Das zweite Problem kann durch langsamere Tablet-Bewegungen behoben werden. Zur Lösung des dritten Problems sollte darauf geachtet werden, dass die Kamera auf ausreichend strukturierte Oberflächen gerichtet ist (Apple-Developer, 2023a).

### 2.2.3 Design

Da die Zielgruppe hauptsächlich aus älteren Menschen besteht, wurde das Design der App auf deren spezifische Bedürfnisse zugeschnitten, um eine möglichst positive Nutzererfahrung zu ermöglichen. Dies sollte unterstützt werden durch das Vermeiden von dunklen Farben im Appdesign. Als Grundfarbe der App wurde deshalb ein Hellblau gewählt. Die App sollte die Distanz und Fremdheit, die eine ältere Nutzergruppe häufig gegenüber digitalen Geräten empfindet, verringern. Das Training mit der *Negami*-App sollte sich nicht wie eine eintönige, obligatorische klinische Behandlung anfühlen. Stattdessen sollten die Patienten spielerisch die Motivation finden, an ihrer Genesung zu arbeiten. Gefühle der Frustration auf Seiten der Anwender sollten in jedem Fall vermieden werden. Erreicht werden sollte dies durch klare/kurze Anleitungen und Hilfestellungen zu den einzelnen Funktionen und Bedienmöglichkeiten der App. Die Hilfestellungen können optional ausgeblendet werden. Ebenso wurde im Design auf kurze Wege in der Bedienung und große Bedienknöpfe geachtet, die auch mit zitterigen oder steifen Fingern leicht zu erreichen sind. Von komplexen Symbolen oder Texten wurde abgesehen. Ebenfalls wurde berücksichtigt, dass Patienten mit Neglect Informationen auf der kontralateralen Seite nicht wahrnehmen. Umgesetzt wurde dies bei der Platzierung und Beschriftung der Übungstasten. Einfache Buchstaben wie „A“ und „B“ zur Betitelung der beiden Aufgabentypen wurden auf der rechten Seite des Tablets platziert (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Rechtsseitige Platzierung der Bedienknöpfe der *Negami*-App. Die beiden großen Bedienknöpfe erleichtern die Nutzung der App für Patienten mit Neglect.

Da Patienten mit Neglect häufig eine Hemiparese aufweisen, ist das beidhändige Halten des Tablets von rechts und links für einige Patienten nicht möglich. Darum können hemiparetische Patienten ebenso das Tablet mit der nicht betroffenen Hand von unten/mittig oder oben/mittig halten. Ist das Tablet für den Patienten zu schwer, um es in dieser einhändigen Position zu halten, kann eine Schlaufe mit Klettverschluss am Handballen des Patienten befestigt werden, die wiederum in der Mitte der Rückseite des Tablets angebracht wird, um dem Patienten das Tragen des Gewichts zu erleichtern (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8.** Anbringung der Handschlaufe beim Patienten zur Gewichtserleichterung des Tablets beim Ausführen der *Negami*-Aufgaben. 1. Der Therapeut fixiert die Handschlaufe an der Handfläche des Patienten mit der Klettseite auf der Handinnenfläche. 2. Das Tablet wird mit der Klettseite auf der Rückseite des Tablets mit leichtem Druck auf die Handinnenfläche des Patienten gelegt. 3. Nach kurzem Testen eines sicheren Haltens kann der Patient mit den *Negami*-Aufgaben beginnen.

Neben den Patienten gibt es eine weitere Nutzergruppe: die Therapeuten. Diese Nutzergruppe hat andere Anforderungen an die App als die Patienten. Da Therapeuten oft für mehrere Patienten gleichzeitig zuständig sind, müssen sie die Patienten so effizient wie möglich behandeln. Zu diesem Zweck bietet die App dem Therapeuten die Möglichkeit, das entsprechende Leistungsniveau aller Patienten an deren aktuellen Behandlungsstand anzupassen. Die Leistungsentwicklung jedes Patienten ist für den Therapeuten leicht sichtbar. Der Fortschritt des Patienten wird aufgezeichnet und kann vom Therapeuten jederzeit eingesehen werden, sodass die Übungen entsprechend erschwert oder erleichtert werden können.

#### 2.2.4 Aufgaben der *Negami*-App

Bei der typischen Nutzung von *Negami* sitzt der Teilnehmer auf einem Stuhl oder einem Rollstuhl (mit fixierten Bremsen). Wenn möglich, wird das Tablet sowohl mit der linken als auch mit der rechten Hand gehalten. Wenn der Teilnehmer halbseitig gelähmt ist, kann das Tablet wie beschrieben von unten oder oben

gehalten werden, wobei die Hand in der Mitte liegt. Durch Armbewegungen in Kombination mit Rumpfdrehungen kann das Tablet dann nach links oder rechts durch den realen Raum bewegt werden (Abbildung 9). Der Teilnehmer führt nacheinander zwei verschiedene Aufgaben aus.

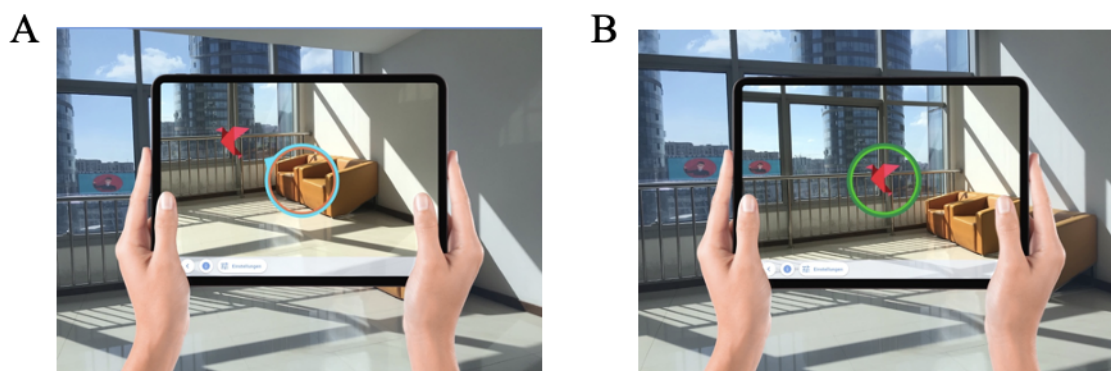


**Abbildung 9.** Patient bei der Ausführung der Aufgaben der *Negami*-App. Ein virtuelles Element (Origami-Vogel) wurde dem realen Raum, sichtbar über die Kamera des Tablets, hinzugefügt.

Die erste Aufgabe des Patienten (Aufgabe A: „Vogel folgen“) besteht darin, dem virtuellen Origami-Vogel durch den realen Raum zu folgen. Die Blick-/Kopf-/Körper-Achse des Patienten ist zu Beginn auf  $0^\circ$  (geradeaus) ausgerichtet. Beginnend an diesem Sollpunkt ( $0^\circ$ ) fliegt der Vogel mit sinusförmigen Bewegungen zu einer Seite des Raums (bei Neglect-Patienten zur kontralateralen, vernachlässigten Seite). Dabei sieht der Patient einen orangefarbenen Kreis in der Mitte des Bildschirms (Abbildung 10 A). Der Vogel sollte in diesem Kreis gehalten werden, während der Patient die Aufgabe ausführt. Sobald es dem Patienten nicht gelingt, dem Vogel zu folgen und ihn



während seines Fluges im Kreis zu halten, wird diesem eine zusätzliche Orientierungshilfe angeboten. Es erscheint eine blaue Kompassnadel, die dem Patienten zeigt, in welcher Richtung sich der Vogel befindet (siehe Abbildung 10 A). Die Aufgabe ist erfolgreich abgeschlossen, sobald der Vogel seine Flugbahn beendet hat und der Vogel mittig im orangefarbenen Kreis positioniert wurde. Während der Ausführung erhält der Patient ein auditives Feedback. Jedes Mal, wenn es dem Patienten gelingt, den Vogel in den orangefarbenen Kreis zu bringen, ertönt ein kurzer, heller Ton. Gelingt es dem Patienten, den Vogel dauerhaft im orangefarbenen Kreis zu halten, ist der Ton alle zwei Sekunden zu hören. Wenn die Aufgabe erfolgreich abgeschlossen wurde, erhält der Patient erneut ein auditives Feedback durch einen anderen Ton und ein visuelles Feedback durch den Wechsel der Farbe des Kreises zu grün (siehe Abbildung 10 B).



**Abbildung 10.** Aufgabe A: „Vogel folgen“. Der Patient hat die Aufgabe, dem fliegenden Origami-Vogel zu folgen und den Vogel innerhalb des orange/blauen Kreises zu halten (A). Wenn die Aufgabe erfolgreich gelöst wird, färbt sich der Kreis grün (B).

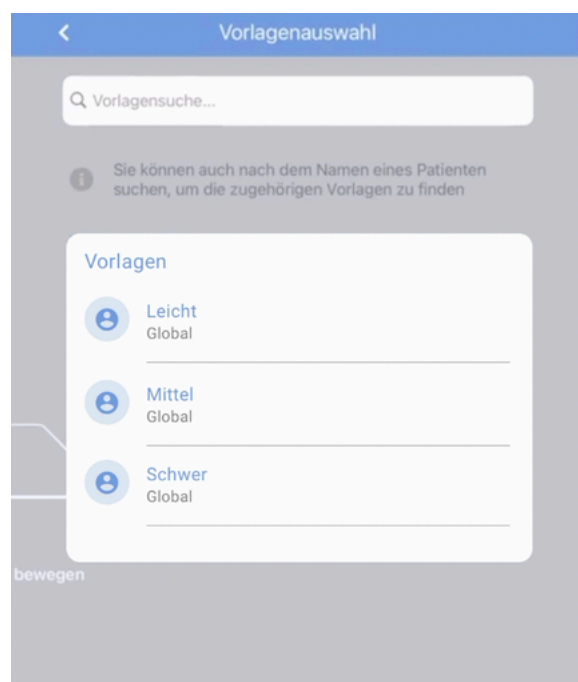
Am Ende eines erfolgreichen Versuchs werden die Optionen „Winkel ändern“ und „zu Punkt 0 führen“ auf dem Bildschirm angezeigt. Wenn der Patient/Therapeut die Aufgabe wiederholen möchte, kann dieser „zu Punkt 0 führen“ wählen, und wenn die Schwierigkeit der Aufgabe variiert werden soll, kann der Patient/Therapeut „Winkel ändern“ wählen. Außerdem kann zwischen drei

verschiedenen Schwierigkeitsgraden gewählt werden: leicht, mittel oder schwer (Tabelle 2). Die vordefinierten Schwierigkeitsstufen wurden als Vorlagen in der *Negami*-App gespeichert und können durch Antippen der entsprechenden Vorlage ausgewählt werden (siehe Abbildung 11).

**Tabelle 2.** Schwierigkeitsstufen der Aufgabe A. Winkelgrade sind die Raumkoordinaten des Teilnehmers, ausgehend von seiner geradeaus gerichteten Augen-/Kopf-/Körperausrichtung, die auf „0°“ gesetzt ist. Negative Werte geben Positionen links vom Teilnehmer an, positive Werte Positionen rechts vom Teilnehmer

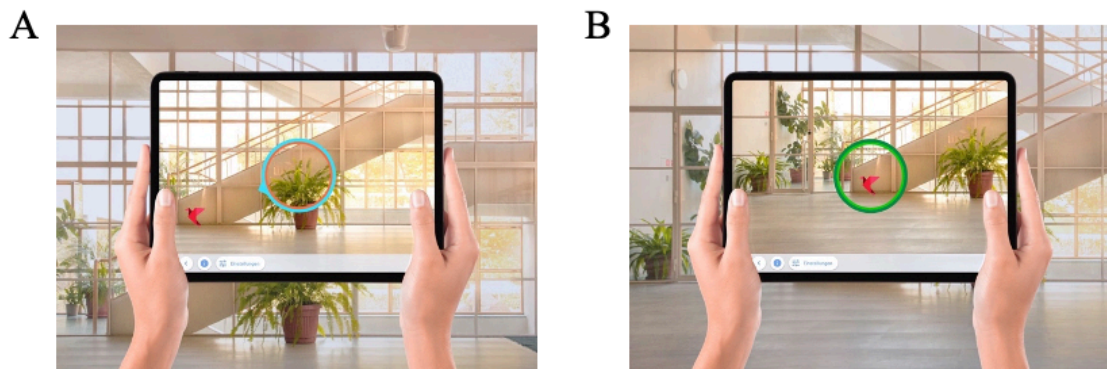
Schwierigkeitsstufe	Maximale Distanz des Vogelflugweges	Geschwindigkeit der Vogelbewegung	Amplitudenhöhe der Vogelbewegung
Leicht	Bis zu $\pm 35^\circ$	2.3°/Sek	6.8°
Mittel	Bis zu $\pm 55^\circ$	4.1°/Sek	8.0°
Schwer	Bis zu $\pm 85^\circ$	8.1°/Sek	11.3°

Sek, Sekunde.



**Abbildung 11.** Vorlagenauswahl im Menü der *Negami*-App.

In der zweiten Aufgabe der *Negami*-App (Aufgabe B: „Vogel finden“) versteckt der Therapeut den virtuellen Origami-Vogel im Raum um den Patienten. Dazu wird die Blick-/Kopf-/Körperausrichtung des Patienten wieder auf 0° gesetzt. Ausgehend von dieser Position versteckt der Therapeut den Vogel auf der linken/rechten Seite des Patienten, ohne dass der Patient ihn sieht. Dies geschieht am besten, indem der Therapeut hinter den Patienten tritt und das Tablet so über den Kopf des Patienten hält, dass dieser nicht sehen kann, wohin das Tablet genau zeigt. Der Bereich innerhalb dessen der Vogel vom Therapeuten versteckt werden soll, wird durch vordefinierte Schwierigkeitsstufen vorgegeben (Tabelle 3). Sobald der Therapeut den Vogel im Raum positioniert hat, indem er auf die Mitte des Bildschirms klickt, legt er das Tablet wieder in die Hand des Patienten. Der Patient wird dann angewiesen, den Vogel zu suchen. Sollte der Patient Schwierigkeiten haben, den Vogel zu finden, ist es möglich, dem Patienten eine Orientierungshilfe zu geben, indem die blaue Kompassnadel eingeschaltet wird (Abbildung 12 A). Die Aufgabe ist erfolgreich gelöst, wenn der Patient den Vogel findet und ihn in der Mitte des Kreises positioniert. Wie bei Aufgabe A färbt sich der Kreis daraufhin grün (Abbildung 12 B) und der Patient hört einen hellen Ton, der die erfolgreich gelöste Aufgabe signalisiert. Nach erfolgreichem Abschluss der Aufgabe werden die Optionen „Winkel ändern“ und „zu Punkt 0 führen“ angeboten, sodass die Aufgabe wiederholt oder im Schwierigkeitsgrad verändert werden kann.



**Abbildung 12.** Aufgabe B: „Vogel finden“. Der Patient muss den virtuellen Vogel suchen, der vom Therapeuten im umliegenden Raum versteckt wurde (in diesem Bild in der Ecke, am Fuß der Treppe) und ihn in den orange/blauen Kreis überführen (A). Wenn die Aufgabe erfolgreich gelöst wird, färbt sich der Kreis grün (B).

**Tabelle 3.** Schwierigkeitsstufen der Aufgabe B. Bei den Winkelgraden handelt es sich um die Raumkoordinaten des Teilnehmers, ausgehend von seiner geradeaus gerichteten Augen-/Kopf-/Körperausrichtung, die auf „0°“ gesetzt ist. Negative Werte geben Positionen links vom Teilnehmer an, positive Werte Positionen rechts vom Teilnehmer

Schwierigkeitsstufen	Bereich (entlang der horizontalen Dimension der Umgebung), in dem der Vogel versteckt werden kann
Leicht	0° bis -40° [oder 0° bis +40°]
Mittel	-40° bis -75° [oder +40° bis +75°]
Schwer	-75° bis -90° [oder +75° bis +90°]

## 2.3 Prozedur

### 2.3.1 Training und Intervention

Alle neurologischen Patienten erhielten die Therapie (*Negami*-Therapie oder Standard-Neglect Therapie) in ihrem Zimmer oder einem Behandlungszimmer auf der Station der jeweiligen Rehabilitationseinrichtung. Die gesunden Teilnehmer erhielten das Training aus Gründen der Vergleichbarkeit ebenfalls in einem geschlossenen Raum ähnlicher Größe. Die gesunden Teilnehmer erhielten eine einmalige Trainingseinheit mit *Negami*, die 20 bis 25 Minuten dauerte. Sie absolvierten in der ersten Hälfte Aufgabe A und in der zweiten Hälfte Aufgabe B, jeweils auf der höchsten Schwierigkeitsstufe.

Alle Patienten der *Negami*-Therapiegruppe erhielten über einen Zeitraum von zwei Wochen fünf Trainingssitzungen pro Woche unter Verwendung der *Negami*-App. Jede Sitzung dauerte etwa 25 Minuten. In der ersten Hälfte jeder Trainingssitzung bearbeiteten sie Aufgabe A und in der zweiten Hälfte Aufgabe B. Die erste Trainingssitzung begann immer mit der niedrigsten Schwierigkeitsstufe. Wurde der Schwierigkeitsgrad im Laufe des Trainings erhöht, begann die Trainingssitzung am Folgetag immer mit der Trainingsstufe, bei der das Training am Vortag beendet wurde. Das Erfolgskriterium für das Aufsteigen in die nächste Schwierigkeitsstufe war, dass die Aufgabe dreimal hintereinander erfolgreich bewältigt wurde. Die Rückkehr zu einer niedrigeren Schwierigkeitsstufe war angezeigt, wenn die Aufgabe zweimal hintereinander nicht gelöst wurde. Um eine Frustration des Patienten bei nicht gelösten Aufgaben zu vermeiden, wurde die Aufgabe A automatisch nach 30 Sekunden beendet, wenn der Vogel seine Flugbahn vollendet hatte und es dem Patienten nicht gelang, ihn in den Kreis zu befördern. Bei Aufgabe B wurde die Aufgabe nach 90 Sekunden automatisch abgebrochen. Der Abbruch wurde als ungelöste Aufgabe gewertet.

Die Neglect-Patienten der Standard-Neglect-Therapiegruppe erhielten die Standardbehandlung für Neglect der jeweiligen Rehabilitationseinrichtung. Diese bestand in allen Einrichtungen aus fünf Trainingssitzungen pro Woche, in denen ein standardmäßiges visuelles Scanning-Training und eine Explorationstherapie

durchgeführt wurden. Als visuelles Scanning-Training mussten die Patienten Punktwolken auf einem Computerbildschirm, die sich langsam mit 5-10° pro Sekunde von ipsiläsional nach kontralateral bewegen, mit den Augen folgen. Als Explorationstraining wurden Lese- und Kopieraufgaben, Bildbeschreibungen und kompensatorische Suchstrategien durchgeführt. Jede Sitzung dauerte etwa 25 Minuten.

### 2.3.2 Subjektive Bewertung der *Negami*-App

Um die Benutzerfreundlichkeit, Nebenwirkungen und Spielerfahrung der entwickelten App zu erfassen, wurden den gesunden Teilnehmern direkt nach ihrer einmaligen Trainingseinheit folgende Fragebögen vorgelegt: System Usability Scale (Brooke, 1996), Simulator Sickness Questionnaire (Kennedy et al., 1993) und Perception of Game Questionnaire (Boot et al., 2013). Zur Bewertung der Benutzerfreundlichkeit beantworteten die Probanden die zehn Fragen der System Usability Scale (SUS) anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala, die von 1 für „stimme überhaupt nicht zu“ bis 5 für „stimme voll zu“ reichte. Es wurde der Mittelwert für jeden Teilnehmer über alle Fragen hinweg berechnet. Zur Erfassung von Nebenwirkungen bei der Anwendung von *Negami* wurde der Fragebogen Simulator Sickness Questionnaire (SSQ) verwendet. Hierbei wurden eine Reihe von Symptomen, die unter dem Begriff „Cybersickness“ zusammengefasst werden, in Form einer 4-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 3 (überhaupt nicht, leicht, mäßig, stark) erfragt. Insgesamt wurden folgende 15 Symptome erfasst: allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Augenschmerzen, Schwierigkeiten zu fokussieren, erhöhter Speichelfluss, Schwitzen, Übelkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Völlegefühl, verschwommenes Sehen, Schwindel, unruhiger Magen und Aufstoßen. Auch hier wurde für jeden Teilnehmer der Mittelwert über alle Items berechnet. Schließlich wurde mit Hilfe des Perception of Game Questionnaire (PGTQ) erfragt, wie motivierend, frustrierend, herausfordernd und angenehm sie das Training mit *Negami* empfanden. Dabei wurde eine 7-stufige Likert-Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 7 (stimme voll und ganz zu) verwendet. Da jede

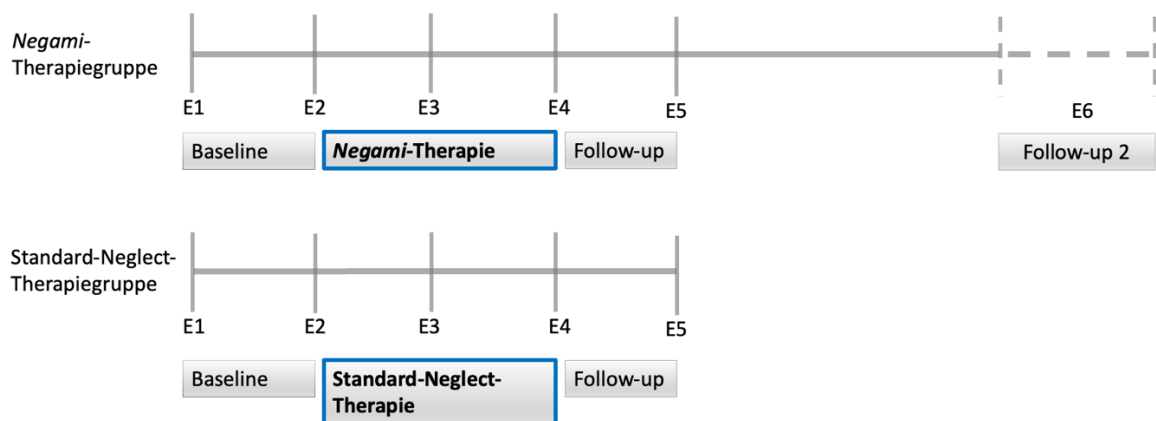
der vier Fragen einen anderen, eigenständigen Aspekt der Wahrnehmung von *Negami* abdeckt, wurde hier kein Mittelwert berechnet.

Die subjektiven Erfahrungen der *Negami*-Therapiegruppe mit der *Negami*-Behandlung wurde durch drei Fragen erfasst: (1) Wie zufrieden waren Sie mit der Behandlung? (2) Wie motivierend empfanden Sie die Behandlung? (3) Wie sehr haben Sie die Behandlung genossen? Die Antwortmöglichkeiten reichten von 1 bis 6, wobei 1 das beste Ergebnis darstellt. Die Patienten wurden außerdem gefragt, ob sie die Behandlung weiterempfehlen würden (ja/nein), und in einem offenen Antwortformat, ob sie Verbesserungsvorschläge haben.

### 2.3.3 Diagnostische Untersuchungen

Vor und nach der Intervention wurden beide Patientengruppen insgesamt fünfmal diagnostisch untersucht (Abbildung 13) und zwar mit den vier beschriebenen Neglect-Tests (Letter-Cancellation-Test, Bells-Cancellation-Test, Kopieraufgabe, Linienbisektions-Aufgabe; vgl. 2.1 Teilnehmer). Darüber hinaus wurde ein fünfter Test durchgeführt. Ähnlich wie bei der *Negami* Aufgabe B (siehe 2.2.4 Aufgaben der *Negami*-App) wurde der Patient angewiesen, den versteckten virtuellen Vogel zu finden. In dieser Testbedingung (als „Explorationstest“ bezeichnet) wurde jedoch kein Vogel versteckt, sondern die Explorationsbewegungen des Patienten wurden aufgezeichnet. Damit konnte die mittlere Verweildauer am entsprechenden Blickwinkelgrad des den Patienten umgebenden Raums berechnet werden.

Zwei der fünf diagnostischen Untersuchungen wurden vor Beginn der Intervention durchgeführt, um eine Kontrolle der Spontanremission zu ermöglichen (Abbildung 13; E1 und E2). Nach der ersten Woche des Trainings wurde eine dritte Untersuchung durchgeführt (Abbildung 13; E3). Nach Beendigung der Intervention wurden die Patienten beider Gruppen zwei weitere Male untersucht: unmittelbar nach- und eine Woche nach Beendigung des Trainings (Abbildung 13; E4 und E5). Zusätzlich wurde die *Negami*-Therapiegruppe in einem Zeitintervall von ein bis zwei Monaten nach Abschluss des Trainings untersucht (Abbildung 13; E6).



**Abbildung 13.** Versuchsaufbau der Wirksamkeitsuntersuchung. Fünf diagnostische Untersuchungen (E1 bis E5) wurden wöchentlich sowohl in der *Negami*-Therapiegruppe als auch in der Standard-Neglect-Therapiegruppe durchgeführt. Zusätzlich wurde die *Negami*-Gruppe in einem Zeitabstand von ein bis zwei Monaten nach Abschluss des Trainings untersucht.

### 3. Ergebnisse

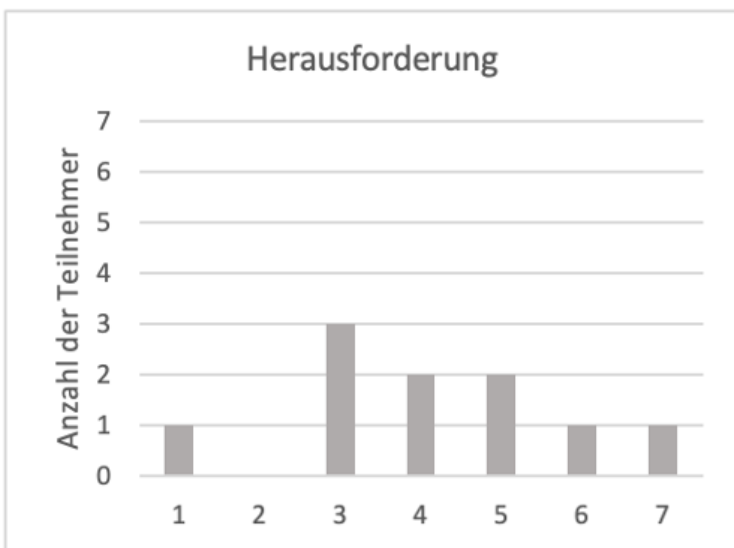
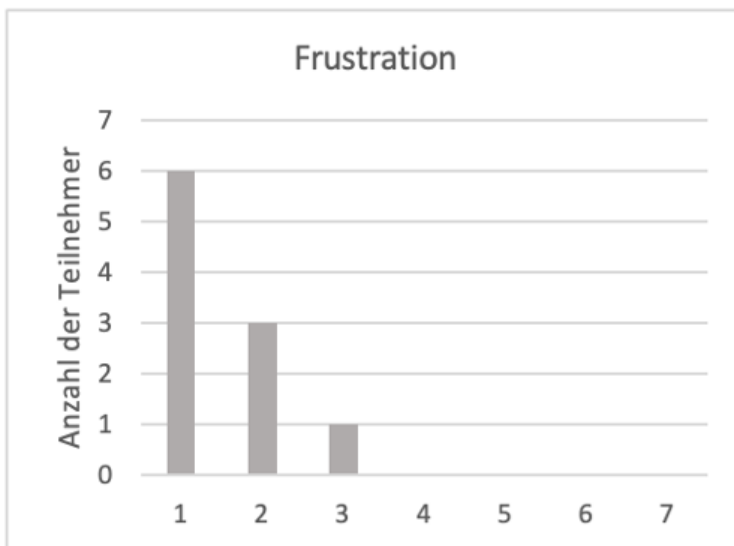
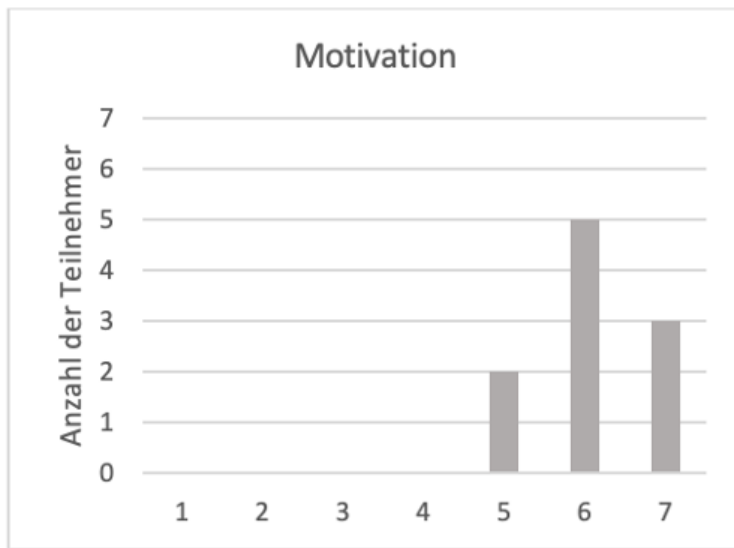
#### 3.1 Subjektive Erfahrungen zur Negami-App

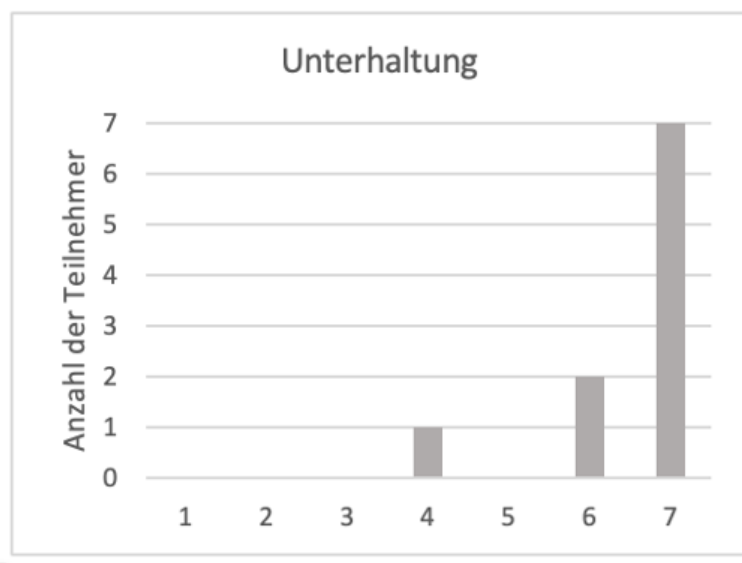
##### 3.1.1 Gesunde Teilnehmer

Die Ergebnisse der gesunden, älteren Teilnehmer aus dem SUS zur Benutzerfreundlichkeit ergaben einen Mittelwert von 4.3 (SD=0.6), was bedeutet, dass die Benutzerfreundlichkeit der *Negami*-App im Durchschnitt als hoch bis sehr hoch bewertet wurde. Außerdem wurden kaum Nebenwirkungen festgestellt, wie der SSQ mit einem Mittelwert von 0.8 (SD=1.32) zeigt. Lediglich ein Patient berichtete über leichte Symptome der Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwierigkeiten beim Fokussieren und verschwommenes Sehen. Darüber hinaus berichteten zwei andere Teilnehmer über leichte Probleme mit angestregten Augen und der Fokussierung. Keiner berichtete über mäßige oder starke Nebenwirkungen. Schließlich wurden mit dem PGTQ die Dimensionen Motivation, Frustration, Herausforderung und Unterhaltung während des Trainings mit *Negami* erfasst. Die Bewertungen der gesunden Teilnehmer zu diesen Dimensionen sind in Abbildung 14 dargestellt. Die Teilnehmer empfanden



*Negami* als motivierend (Mittelwert=6.1, SD=0.7) und sehr unterhaltsam (Mittelwert=6.5, SD=0.9). Das Training wurde nicht als frustrierend empfunden (Mittelwert=1.5, SD=0.7). Allerdings empfanden einige Teilnehmer das Training als herausfordernd, während es für andere dies nicht war (Mittelwert=4.1, SD=1.7).



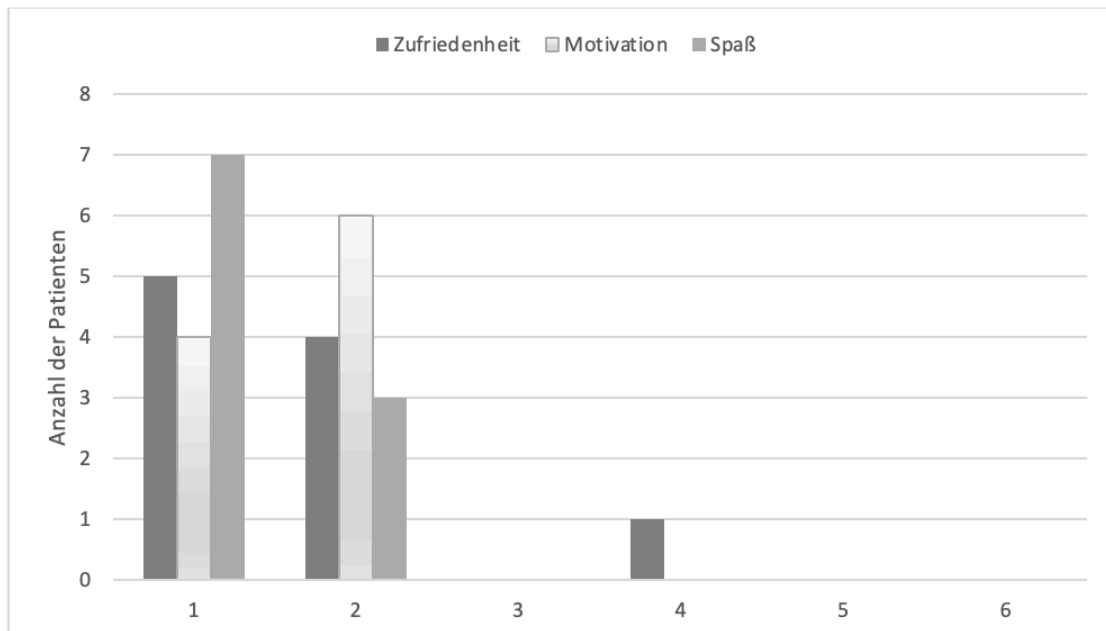


**Abbildung 14.** Bewertung des Trainings der *Negami*-App durch gesunde, ältere Teilnehmer auf den Dimensionen: Motivation, Frustration, Herausforderung und Unterhaltung. Dabei steht 1 für „Ich stimme überhaupt nicht zu“ und 7 für „Ich stimme voll zu“. Zehn gesunde Probanden nahmen an dieser Umfrage teil.

### 3.1.2 Patienten der *Negami*-Therapiegruppe

Eine Analyse der Berichte der Patienten über die Nutzung der App ergab, dass alle zehn Patienten die Behandlung mit *Negami* weiterempfehlen. Die Bewertung der App-Behandlung durch die Patienten in Bezug auf die Bereiche Spaß, Zufriedenheit und Motivation ist in Abbildung 15 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass alle Patienten die Behandlung mit *Negami* in allen drei Bereichen mit den höchsten zwei Antwortmöglichkeiten bewertet haben. Nur einer der Patienten wählte bei der Zufriedenheit die Punktzahl vier. Diese sehr positiven Bewertungen sind unabhängig vom Schweregrad des Neglects, da die Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten zwischen den Bereichen Zufriedenheit, Motivation und Spaß und dem Schweregrad des Neglects (ausgedrückt als Mittelwert des CoC aus den beiden Cancellation-Aufgaben) nicht signifikant waren (Zufriedenheit:  $r_s=0.21$ , Motivation:  $r_s=0.57$ , Spaß:  $r_s=0.42$ ; alle  $p \geq 0.086$ ). Hinsichtlich der Verbesserungsvorschläge im offenen Antwortformat berichteten drei der zehn Patienten mit Neglect und Hemiparese, dass sie aufgrund des Gewichts Schwierigkeiten hatten, das Tablet zu halten. Sie mussten das Tablet

mit einer Hand statt mit beiden Händen halten. Ein Patient merkte an, dass ältere Patienten mit der Behandlung digital überfordert sein könnten. Alle anderen Patienten hatten keine Verbesserungsvorschläge.



**Abbildung 15.** Bewertung des Trainings der *Negami*-App durch Schlaganfallpatienten mit Neglect in den Bereichen: Zufriedenheit, Motivation und Spaß. Dabei steht 1 für die beste und 6 die niedrigste zu erreichende Punktzahl. Zehn Patienten nahmen an der Umfrage teil.

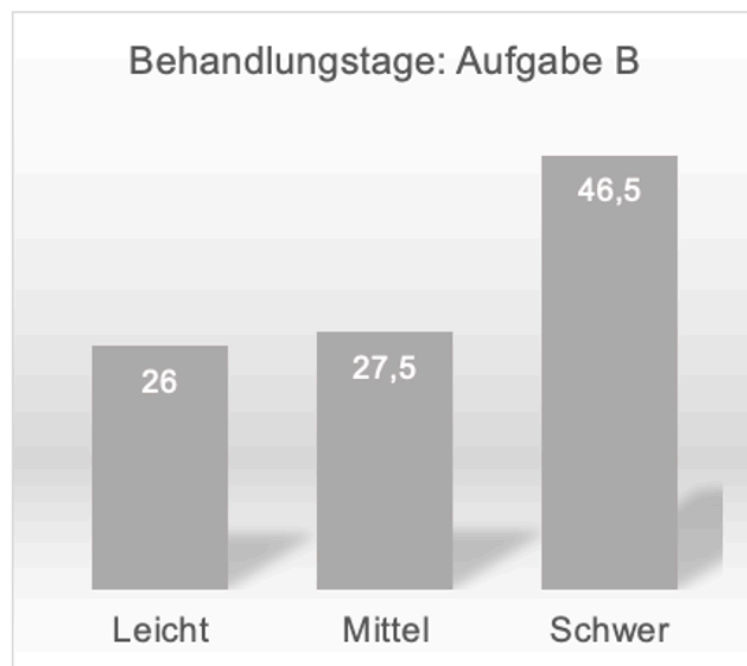
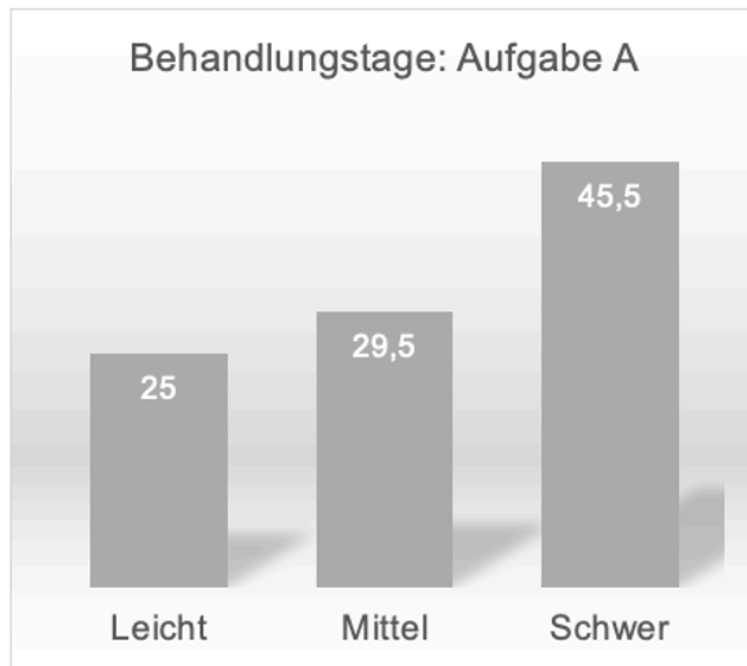
### 3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeitsuntersuchung der *Negami*-App

#### 3.2.1 Deskriptive Ergebnisse der Therapie mit *Negami*

Die Patienten der *Negami*-Therapiegruppe absolvierten die meisten Tage der zweiwöchigen Trainingszeit auf dem höchsten Schwierigkeitsgrad (vgl. Abbildung 16). Bei der letzten Trainingseinheit erreichten acht von zehn Patienten aus der *Negami*-Gruppe den Schwierigkeitsgrad „schwer“ in Aufgabe A; zwei von zehn Patienten erreichten den Schwierigkeitsgrad „mittel“. Innerhalb des zweiwöchigen Trainingszeitraums mussten drei der Patienten aus der *Negami*-Gruppe einmalig zu einem niedrigeren Schwierigkeitsgrad zurückkehren, weil sie die Aufgabe A zweimal hintereinander auf einem

bestimmten Schwierigkeitsgrad nicht gelöst hatten und dadurch das Abbruchkriterium erreicht wurde. Im Durchschnitt wurde bei Aufgabe A die Schwierigkeitsstufe „mittel“ nach 2.8 (SD=0.92) Trainingstagen und die Schwierigkeitsstufe „schwer“ nach 4.9 (SD=2.2) Tagen erreicht.

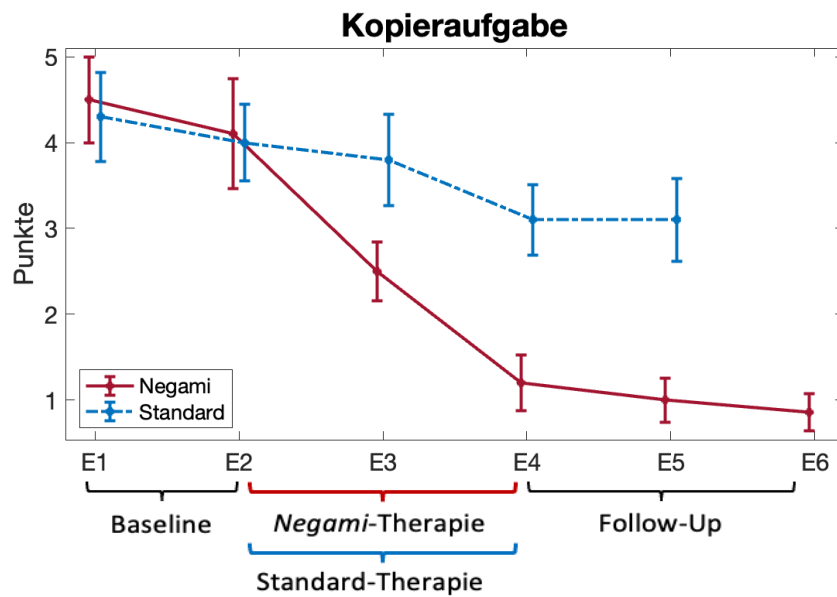
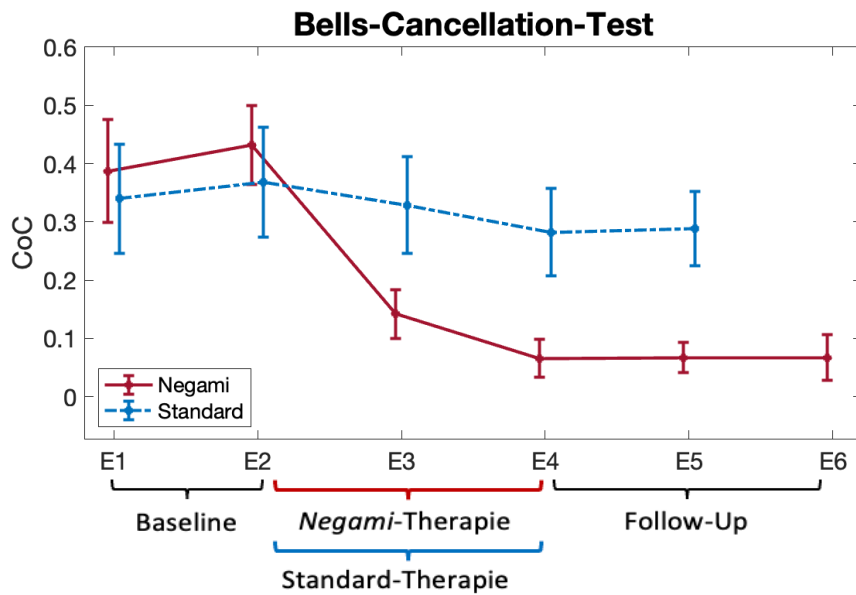
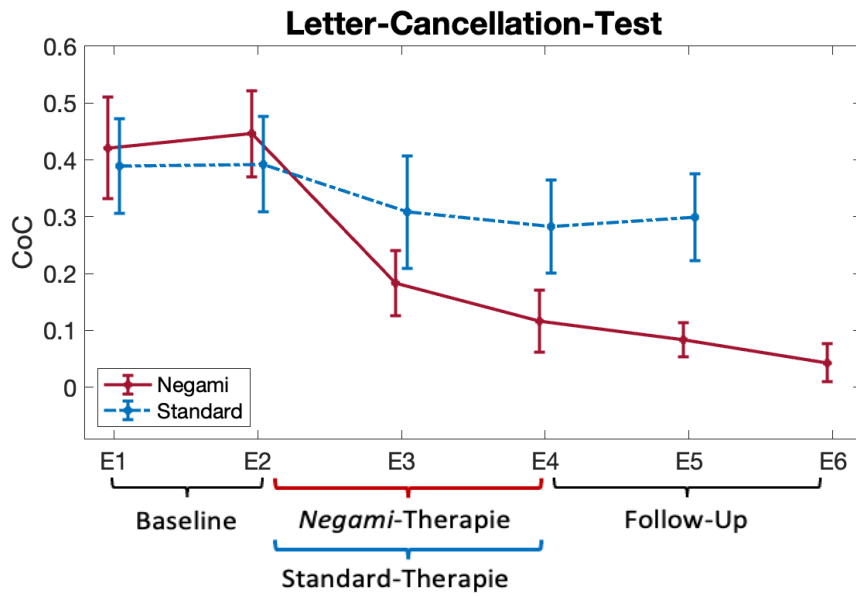
Bei Aufgabe B erreichten neun der zehn Patienten aus der *Negami*-Gruppe mit der letzten Trainingseinheit den Schwierigkeitsgrad „schwer“; einer von zehn Patienten erreichte das Schwierigkeitsniveau „mittel“. Keiner der Patienten musste während des Therapiezeitraums auf eine niedrigere Schwierigkeitsstufe zurückkehren. In Aufgabe B wurde im Durchschnitt das Schwierigkeitsniveau „mittel“ nach 3.3 (SD=1.49) Trainingstagen und die Schwierigkeitsstufe „schwer“ nach 6.2 (SD=2.2) Tagen erreicht.



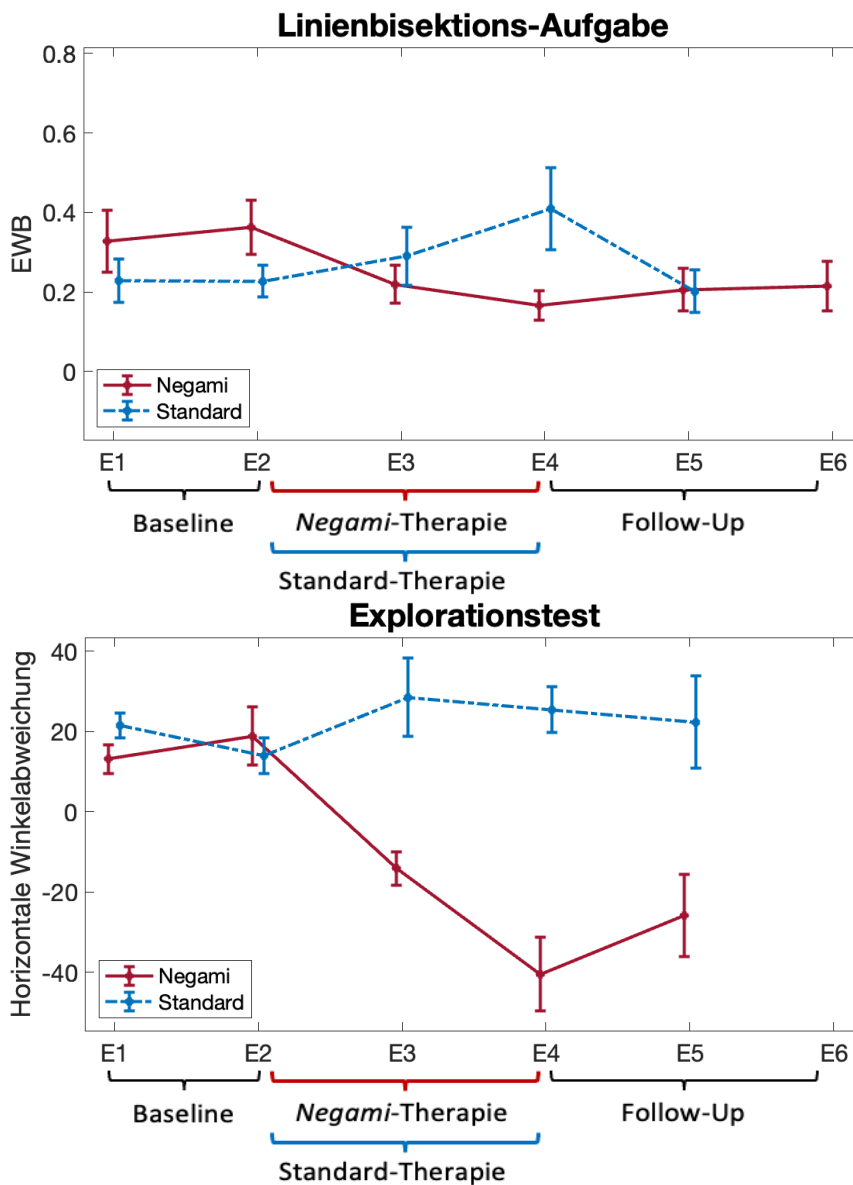
**Abbildung 16.** Absolute Anzahl der Trainingstage der *Negami*-App, die auf den drei Schwierigkeitsstufen „leicht, mittel, schwer“ der Aufgaben A und B absolviert wurden. Jeder der zehn Patienten erhielt zehn Trainingseinheiten, wodurch die maximale Anzahl an Trainingstagen in der Summe 100 beträgt.

### 3.2.2 Kontrolle auf Spontanerholung

Abbildung 17 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der *Negami*-Therapie-Gruppe und der Gruppe mit Standard-Neglect-Therapie über alle diagnostischen Untersuchungen. Für alle statistischen Untersuchungen wurde IBM SPSS Statistics (IBM Corp., 2021; Vers. 28) verwendet. In beiden Gruppen konnten für alle fünf Neglect-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten E1 und E2 festgestellt werden (*Negami*-Therapie-Gruppe: abhängige t-Tests für alle fünf Neglect-Tests:  $p > 0.26$ ; Standard-Neglect-Therapie-Gruppe: für alle fünf Neglect-Tests  $p > 0.23$ ). Eine Spontanremission konnte damit zu Beginn der Behandlung für beide Gruppen ausgeschlossen werden. Für die folgenden Analysen wurden daher die beiden Messzeitpunkte E1 und E2 zu einer („Baseline“-)Variable, getrennt für jeden der fünf diagnostischen Neglect-Tests, zusammengefasst.







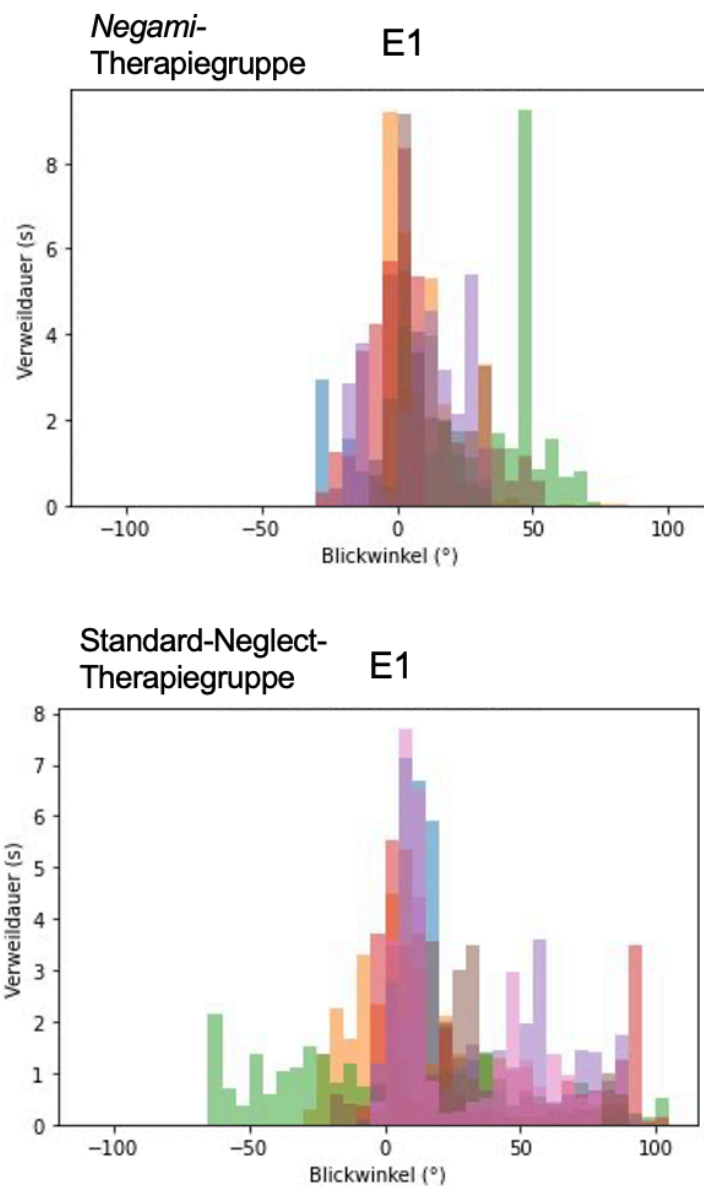
**Abbildung 17.** Ergebnisse in dem Letter-Cancellation-Test, dem Bells-Cancellation-Test, der Kopieraufgabe, der Linienbisektions-Aufgabe und dem Explorationstest für die diagnostischen Untersuchungszeitpunkte E1 bis E6. Dargestellt sind die Ergebnisse für die *Negami*-Therapiegruppe (*rot*) und für die Standard-Neglect-Therapiegruppe (*blau*).

### 3.2.3 Therapieeffekte

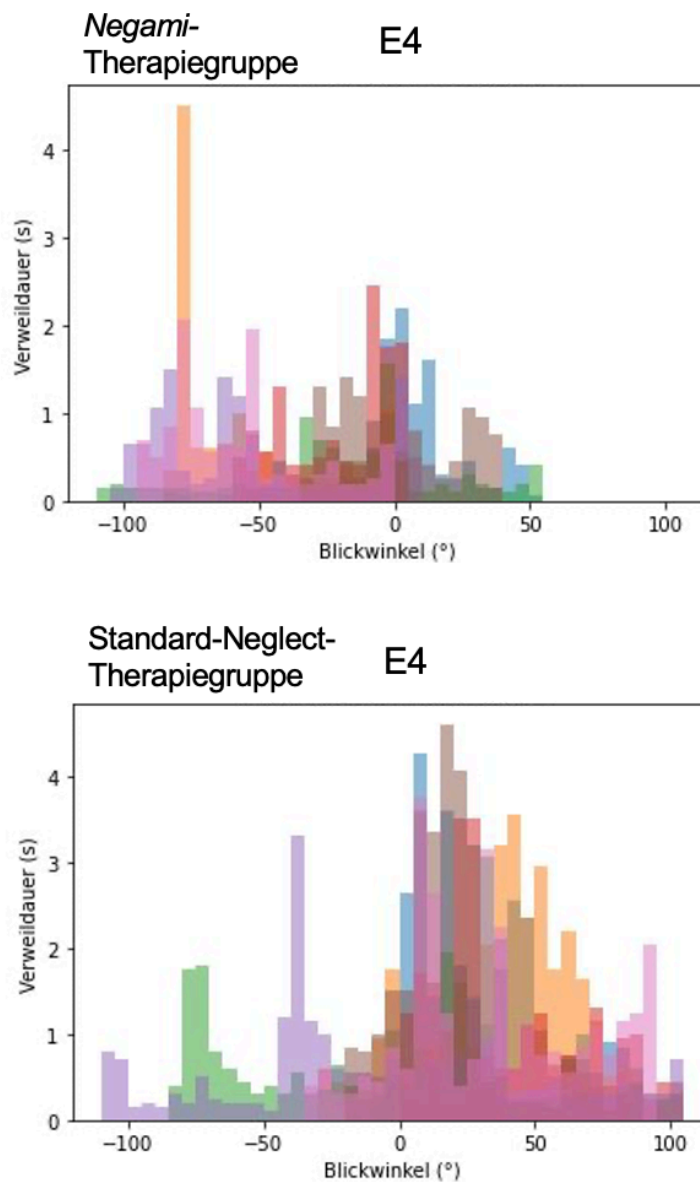
Zur statistischen Prüfung der Therapieeffekte wurden im ersten Schritt ANOVAs mit Messwiederholung mit den Gruppenfaktoren: *Negami*-Therapie versus Standard-Neglect-Therapie für die diagnostischen Untersuchungszeitpunkte (Baseline, E3, E4, E5) durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde als  $p < 0.05$  definiert. Es wurden für alle fünf Neglect-Tests signifikante Interaktionseffekte gefunden (Letter-Cancellation-Test:  $F(3,54)=2.38$ ,  $p=0.11$ ,  $\eta^2=0.18$ ; Bells-Cancellation-Test: mit Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(3,36)=6.49$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2=0.31$ ; Kopieraufgabe:  $F(3,54)=8.3$ ,  $p < 0.01$ ,  $\eta^2=0.32$ ; Linienbisektions-Aufgabe: mit Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(3,31)=3.4$ ,  $p=0.03$ ,  $\eta^2=0.17$ ; Explorationstest:  $F(3,39)=5.35$ ,  $p=0.03$ ,  $\eta^2=0.29$ ).

Aufgrund der Interaktionseffekte wurden im nächsten Schritt für die Post-hoc-Analysen die einfachen Haupteffekte der Innersubjektfaktoren (Zeitpunkte innerhalb der jeweiligen Therapiegruppe) und der Zwischensubjektfaktoren (für jeden einzelnen Zeitpunkt zwischen beiden Therapiegruppen) untersucht. Dazu wurden paarweise t-Tests durchgeführt, um die Faktoren innerhalb der Probanden mit einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von  $p < 0.0125$  zu untersuchen. Für die *Negami*-Therapiegruppe ergaben paarweise t-Test-Vergleiche für „Baseline“ versus Zeitpunkt E4, der Untersuchungszeitpunkt direkt nach Beendigung der Intervention, signifikante Unterschiede in vier von fünf diagnostischen Neglect-Tests (Letter-Cancellation-Test:  $t(9)=4.95$ ,  $p < 0.01$ ,  $d=0.2$ ; Bells-Cancellation-Test:  $t(9)=5.7$ ,  $p < 0.01$ ,  $d=0.19$ ; Kopieraufgabe:  $t(9)=6.02$ ,  $p < 0.01$ ,  $d=1.63$ ; Linienbisektions-Aufgabe:  $t(8)=3.75$ ,  $p=0.01$ ,  $d=0.2$ ). Ein deutlicher numerischer, aber nicht signifikanter Unterschied wurde für den Explorationstest festgestellt ( $t(6)=4.47$ ,  $p=0.02$ ; vgl. Abbildung 17). Für die Gruppe der Standard-Neglect-Therapie ergaben die Vergleiche zwischen „Baseline“ und dem Zeitpunkt E4 eine signifikante Verbesserung bei der Kopieraufgabe ( $t(9)=2.4$ ,  $p=0.01$ ,  $d=1.38$ ). Für die anderen vier Untersuchungstests wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Letter-Cancellation-Test:  $t(9)=1.88$ ,  $p=0.05$ ; Bells-Cancellation-Test:  $t(9)=0.98$ ,  $p=0.35$ ; Linienbisektions-Aufgabe:  $t(9)=-1.92$ ,  $p=0.04$ ; Explorationstest:  $t(8)=-1.49$ ,  $p=0.09$ ).

Eine deskriptive Darstellung der Veränderung im Explorationstest für die Zeitpunkte E1 sind der Abbildung 18 und E4 der Abbildung 19 zu entnehmen. Zum Zeitpunkt E1 ist zu sehen, dass das Explorationsverhalten beider Gruppen primär auf ipsiläsionale (rechte) Blickwinkelgrade bis 0° beschränkt ist. Zum Zeitpunkt E4 ist erkennbar, dass sich deutlich mehr Patienten (gekennzeichnet durch verschiedene Farben) der *Negami*-Therapiegruppe im Vergleich zur Standard-Neglect-Therapiegruppe ihrer kontraläsionalen (linken) Seite zuwenden, wohingegen die Patienten der Standard-Neglect-Therapiegruppe nach wie vor länger ipsiläsionale (rechte) Blickwinkelgrade explorieren.



**Abbildung 18.** Explorationstest zum Zeitpunkt E1. Dargestellt ist die mittlere Verweildauer jedes Patienten in Sekunden (s) für den entsprechenden Blickwinkelgrad. *Oben* dargestellt sind die Ergebnisse der *Negami*-Therapiegruppe; *unten* die Ergebnisse der Standard-Neglect-Therapiegruppe. In jeder Gruppe sind die einzelnen Patienten durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet.



**Abbildung 19.** Explorationstest zum Zeitpunkt E4. Dargestellt ist die mittlere Verweildauer jedes Patienten in Sekunden (s) für den entsprechenden Blickwinkelgrad. *Oben* dargestellt sind die Ergebnisse der *Negami*-Therapiegruppe; *unten* die Ergebnisse der Standard-Neglect-Therapiegruppe. In jeder Gruppe sind die einzelnen Patienten durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet.

Um zu untersuchen, ob es zwischen der ersten und der zweiten Trainingswoche, zwischen E3 und E4, eine Veränderung im Neglect-Verhalten

gab, wurden weitere gepaarte t-Tests durchgeführt. In der *Negami*-Therapiegruppe zeigte hierbei der Explorationstest einen signifikanten Unterschied ( $t(6)=3.18$ ,  $p=0.01$ ;  $d=21.88$ ) in allen anderen vier diagnostischen Untersuchungstests:  $p>0.02$ ). In der Standard-Neglect-Therapiegruppe wurde der einzige signifikante Unterschied zwischen E3 und E4 bei der Kopieraufgabe festgestellt ( $t(9)=2.69$ ,  $p=0.01$ ,  $d=0.82$ ) alle anderen vier diagnostischen Untersuchungstests:  $p>0.22$ ).

Zur Untersuchung der einfachen Haupteffekte der Zwischensubjektfaktoren (Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen für jeden diagnostischen Untersuchungszeitpunkt) wurden t-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der „Baseline“ wurden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Dies galt für alle fünf diagnostischen Tests. Signifikante Unterschiede wurden ab der ersten Woche der Therapie beobachtet (E3) und für den Explorationstest festgestellt. Bei der diagnostischen Untersuchung E4 unterschieden sich der Bells-Cancellation-Test, die Kopieraufgabe und der Explorationstest signifikant zwischen den beiden Gruppen zugunsten der *Negami*-Therapiegruppe. Bei der diagnostischen Untersuchung E5 war dies für alle Neglect-Tests, außer der Linienbisektions-Aufgabe, erneut der Fall.

**Tabelle 4.** Zwischen-Gruppen-Vergleiche für jeden diagnostischen Untersuchungszeitpunkt für alle fünf Neglect-Tests.

	Letter-Cancellation	Bells-Cancellation	Kopieraufgabe	Linienbisektions-Aufgabe	Explorationstest
Base-line	t(18)=0.4, p=0.35	t(18)=0.47, p=0.65	t(18)=0.21, p=0.42	t(17)=1.58, p=0.07	t(15)=-0.33, p=0.75
E3	t(14)=-1.09, p=0.15	t(13)=-2.02, p=0.32	t(18)=-2.05, p=0.03	t(17)=-0.78, p=0.22	t(13)=-3.9, p<0.01*, d=25.26
E4	t(18)=-1.7, p=0.05	t(12)=-2.68, p=0.01*, d=0.18	t(18)=-3.64, p<0.01*, d=1.17	t(17)=-2.11, p=0.03	t(15)=-5.81, p<0.01*, d=23
E5	t(11)=-2.65, p=0.01*, d=0.18	t(12)=-3.22, p=0.01*, d=0.15	t(18)=-3.84, p<0.01*, d=1.22	t(17)=0.46, p=0.48	t(15)=-2.87, p<0.01*, d=34.6

\*= Signifikante Mittelwertsdifferenz zwischen den Gruppen bei einem korrigierten Bonferroni-Niveau von 0.0125.

### 3.2.4 Follow-up Untersuchungen

Paarweise t-Vergleiche zeigten keine Signifikanz für die *Negami*-Therapiegruppe zwischen den Zeitpunkten E4 und E5 für alle fünf Neglect-Tests (alle  $p > 0.29$ ) sowie zwischen E5 und der Nachuntersuchung E6, ebenfalls für alle durchgeführten Neglect-Tests (alle  $p > 0.35$ ). Dies deutet darauf hin, dass die Verbesserungen durch die *Negami*-Therapie stabil blieben. Leider konnte der letztgenannte Vergleich für den Explorationstest nicht durchgeführt werden, da für den Untersuchungszeitpunkt E6 die Daten für alle Probanden fehlten. Der Datenverlust wurde durch ein Update der App verursacht, das eine cloudbasierte Datenspeicherung implementieren sollte (siehe unten 3.3.1 Technische Weiterentwicklung). Das Update löschte die zuletzt erhobenen Daten, die manuell noch nicht extern gesichert wurden, was zu einem unwiderruflichen Datenverlust für den Explorationstest von E6 führte. In der Gruppe der Standard-

Neglect-Therapie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten E4 und E5 für alle fünf Neglect-Tests gefunden (alle  $p > 0.06$ ).

### **3.3 Weiterentwicklung der Negami-App**

#### *3.3.1 Technische Weiterentwicklung*

Aus der Forschungsarbeit und den daraus gewonnenen Erkenntnissen zur Nutzung von *Negami* im Klinikalltag fand eine fortlaufende technische Weiterentwicklung der App statt. Diese beinhaltet Anpassungen zur Erleichterung der klinischen Anwendung.

Als erstes wurde das Verstecken des virtuellen Origami-Vogels bei Aufgabe B der *Negami*-App in einen automatisierten Prozess umgewandelt. Statt der manuellen Platzierung des Vogels durch den Therapeuten wird der Vogel nun je nach ausgewählten Winkelbereich per Zufallsgenerierung platziert.

Die weiteren Entwicklungen der App umfassten die Erweiterung der Einstellungsmöglichkeiten der beiden Aufgaben. Unabhängig von den definierten Vorlagen (leicht, mittel, schwierig), die in dieser Studie verwendet wurden, kann der Therapeut nun für beide Aufgaben (A, B) individuelle Einstellungen für einzelne Patienten vornehmen. Für Aufgabe A kann die Geschwindigkeit des Vogels, die Vogelgröße, die Länge des Vogel-Weges und die Amplitude der Vogelbewegung verändert werden. Für Aufgabe B kann der Bereich der Winkelgrade verändert werden, zwischen welchen der Vogel automatisiert versteckt werden soll. Weiter kann die Vogelgröße verändert werden und die Navigationshilfe (blaue Kompassnadel) kann optional ein- oder ausgeschaltet werden. Es besteht bei beiden Aufgaben die Option, das Training nach links oder nach rechts stattfinden zu lassen. Diese individuellen Einstellungen können als Vorlage für den aktuell ausgewählten Patienten gespeichert, oder als eine globale Vorlage verwendet werden, die dann auf allen Patientenprofilen sichtbar ist (siehe Abbildung 19).

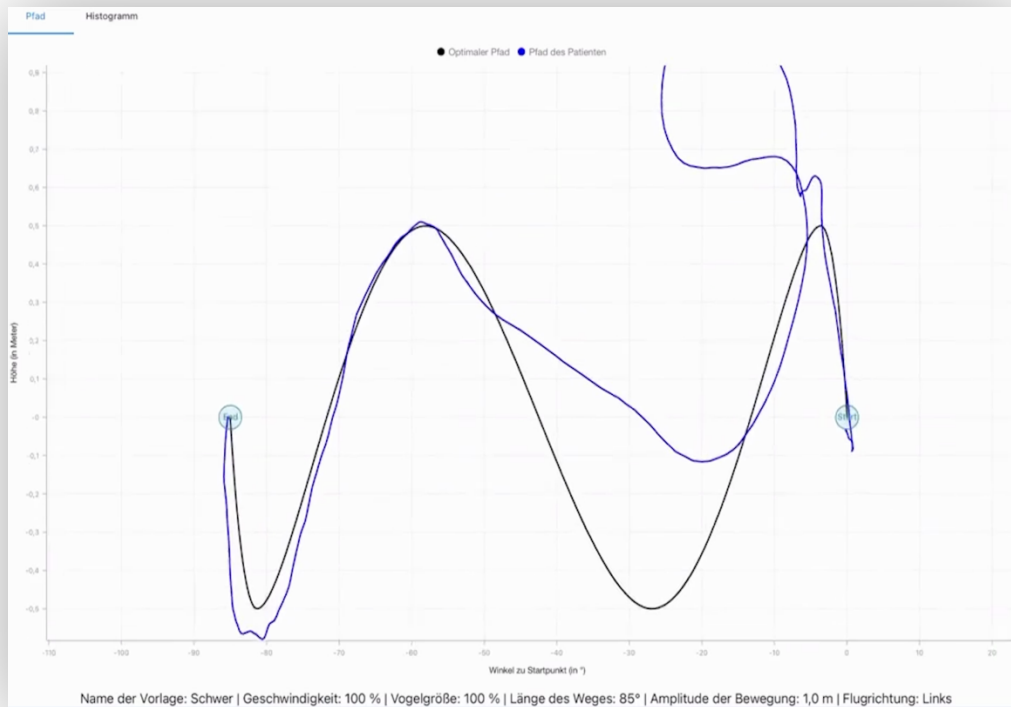


The image displays two screenshots of the 'Neue Vorlage anlegen' (Create New Template) screen in the Negami-App. Both screens have a blue header with the title 'Neue Vorlage anlegen' and two tabs: 'Namen eingeben' and 'Kopie von Schwer'. Below the tabs, there are two radio buttons for 'Verfügbarkeit' (Availability): 'Für alle Patienten (global)' and 'Nur für aktuellen Patienten (individuell)'. The top screenshot shows settings for 'Aufgabe A' with sliders for 'Geschwindigkeit des Vogels' (100%), 'Vogelgröße' (100%), 'Länge des Vogel-Weges' (85°), and 'Amplitude der Vogel-Bewegung' (1,0 m). The bottom screenshot shows settings for 'Aufgabe B' with a range slider for 'Suchbereich' (-105° bis -50°), radio buttons for 'Richtung' (Links) and 'Rechts', radio buttons for 'Navigationshilfe' (An) and 'Aus', and a slider for 'Vogelgröße' (70%). Both screens have 'Abbrechen' and 'Speichern' buttons at the bottom.

**Abbildung 20.** Vorlagenerstellung Negami-App. Einstellungsmöglichkeiten für Aufgabe A (*oben*) und Aufgabe B (*unten*). Die Vorlagen können sowohl nur für den ausgewählten Patienten gespeichert werden, als auch als eine globale Vorlage, die auf allen Patientenprofilen sichtbar ist.

Zusätzlich wurde die Ausgabe einer graphischen Auswertung eingerichtet. Der Therapeut kann die einzelnen Übungsdurchgänge jeweils für Aufgabe A und Aufgabe B graphisch in der App bei den Ergebnissen einsehen, um so einen

zusätzlichen Indikator der Leistung des Patienten zu erhalten (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 21.** Graphische Auswertung der Aufgabe A. Dargestellt ist die Vogelflugbahn und damit gleichzeitig der optimale Pfad des Patienten zum Folgen des Vogels (*schwarz*) und die Leistung des Patienten dem Vogel zu folgen (*blau*). Der Vogel startet beim Blickwinkelgrad 0 ausgehend vom Patienten und beendet seinen Weg *hier* bei 85°. Am unteren Rand des Tablets sind für den Therapeuten alle eingestellten Parameter (Name der Vorlage, Geschwindigkeit, Vogelgröße, Länge des Weges, Amplitude der Bewegung, Flugrichtung) für diesen Übungsdurchgang sichtbar.

Zur technischen Weiterentwicklung von *Negami* wurde außerdem ein Sprachassistent implementiert und getestet. Dieser ermöglicht die Bedienung von Anwendungsbereichen, die für den Patienten relevant sind (insbesondere

das Starten, Abbrechen und Neustarten der Aufgaben) mit Sprachbefehlen, sodass der Patient die App auch nutzen kann, wenn er keine Texte oder Schaltflächen lesen oder bedienen kann. Der Sprachassistent ist über die iOS spezifischen APIs des Speech Frameworks implementiert (Apple-Developer, 2023c). Dieser informiert zunächst zu Beginn per Sprachausgabe darüber, welche Befehle aktuell verfügbar sind und welche Aktionen diese Befehle ausführen. So kann beispielsweise Aufgabe A gestartet werden, indem der Patient „Start“ sagt. Für jede Aktion werden weitere alternative Sprachbefehle akzeptiert; so kann die Aufgabe ebenfalls gestartet werden, indem „Starten“, „Los geht's“ oder „Los“ gesagt wird. Die Sprachausgabe kann, genauso wie die Sprachsteuerung selbst, in den App-Einstellungen beliebig aktiviert oder deaktiviert werden. Der Sprachassistent wurde vor dem Hintergrund entwickelt, dass dieser auch ohne aktive Internetverbindung funktioniert. Allerdings konnte dies durch die von Apple zur Verfügung gestellten APIs nicht garantiert werden (Apple-Developer, 2023c). Beim mehrmaligen Testen des implementierten Sprachassistenten konnte jedoch festgestellt werden, dass dieser zuverlässig offline, ohne aktive Internetverbindung funktioniert.

Als weitere Funktion wurde eine Cloud-basierte Synchronisierung der Patienten- und Nutzerverwaltung implementiert. Diese sorgt dafür, dass alle auf dem Gerät vorhandenen Daten automatisch bei einer aktiven Internetverbindung mit der Cloud synchronisiert werden. Die Datenspeicherung erfolgt so, dass die lokale SQLite-Datenbank (welche eine Offline-Nutzung der App ermöglicht), die Metadaten über jeden Patienten und die App-Einstellungen enthält, regelmäßig mit einer cloudbasierten Microsoft SQL-Datenbank (Structured Query Language) unter Verwendung der Dotmim.Sync-Bibliothek synchronisiert. Da die Trainingsdaten für jede abgeschlossene Übungssitzung zu umfangreich waren, um effizient in einer Datenbank gespeichert zu werden, wurde zusätzlich eine dateibasierte Synchronisierung mit dem Azure Blob Storage (Microsoft) Service implementiert. Damit sind die Daten auf allen anderen eingerichteten Geräten verfügbar. Die Cloud-Synchronisierung erfolgt verschlüsselt (sowohl während des Transports als auch bei der Speicherung) und vereinfacht die Arbeit mit mehreren Geräten. Die Verschlüsselung dient dem Zweck, dass ausschließlich

Befugte auf die sensiblen Patientendaten zugreifen können. Sie ist so umgesetzt, dass die App weiterhin, wie bisher ohne Internetverbindung verwendet werden kann, die Daten jedoch bei Herstellung einer Internetverbindung automatisch im Hintergrund synchronisiert werden.

Da drei Patienten, die mit *Negami* trainierten, angaben, dass nach einer gewissen Trainingszeit das Tablet für sie zu schwer würde, wurde das Display der *Negami*-App für alle Größen von iPads erweitert. Die einzige Voraussetzung ist, dass das Apple-Gerät ARKit unterstützt. Da ARKit das Framework ist, welches Entwicklern ermöglicht, ihre App mit AR auszustatten. All jene Geräte, die dieses Framework unterstützen und auf denen damit *Negami* genutzt werden kann, können unter folgendem Link eingesehen werden: <https://www.negami.de/de/unterstuetzte-geraete/>.

### 3.3.2 Klinische Vorbereitung

Zur Vorbereitung für den klinischen Einsatz wurde für die *Negami*-App eine Homepage erstellt. Diese ist erreichbar unter [www.negami.de](http://www.negami.de). Die Website ist sowohl in einer deutschsprachigen- als auch einer englischsprachigen Version verfügbar. Sie dient dem Zweck, potentiellen Kunden (Rehabilitationseinrichtungen, Arztpraxen, Therapeuten, Patienten) Informationen über die App zu liefern, die Vorteile gegenüber anderen Verfahren zu beleuchten, über den aktuellen Entwicklungsstand der App zu informieren und die Mitwirkenden des Projekts vorzustellen. Interessierten werden zusätzlich Kontaktmöglichkeiten zum *Negami*-Team über E-Mail oder Telefon geboten. Bei Interessensbekundung am *Negami*-Produkt wird dem Anfragenden eine Beta-Version zur klinischen Nutzung zur Verfügung gestellt.

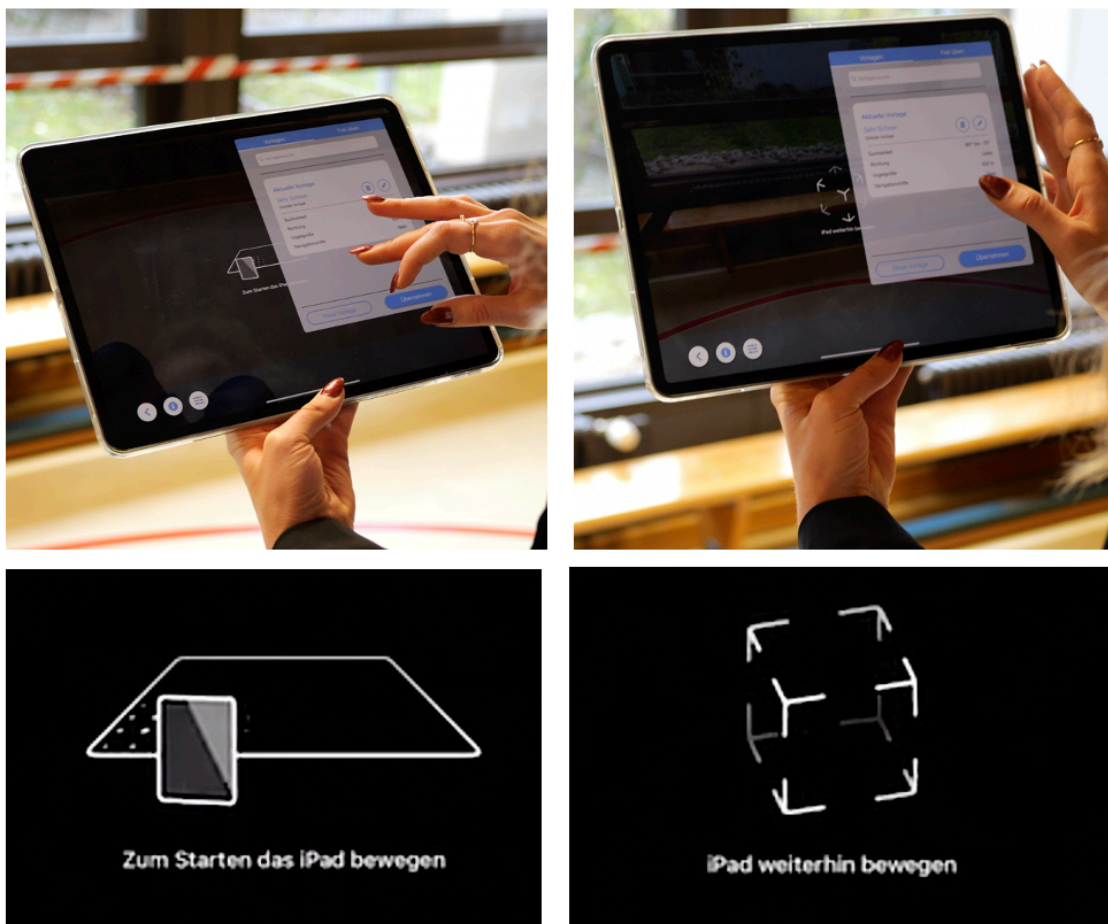
Zur Unterstützung der Therapeuten in der erstmaligen Anwendung von *Negami* wurde ein 10-minütiges Anleitungsvideo erstellt (siehe Abbildung 21). Dieses kann abgerufen werden unter: <https://youtu.be/i04O59oOzQg>.



**Abbildung 22.** Ausschnitt aus dem *Negami*-Erklärvideo für Patienten und Therapeuten. Die Therapeuten werden in diesem Ausschnitt hinsichtlich einer korrekten Körper- und Handposition des Patienten zur Anwendung der *Negami*-App instruiert.

Die Anleitung beinhaltet Hinweise für die erstmalige Anwendung von *Negami* am Patienten. Der Therapeut wird im *Negami*-Erklärvideo darauf aufmerksam gemacht, dass, bevor das therapeutische Training beginnt, der Patient die ersten Durchläufe auf dem untersten Schwierigkeitsniveau auf die ipsiläsionale Seite absolvieren soll, damit er sich mit dem neuen Medium vertraut machen kann. Erst im Anschluss an diese Übungsdurchgänge soll die Behandlung auf die kontraläsionale Seite erfolgen. Weiter werden die Therapeuten im Erklärvideo auf Fallstricke und mögliche Fehler aufmerksam gemacht. Diese beinhalten beispielsweise eine korrekte Körper- und Handposition des Patienten bei der

Anwendung, sowie Hinweise zu einer reibungslosen Kalibrierung der Tabletkamera (siehe 2.2.2 Technischer Hintergrund). Der Anwender wird darauf hingewiesen, dass Probleme in sterilen, weißen Räumen auftreten können, in welchen sich wenig Gegenstände befinden. Bei Problemen der Kalibrierung erhält der Anwender diese Information über zwei Symbole, die abwechselnd auf der Bildschirmmitte des Tablets auftauchen, verbunden mit der Aufforderung, das Tablet zu bewegen (siehe Abbildung 22). Im Erklärvideo wird erläutert, dass eine deutlich schnellere Kalibrierung ermöglicht werden kann, wenn zusätzliche Gegenstände auf einen Tisch gelegt werden (z.B. Block, Stift, Tasse), welche die Kamera des Tablets erfassen kann, um Referenzwerte herzustellen.



**Abbildung 23.** Symbole bei Problemen der Kalibrierung der Tablet-Kamera durch das AR-System (ARKit). Das erste Symbol (*links*) fordert den Anwender auf: „Zum Starten das iPad (zu) bewegen“. Wenn das AR-System weiterhin keine

Referenzpunkte lokalisieren kann, erscheint das zweite Symbol (*rechts*) mit der Aufforderung das „IPad weiterhin zu bewegen“.

Als letzten Schritt einer abschließenden Fehleranalyse wurde die beschriebene, weiterentwickelte Beta-App als Test-Version verschiedenen Rehabilitationseinrichtungen in Deutschland zur Verfügung gestellt. Diese sollen über einen Zeitraum von mehreren Monaten *Negami* testen und bewerten. Zur Informationssammlung wurde ein Fragebogen entwickelt, der den Therapeuten/ Klinikern digital ausgehändigt wird. Dieser besteht aus drei Abschnitten. Im ersten Abschnitt werden demografische- und persönliche Informationen erfragt (Alter, Geschlecht, in welchem Bundesland gearbeitet wird, wie gut mit digitalen Medien umgegangen werden kann, Dauer der Therapeutentätigkeit). Im zweiten Abschnitt werden allgemeine Fragen zum Training mit *Negami* gestellt (Weiterempfehlung, positive und negative Aspekte zum Training im Vergleich zu den ursprünglichen Behandlungsmethoden, Einschätzung zur Patientenmotivation, Sicherheit in der Nutzung, ob das Erklärvideo hilfreich war). Im dritten Abschnitt werden Fragen zu den einzelnen Funktionen gestellt (Aufgabentypen, Verwendung der Vorlagen, Kalibrierung des iPads, Hinweistexte zu den Aufgaben, Anlegen und Bearbeiten von Patientendaten, Veränderung und Nutzung von einzelnen Parametern). Dem Befragten bleibt vorbehalten, ob er für Rückfragen kontaktiert werden darf. Der Abschluss dieser Beta-Phase ist gekennzeichnet durch eine technische Optimierung der App durch das Feedback der Therapeuten über den Fragebogen. *Negami* soll mit dem Abschluss dieser vorbereitenden Beta-Phase (Testphase) offiziell als Medizinprodukt in Umlauf gebracht werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Wichtigste Ergebnisse**

Ziel dieser Forschungsarbeit war die Entwicklung, subjektive Bewertung und die Beurteilung der Wirksamkeit einer neuen Rehabilitations-App (*Negami*) mit AR für Patienten mit Neglect nach Schlaganfall. Insgesamt nahmen 30 Probanden an der Studie teil (10 gesunde, ältere Teilnehmer; 20 Patienten mit Neglect).

Zehn gesunde, ältere Teilnehmer und zehn Patienten mit Neglect sollten die Benutzerfreundlichkeit, Nebenwirkungen und die Spielerfahrung mit *Negami* bewerten. Durch den Einsatz von AR sollte die App die Patienten spielerisch dazu anregen, den Raum aktiv zu erkunden, indem sie ihren Blick, Kopf und Rumpf drehen. Die Untersuchung zeigte, dass *Negami* von den gesunden Teilnehmern als motivierend und unterhaltsam wahrgenommen wurde. Das Training auf dem höchsten definierten Schwierigkeitsgrad wurde als unterschiedlich anspruchsvoll, aber nicht als frustrierend empfunden. Die Umfrage ergab außerdem eine hohe Benutzerfreundlichkeit und keine bis sehr geringe Nebenwirkungen, wie in Einzelfällen Kopfschmerzen, angestrengte Augen oder verschwommenes Sehen. Darüber hinaus bewertete die zweite in dieser Studie untersuchte Gruppe (Schlaganfallpatienten mit Neglect), die App durchweg positiv in Bezug auf die Merkmale Motivation, Zufriedenheit und Spaß. Die Ausprägung der Neglectsymptomatik hatte keinen Einfluss auf die positive Bewertung. Außerdem konnte beobachtet werden, dass die App und das Tablet ebenfalls von Patienten mit Hemiparese genutzt werden konnten (indem sie das Tablet nur mit der nicht beeinträchtigten Hand hielten und es in der Mitte von oben oder unten anfassten). Allerdings gaben drei der zehn Patienten mit Hemiparese an, die Schwere des Tablets zu bedenken, sodass die Verwendung von noch leichteren Geräten vorteilhaft erscheint.

Im zweiten Schritt sollte die Wirksamkeit der AR-Therapie-App geprüft werden. Dazu wurden 20 Patienten mit Neglect nach Schlaganfall randomisiert einer experimentellen *Negami*-Therapiegruppe oder einer Gruppe, die eine Standard-Neglect-Therapie erhielt, zugeteilt. Beide Gruppen wurden über einen Zeitraum von fünf Wochen untersucht. Es verbesserten sich beide Gruppen durch die Therapie signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Während sich die *Negami*-Therapiegruppe in vier der fünf verwendeten Neglect-Tests verbesserte, zeigte die Standard-Therapiegruppe nur bei der Kopieraufgabe eine Verbesserung. Beide Verbesserungen waren auch noch eine Woche nach Ende der Therapie zu beobachten. Die *Negami*-Therapiegruppe erhielt eine zweite Nachuntersuchung zu einem Zeitpunkt zwischen einem und zwei Monaten nach Abschluss des Trainings. Die Verbesserung blieb auch zu diesem späteren



Zeitpunkt stabil. Der direkte Vergleich zwischen der *Negami*-Therapiegruppe und der Standard-Neglect-Therapiegruppe zeigte, dass die Verbesserung in der *Negami*-Gruppe signifikant größer war. Der Vorteil zeigte sich bereits nach einer Woche Therapie (E3) und war weiterhin nach deren Ende zu beobachten. Direkt nach dem Ende der zweiwöchigen Trainingsphase (E4) schnitt die *Negami*-Therapiegruppe in drei Neglect-Tests besser ab und eine Woche nach dem Training (E5) sogar in vier der fünf Neglect-Tests. Somit belegen die vorliegenden Ergebnisse nicht nur die Wirksamkeit der Behandlung des räumlichen Neglects mit der *Negami*-App, sondern zeigen auch, dass die Therapie mit *Negami* dem Standard-Neglect-Therapieansatz überlegen war.

Nach einer Fehleranalyse wurde die *Negami*-App fortlaufend weiterentwickelt. Dazu wurde das Verstecken des Vogels in Aufgabe B in einen automatisierten Prozess umgewandelt, eine Cloud-Synchronisierung und ein Sprach-Assistent implementiert. Zudem wurde die Nutzbarkeit von *Negami* auf Apple-Tablets verschiedener Größen ausgeweitet. Die Erfahrungen hinsichtlich der korrekten Anwendung von *Negami*, die sich aus der Wirksamkeitsuntersuchung ergeben haben, wurden in einem Erklärvideo zusammengefasst. Zukünftige Anwender werden hierbei Schritt-für-Schritt durch die App geführt, Hinweise werden gegeben und auf mögliche Fallstricke wird aufmerksam gemacht. Das Erklärvideo ist abrufbar über die erstellte *Negami*-Homepage. Zur abschließenden Testphase wurde ein Fragebogen für Therapeuten und Kliniker entwickelt, aus deren Informationen *Negami* zukünftig optimiert werden soll, um dann als Medizinprodukt in breitflächigen, klinischen Einsatz zu kommen.

#### **4.2 Kombiniertes Explorationstraining und Bottom-Up Methoden**

In vielen Studien wurde das visuelle Explorationstraining als eine kombinierte Behandlungsmethode untersucht. Die Wirksamkeit konnte durch kombinierte Bottom-Up Methoden wie der elektrischen Stimulation der Nackenmuskulatur (Schindler et al., 2002), in einer Einzelfallstudie tDCS (Brem et al., 2014), somatosensorische Stimulation der linken Hand (Polanowska et al., 2009) und „limp-activation-training“ (Robertson et al., 2002) gesteigert werden. Dies steht

im Einklang mit den positiven Ergebnissen zur Wirksamkeit des visuellen Explorationstrainings in Kombination mit einer aktiven Drehung des Rumpfes bei der *Negami*-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie bei Neglect. Vor dem Hintergrund der Transformationstheorie (vgl. 1.2.3 Transformationstheorie) kann angenommen werden, dass durch die Rotation des Rumpfes eine gleichzeitige propriozeptive Stimulierung stattfand. Diese könnte eine Korrektur der neuronalen Raumrepräsentation für die Bestimmung der Körperposition im Bezug zu Objekten im Außenraum zur Folge haben (Karnath, 1994, 1997; Karnath et al., 1993), welche sich zusätzlich positiv auf eine Verbesserung der Symptomatik auswirkt. Übereinstimmend mit dieser Überlegung konnte neben der in Abschnitt 1.5.2 erläuterten Nackenmuskelvibration auch die Stimulation des Vestibularorgans in einer Studie mit positivem Behandlungserfolg bei Neglect in Verbindung gebracht werden (Wilkinson et al., 2014). Bei dieser Methode, die als galvanisch vestibuläre Stimulation (GVS) bezeichnet wird, wird mit je einer Elektrode unterschiedlicher Polarität (Anode oder Kathode) über dem linken und rechten Mastoid das vestibuläre System elektrisch stimuliert. Es bestehen zwei unterschiedliche Anordnungsmöglichkeiten der Elektroden: links-anodal und rechts-kathodal (LA/RK) sowie rechts-anodal und links-kathodal (RA/LK). Über die Elektroden wird ein schwacher Gleichstrom abgegeben, der zu Polarisierungseffekten der Afferenzen der Bogengänge und Otolithen führt (Fitzpatrick & Day, 2004). Die Anwendung der LA/RK-Stimulation konnte nach einer, fünf oder zehn aufeinanderfolgenden täglichen Sitzungen, mit einer jeweiligen Dauer von 25 Minuten, zu einer signifikanten Verbesserung der Neglectsymptomatik führen. Diese blieb bis ein Monat nach Beendigung der GVS-Behandlung stabil (Wilkinson et al., 2014). Allerdings weist die Studie methodische Defizite auf, da die Studie weder in einem Multiple-Baseline-Design noch als Zweiarmlige Therapiestudie mit Kontrollgruppe durchgeführt wurde.

Im Einklang zu diesen ersten, positiven Ergebnissen wurde erst vor kurzem eine erstaunliche Beobachtung gemacht: Das statische Magnetfeld des MRT-Scanners ruft bei Gesunden einen horizontalen, vestibulären Nystagmus hervor, der zu einer Verzerrung der räumlichen Orientierung und Exploration führt, die der Symptomatik von Patienten mit Neglect sehr ähnelt (Lindner et al.,

2021). Ausgelöst wird die Stimulation des Vestibulärorgans durch Lorentz-Kräfte. Diese resultieren aus der Wechselwirkung der Ionenströme in der Endolymphflüssigkeit des Labyrinths der im MRT-Scanner liegenden Person mit der Wechselwirkung des statischen Magnetfeldes des MRT-Scanners (Ward et al., 2019). Aus der Beobachtung des horizontalen, vestibulären Nystagmus bei Gesunden im MRT-Scanner entstand die Idee von Karnath und Kollegen (2022), dass die Verhaltenseffekte dieser MVS umgekehrt werden können, um die pathologische räumliche Verzerrung bei Schlaganfallpatienten mit Neglect zu reduzieren. Tatsächlich konnte diese Überlegung bereits an einem ersten Patienten mit linksseitigem Neglect bestätigt werden (Karnath et al., 2022). Dieser Patient wurde umgekehrt, das heißt mit den Füßen voran, in einen MRT-Scanner geschoben. Durch die MVS konnte die offene Aufmerksamkeit bei der visuellen Suche im linken Raum verbessert werden. Die Ergebnisse der Untersuchung an dem Patienten, sowie die früheren Beobachtungen von Lindner et al. (2021) bei Gesunden, zeigen eine enge physiologische Entsprechung von MVS und GVS auf. Damit hat MVS das Potential, sich als eine zukünftige Behandlungsstrategie zu etablieren.

#### **4.3 Gamification und die Negami-App**

Die Ergebnisse der subjektiven Berichte von Gesunden und Patienten zeigen, dass *Negami* ein effektives Instrument für die Behandlung von Patienten mit räumlichem Neglect ist und deren Nutzung als sehr positiv empfunden wird. Ogourtsova und Kollegen (Ogourtsova et al., 2017) haben gezeigt, dass die Erfolgserwartung der Patienten der wichtigste Faktor für die Akzeptanz des Einsatzes von VR-Technologien in der Rehabilitation ist. Bei der Festlegung der drei verschiedenen Schwierigkeitsstufen für das Training mit *Negami* wurde deshalb darauf geachtet, dass die einfachste Aufgabe auch für Patienten mit schwereren neurologischen Beeinträchtigungen relativ schnell gelöst werden kann. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass *Negami* von den getesteten Schlaganfallpatienten so gut angenommen wurde. Die Verwendung verschiedener Schwierigkeitsstufen sowie auditives und visuelles Feedback zur Leistung während des Trainings sind Elemente, die die Gamifizierung der

*Negami*-App unterstützen. Es hat sich gezeigt, dass Gamification zum Zweck der Rehabilitation positive Auswirkungen auf das Engagement und die Motivation der Patienten für ihre Behandlung haben (Mubin et al., 2019). Dies kann dadurch bedingt sein, dass die Verwendung gamifizierter Elemente eine Steigerung der Freude an der Rehabilitation hervorruft (Sardi et al., 2017). Alle Patienten, die die *Negami*-Therapie erhielten, gaben mit den zwei höchsten zu vergebenden Punktzahlen an, Spaß an ihrer Therapie durch die App gehabt zu haben. Die Wichtigkeit Spaß und Freude bei der Rehabilitation zu fördern, wird dadurch unterstrichen, dass Depressionen nach einem Schlaganfall sehr häufig sind. Ungefähr ein Drittel der Schlaganfallpatienten leiden zusätzlich an einer sogenannten „Post-Stroke-Depression“ (PSD) (Gaete & Bogousslavsky, 2008). Da noch Uneinigkeit über die Behandlungsmethoden bei einer PSD bestehen, werden Präventionsmaßnahmen als sinnvoll erachtet, die das Risiko einer Veränderung der Stimmung hin zu negativen Affekten verringern (Lenzi et al., 2008). Spaßfördernde Therapiemethoden wie das *Negami*-Training könnten damit außerdem als Präventionsmaßnahmen gegen PSD wirken.

Ein weiterer Grund für das positive Feedback sowohl von Patienten als auch von gesunden Teilnehmern könnte darin liegen, dass bei der Gestaltung der App ein besonderes Augenmerk auf die Altersgruppe gelegt wurde, da 75 % der Schlaganfallpatienten über 65 Jahre alt, (Rothwell et al., 2005) und in der Regel keine „digital natives“ sind (Prensky, 2001). Mit kurzen Wegen in der Bedienung, einfachen Anweisungen und Hilfestellungen wurde sichergestellt, dass sich diese Altersgruppe bei der Nutzung der App und im Umgang mit einem elektronischen Gerät wie einem Tablet wohlfühlt.

#### **4.4 AR- vs. VR-Erweiterungen des aktiven Explorationstrainings**

VR-Erweiterungen des aktiven Explorationstrainings wurden für immersive (Choi et al., 2021; Numao et al., 2021; Yasuda et al., 2017) und nicht-immersive (Fordell et al., 2016; Y. M. Kim et al., 2011; Navarro et al., 2013) Verfahren erfolgreich bei (einzelnen) Neglect-Patienten getestet. Die Ergebnisse der Forschungsarbeit stehen im Einklang mit der, neben dieser Arbeit, ersten, randomisiert-kontrollierten Studie von Choi und Kollegen (2021). Diese konnten

ebenfalls signifikante Verbesserungen der Symptomatik nach dem Einsatz virtueller Erweiterungen bei der Explorationstherapie zur Behandlung von unilateralem Neglect feststellten. Allerdings weist diese Studie von Choi et al. (2021) einige methodische Defizite auf: Als Einschlusskriterium für die Patienten galt das Vorliegen eines Neglects, welcher mit einer Linienbisektions-Aufgabe erfasst wurde. Es handelte sich hierbei jedoch nicht um die Aufgabe nach McIntosh et al. (2005) bei der die Berechnung des EWBs als sensibler Index für räumliche Vernachlässigung möglich ist. Genutzt wurde eine ursprüngliche Linienhalbierungs-Aufgabe, die jedoch in der akuten Phase des Schlaganfalls keine valide Aufgabe ist, um räumlichen Neglect zu diagnostizieren (Sperber & Karnath, 2016). Darüber hinaus wurde weder auf eine Spontanremission kontrolliert, noch fanden Follow-Up Untersuchungen statt. Aussagen über Langzeiteffekte können demnach nicht getroffen werden. Als VR- Anwendung zur Behandlung von Neglect führten die Patienten zehn verschiedene Aufgaben aus, wobei es sich allerdings nicht um neglectspezifische Aufgaben handelte, sondern um Aufgaben, die von den Herstellern der Hardware für die Allgemeinbevölkerung entwickelt wurden. Es wurde von den Autoren weder erwähnt, welche Aufgaben in den einzelnen Sitzungen angewendet wurden, noch mit welcher Frequenz. Eine von den Autoren erwähnte Aufgabe, die die Patienten durchführten, hieß „Warlock“. Es handelt sich dabei um ein Spiel, bei dem der Patient selbst einen Zauberer darstellt, der, um verschiedene Aufträge durchzuführen, Zaubersprüche mit den Händen (u.a. beidhändig) ausführen soll. Wie ein hemiparetischer Patient diese Aufgabe ausführen kann, bleibt unklar.

Abgesehen von den beschriebenen methodischen Defiziten der Studie besteht bei der Anwendung von VR-Methoden im Allgemeinen eine Gefahr darin, dass Nebenwirkungen auftreten können, die unter dem Begriff „Cybersickness“ zusammengefasst werden (Pedroli et al., 2015). Dazu gehören Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gleichgewichts- und Koordinationsprobleme, Übelkeit und verschwommenes Sehen. Cybersickness entspricht dabei symptomatisch einer Störung, die als „Motion Sickness“ bezeichnet wird. Der Unterschied besteht darin, dass Motion Sickness durch die reale- und Cybersickness durch die virtuelle Welt hervorgerufen wird. Ursächlich für beide

ist eine Diskrepanz der Sinneseindrücke und eine sensorische Fehlanpassung in Bezug auf visuelle, vestibuläre und propriozeptive Informationen (Caserman et al., 2021; Martirosov & Kopecek, 2017). Bei der Motion Sickness entsteht eine Diskrepanz durch das Spüren von Bewegung in Muskeln und Vestibularorgan, bei gleichzeitigem Nicht-Sehen dieser Bewegung, wie beispielsweise auf einem Schiff. Bei Cybersickness ist es umgekehrt: Man sieht die Bewegung auf einem Bildschirm, spürt diese jedoch selbst nicht (Martirosov & Kopecek, 2017). Es konnte festgestellt werden, dass solche Symptome während des Trainings mit *Negami* nicht auftraten. Der Grund dafür könnte sein, dass das Risiko einer sensorischen Fehlanpassung bei der Arbeit mit AR auf ein Minimum reduziert, wenn nicht sogar vollständig vermieden wird. Die AR-basierte *Negami*-App fordert die Menschen auf, sich in der realen Welt zu bewegen, indem sie tatsächlich ihren Kopf und Rumpf bewegen. Durch die Verwendung des Tablets wird der realen Welt lediglich ein virtuelles Objekt hinzugefügt. In dieser Hinsicht wird die Manipulation auf ein Minimum beschränkt.

Aktuelle Übersichtsarbeiten zu VR-Erweiterungen zur Behandlung von Neglect bemängeln das Fehlen der Bewertung der Nutzerfreundlichkeit der entsprechenden VR-Anwendung (Cavedoni et al., 2022; Pedrolí et al., 2015). Bislang erfolgte die Bewertung der Nutzerfreundlichkeit über einen standardisierten Fragebogen nur im Einzelfall (Knobel et al., 2020) über die SUS-Skala (Brooke, 1996). Die Autoren benutzten allerdings eine modifizierte Skala, bei der lediglich drei einzelne Fragen des SUS verwendet wurden. Im Anbetracht der Relevanz für die Akzeptanz einer Methode (Cavedoni et al., 2022) wurde die Nutzerfreundlichkeit bei *Negami* durch den vollständigen standardisierten Fragebogen SUS erhoben. Die beschriebenen fehlenden Nebenwirkungen der Cybersickness könnten im Falle von *Negami* zur sehr hohen Nutzerfreundlichkeit beigetragen haben.

*Negami* kann auch in Bezug auf die Kosten einen Vorteil gegenüber VR-Spielen bieten. Die Entwicklung eines VR-Systems ist oft mit hohen Kosten verbunden, da meist eine spezielle Hardware (z. B. VR-Brille/Head-Mounted Display [HMD]) benötigt wird (Pedrolí et al., 2015). Trotz technischer Fortschritte müssen moderne HMDs noch immer Probleme im Zusammenhang mit kurzen

Akkulaufzeiten, einem kleinen Sichtfeld und geringer Displayauflösung überwinden. AR-Systeme hingegen können sich auch mobile Endgeräte zunutze machen (Makhataeva et al., 2023). Da *Negami* online als App über die *Negami*-Homepage verfügbar ist (siehe 3.3.2 Klinische Vorbereitung), kann es leicht auf jedes Apple-Tablet heruntergeladen werden.

Auf dem Gebiet der AR wurde neben der *Negami*-App lediglich eine weitere AR-basierte Anwendung für Neglect-Patienten entwickelt. Bei dieser App werden die Patienten aufgefordert, virtuelle Bilder zu suchen, die virtuell an den Wänden der realen Umgebung angebracht sind (Bakker et al., 2020). Während beide Apps nachweislich die Motivation der Patienten für die Behandlung erhöhen (Bakker et al., 2020; Stammler et al., 2023), ist die vorliegende Studie die erste, die die Wirksamkeit einer solchen AR-App bei der Behandlung von räumlichem Neglect untersucht. Die Steigerung der Motivation der Patienten ist besonders wichtig, da die Motivation zur Rehabilitation die klinischen Ergebnisse erheblich beeinflusst (Cheong et al., 2020). Dies könnte neben der Verwendung verschiedener Aspekte der Gamification einer der Gründe dafür sein, dass sich in der vorliegenden Studie die *Negami*-Therapiegruppe signifikant stärker verbesserte als die Patienten, die die Standard-Neglect-Therapie erhielten.

#### **4.5 AR-basierte Rehabilitations-Apps**

AR-Apps gewinnen auch bei der Behandlung weiterer neurologischer Störungen wie Demenz, Apraxie, Agnosie oder Aphasie zunehmend an Bedeutung. So wurde beispielsweise eine AR-App mit der Bezeichnung „tee making task“ zur Unterstützung von Patienten mit Apraxie und/oder Demenz entwickelt, bei der der Prozess der Teezubereitung in ein schrittweise Anleitungssystem umgewandelt wurde (Rohrbach et al., 2019). Der Patient erhält für jeden Teilschritt ein augmentiertes (virtuelles) und auditives Feedback. Für Demenz wurden bis zum heutigen Zeitpunkt bereits einige AR-basierte Hilfsmittel entwickelt (zur Übersicht Makhataeva et al., 2023). In diesem Kontext werden virtuelle Texte oder Bilder der räumlichen Umgebung des Patienten mit Hilfe eines tragbaren AR-Systems in Form eines HDM hinzugefügt. Die Bilder und Texte sollen assoziative Hilfestellungen bieten, die dem Patienten helfen sollen,

sich besser zu orientieren und zu erinnern (Makhataeva et al., 2023). Eine App namens „SocioGlass“ wurde von einer Forschungsgruppe entwickelt, die einem Patienten mit Demenz oder Prosopagnosie Informationen über sein Gegenüber liefern kann, während einer realen, sozialen Kommunikation. Der Patient trägt dabei am Kopf einen Miniaturcomputer, „Google Glass“, der an eine Art Brille erinnert. Dieses System ist an ein Smartphone gekoppelt und kann Gesichter aus dem visuellen Live-feed erkennen. Relevante Informationen über den Kommunikationspartner werden durch eine Gesichtszuordnung in der Datenbank des Smartphones abgerufen. Wenn das Gesicht der Person in der Datenbank gefunden wurde, wird der Name und biografische Informationen des Gegenübers dem Patienten auf dem „Brillenglas“ des Miniaturcomputers angezeigt (Xu et al., 2016). Diese App bietet das Potential einer großen Hilfestellung in sozialen Interaktionen für die beschriebene Patientengruppe. Eine mögliche Weiterentwicklung dieser App könnte eine KI-basierte Szenenerkennungstechnik sein, um dem Patienten weitere Kontextinformationen zur in Echtzeit stattfindenden, sozialen Interaktion zu liefern (Makhataeva et al., 2023).

Apps zu Behandlungszwecken von Aphasie nutzen die reale Umgebung, um ein erweitertes Benenningstraining durchzuführen und so wichtige alltagsrelevante Komponenten zu gewährleisten (Antkowiak et al., 2016). Erste Ergebnisse von Tests solcher erweiterten und virtuellen Benennungsübungs-Apps deuten auf eine erhöhte Wirksamkeit im Vergleich zur Standardbehandlung hin, obwohl randomisierte kontrollierte Studien noch fehlen (Cao et al., 2021; Repetto et al., 2021).

#### **4.6 Rechtliche Grundlage**

Wie soeben beschrieben, steigt das Interesse an digitalen Anwendungen zur Nutzung im klinischen Kontext. Da sich die Anwendung von *Negami* zu therapeutischen Zwecken von Neglect als wirksam erwies, ist in diesem Zusammenhang darzulegen, unter welchen rechtlichen Voraussetzungen *Negami* nach der Testphase in Kliniken Anwendung finden kann.



#### 4.6.1 CE-Kennzeichnung

Aus der sogenannten Medizinprodukteverordnung (VO (EU) 2017/745) ergibt sich, dass ein Medizinprodukt in der Europäischen Union erst in Verkehr gebracht werden darf (nach einer Testphase), wenn es mit einer CE-Kennzeichnung versehen wurde. Als Medizinprodukt gelten diverse Gegenstände wie Instrumente, Implantate oder Geräte, aber auch Software, welche zur „Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten“ genutzt wird. Die Produkte werden in unterschiedliche Risikoklassen eingeteilt. Die gesetzlichen Anforderungen an das Produkt sind umso höher, je höher die Risikoklasse ist. Die App *Negami* ist in der untersten Klasse I – „Nicht invasive Produkte“ zu verorten. Für diese Risikoklasse erfolgt die CE-Kennzeichnung lediglich mittels einer EU-Konformitätserklärung, welche vom Hersteller selbst abzugeben ist. Vor Abgabe dieser Erklärung ist eine technische Dokumentation zu erstellen. Diese beinhaltet allgemeine Informationen wie den Namen und eine Beschreibung des Produkts, aber auch solche mit mehr Dokumentationsaufwand, wie eine Nutzen-Risiko-Analyse und einen Plan zur Überwachung des Produkts nach dessen Inverkehrbringen. Ein großer Teil der technischen Dokumentation stellt die klinische Bewertung dar, wofür die vorliegende Forschungsarbeit die Grundlage sein wird. Der Hersteller kann seinem Produkt der Risikoklasse I nach Vollständigkeit der Konformitätserklärung, technischen Dokumentation und Risikobeurteilung selbstdeklaratorisch die CE-Kennzeichnung vergeben (Europäische Union, 2017).

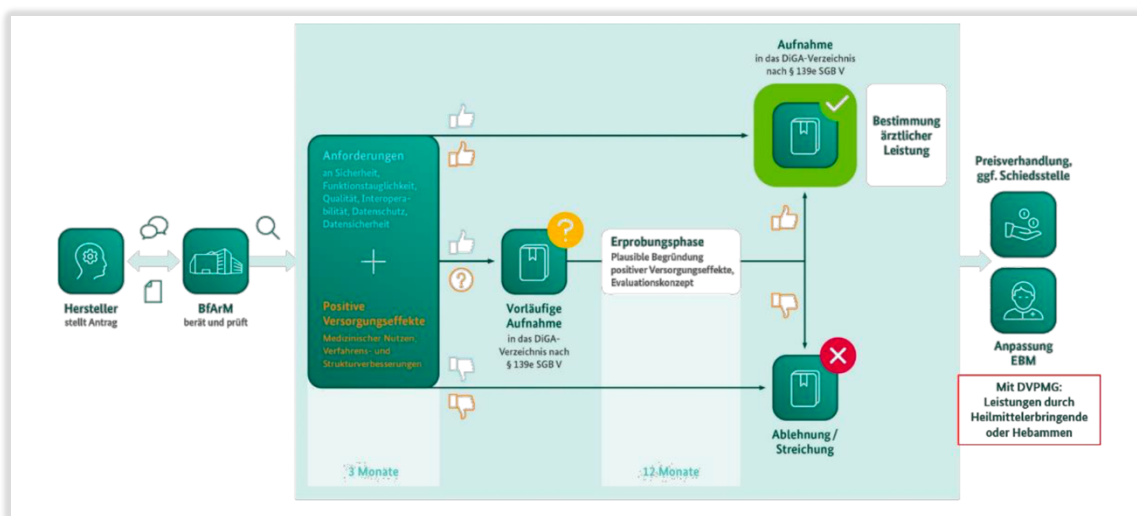
#### 4.6.2 *Negami* als DiGA Gesundheits-App

Der vorherige Abschnitt beschrieb, wie und unter welchen Voraussetzungen *Negami* als Medizinprodukt in Rehabilitationseinrichtungen eingesetzt werden kann. Eine der CE-Zertifizierung sich anschließende Möglichkeit wäre die Beantragung einer Aufnahme von *Negami* in das Verzeichnis erstattungsfähiger digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGAs) beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Der Bundestag beschloss das Digitale-Versorgungs-Gesetz, mit welchem mit Wirkung vom 19. Dezember 2019 §139e Sozialgesetzbuch (SGB) V in das SGB V eingefügt wurde. Die Norm regelt den Einsatz solcher DiGAs. Nach positiv abgeschlossener Prüfung des Antrags des Herstellers durch das BfArM kann eine App als DiGA in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen werden. Damit könnten Ärzte, Therapeuten oder andere medizinisch befugte Fachkräfte *Negami* als Behandlungsmethode für Neglect nach Schlaganfall direkt verschreiben und die Hersteller könnten eine monetäre Kompensation für die Anwendung ihrer App erhalten. Dieser Prozess ist umfangreich, da dem Antrag beim BfArM eine Vielzahl von Unterlagen beigefügt werden müssen. Unter anderem sind die Nachweise zur Datensicherheit und zum Datenschutz, Angaben zur Nutzerfreundlichkeit und klinische Studien zur Wirksamkeit erforderlich. Durch die klinischen Studien sollen positive Versorgungseffekte abgeleitet werden können. Ein positiver Versorgungseffekt ist nach § 139e Abs. 1 S. 3 SGB V entweder ein medizinischer Nutzen oder eine patientenrelevante Struktur- und Verfahrensverbesserung in der Versorgung. Als medizinischer Nutzen wird in diesem Zusammenhang eine Verbesserung des Gesundheitszustandes; eine Verkürzung der Krankheitsdauer; eine Verlängerung des Lebens oder eine Verbesserung der Lebensqualität definiert. Die Verbesserungen der patientenrelevanten Struktur- und Verfahrensverbesserung beinhaltet eine stärkere Mitwirkung und Mitentscheidung des Patienten. Dadurch soll die Rolle des Patienten in der Gesundheitsversorgung gestärkt werden (z.B. durch Erleichterung des Zugangs zur Versorgung; Reduzierung therapiebedingter Aufwände). Nach Eingang des vollständigen Antrages beträgt die Bewertungszeit für das BfArM drei Monate und gilt damit als ein „Fast-Track“-Verfahren (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2022).

Wenn der App noch nicht ausreichend positive Versorgungseffekte nachgewiesen werden können, aber alle weiteren Anforderungen erfüllt sind, kann der Hersteller der App einen Antrag auf eine vorläufige Annahme in das DiGA-Verzeichnis stellen und hat dann bis zu einem Jahr Zeit, die notwendige Studie durchzuführen (siehe Abbildung 23). Durch die vorliegende

Forschungsarbeit müsste im Falle der *Negami*-App vermutlich kein Antrag auf eine vorläufige Annahme gestellt werden, da wesentliche Bestandteile für einen direkten Antrag (klinische Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens) bereits vorliegen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2022). Die Aufnahme der *Negami*-App in das DiGA-Verzeichnis könnte demzufolge bei erfolgreicher Prüfung der Anforderungen und positiven Versorgungseffekte durch das BfArM in wenigen Monaten erfolgen.



**Abbildung 24.** Prüfverfahren beim BfArM für die Aufnahme einer Gesundheits-App in das DiGA-Verzeichnis zur Versorgung gesetzlich Krankenkversicherter durch digitale Gesundheitsanwendungen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2022).

Apps, die als DiGA zugelassen sind, bieten sich außerdem für eine eigenständige häuslichen (Tele-) Behandlung oder Rehabilitation an. Es existieren bereits einige Apps zur eigenständigen, häuslichen, psychotherapeutischen Behandlung im Bereich von Depression, Angst, Essstörungen und Suchterkrankungen. Im Bereich der neuropsychologischen Telerehabilitation ist bislang eine erste DiGA gelistet: Die App „Neolexon“ wird bei Patienten mit Aphasie angewendet. Durch diese App kann der Patient tägliches logopädisches Training von zuhause durch Übungen in allen sprachlichen Bereichen (Lesen, Verstehen, Sprechen und Schreiben)

durchführen. Einen Überblick über alle vom BfArM zugelassenen DiGAs liefert: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>

## **4.7 Entwicklungspotential der Negami-App**

### *4.7.1 Negami als Methode der Telerehabilitation*

Bei einem Drittel der Patienten, die in der akuten Phase des Schlaganfalls einen Neglect erfahren, wird die Störung chronisch (Karnath et al., 2011). Während des stationären Aufenthalts werden die Patienten im Hinblick auf ihre Genesung gut betreut, fraglich bleibt, was nach der Entlassung aus der stationären Rehabilitation geschieht. Um die positiven Ergebnisse des Rehabilitationstrainings nach der Entlassung aufrechtzuerhalten und zu festigen, ist die Förderung von Interventionen in der häuslichen Umgebung von entscheidender Bedeutung (Torrise et al., 2019). Eine starke Kontinuität der Versorgung zwischen den Übergängen (stationär zu ambulant) wird laut einer qualitativen Untersuchung an Kliniken als der wichtigste Faktor für eine wirksame Behandlung bei Patienten mit Neglect angesehen (Chen et al., 2021). Neben dem Vorteil der Aufrechterhaltung der Symptomverbesserung könnte die Telerehabilitation Reisekosten zu einer ambulanten Therapie vermeiden, oder, wenn die Patienten an sehr abgelegenen Orten leben, die Rehabilitation überhaupt erst möglich machen. Auf Seiten des Gesundheitssystems kann es zu einer Senkung der Kosten für den Krankentransport kommen, da die asynchrone Telerehabilitation die gleichzeitige Betreuung mehrerer Patienten durch einen Therapeuten ermöglicht (Keidel et al., 2017; Nikolaev & Nikolaev, 2022). *Negami* bringt die Voraussetzungen für die Nutzung zur Telerehabilitation mit. Durch die implementierte Online-Datenspeicherung hat der Therapeut externen Zugriff auf die Behandlungsdaten der Patienten und kann sie aus der Ferne, ortsunabhängig, überwachen, um den Fortschritt des Patienten zu verfolgen. Auf die gleiche Weise können auch die verwendeten Parameter der App durch Therapeuten und Ärzte verändert werden, um die Schwierigkeit der Aufgaben an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Die Veränderung der Platzierung des Vogels in Aufgabe B von einem manuellen zu einem automatisierten Prozess

trägt zur orts- und personenunabhängigen Nutzung der *Negami*-App durch den Patienten bei.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu VR-Erweiterungen zur Behandlung von Neglect legt nahe, dass eine große Barriere zur Nutzung der VR-Systeme zur Telerehabilitation die hohen Kosten und das platzraubende Setting sind (Cavedoni et al., 2022). *Negami* bietet hier den Vorteil, dass bereits vorhandene Geräte genutzt werden können, sodass auf Seiten des Patienten keine zusätzlichen Kosten anfallen, wodurch eine breite Verfügbarkeit gewährleistet ist. Der Patient sitzt während der Therapie auf einem Stuhl oder einem Rollstuhl und muss für eine erfolgreiche Lösung der Aufgaben Kopf und Rumpf nach kontraläsional drehen. Hierfür werden keine großen Flächen benötigt, sodass *Negami* unabhängig von der Raumgröße durchgeführt werden kann.

#### 4.7.2 KI basierte Therapieoptimierung

Als weitere Entwicklungsmöglichkeit wäre eine Künstliche Intelligenz (KI) -basierte Therapieoptimierung denkbar. Laut Definition beschreibt KI Systeme, die selbstständig und effizient Probleme lösen können (Mainzer & Mainzer, 2016). Im Rahmen dessen befasst sich KI mit „künstlichen neuronalen Netzen“. Als künstliche neuronale Netze wird ein mathematisches Modell bezeichnet, das sich durch Eingaben großer Datenmengen selbst verbessern kann. Das Ziel von KI wird heutzutage kontrovers diskutiert. Ein Teil der Forscher definiert hierbei als Ziel die Automation von KI-Anwendungen, die das eigenständige Handeln von Maschinen beschreibt, ein anderer definiert als Ziel die Augmentation, eine Erweiterung menschlicher Fähigkeiten (Djeffal, 2020). Es wäre denkbar, KI mit dem Ziel der Augmentation auch bei *Negami* einzusetzen. Hierzu könnte die Aufgabenschwierigkeit automatisch an die Fortschritte des Patienten angepasst werden. Der Therapeut müsste dann nicht mehr individuell entscheiden, welches Schwierigkeitsniveau für den Patienten ausgewählt werden muss, sondern die Aufgabenschwierigkeit würde automatisch bestimmt werden. Dadurch ist eine feingliedrige und individuellere Anpassung der einzelnen Parameter möglich. Beispielsweise könnten bei Aufgabe A Parameter wie Vogelgröße, Amplitudenhöhe der Vogelbewegung, Frequenz der Auf- und Abbewegungen,

Vogelfluggeschwindigkeit und maximaler Winkelgrad des Vogelflugweges beliebig durch das KI-System verändert und eingestellt werden. Des Weiteren wäre es durch die KI möglich, automatisch personalisierte Therapiepläne erstellen zu lassen. Probleme könnten jedoch bei der beschriebenen Nutzung mangelnde Transparenz oder das Treffen fehlerhafter Entscheidungen durch die künstlichen, neuronalen Netze darstellen. Dies passiert vor allem dann, wenn die Daten nicht repräsentativ sind, die zum Trainieren der lernenden Systeme genutzt werden (Djeffal, 2020). Deshalb sind für die Erstellung eines entsprechenden Modells des maschinellen Lernens sehr große Datenmengen erforderlich, die im Rahmen der bisherigen dargestellten Erprobung der App nicht im erforderlichen Umfang erhoben werden konnten.

#### **4.8 Barrieren der Therapieforschung zu unilateralem Neglect**

Die relativ geringen Fallzahlen der Therapieforschung zu unilateralem Neglect gehen vermutlich zum einen mit den relativ geringen Prävalenzen dieses Störungsbildes einher (Esposito et al., 2021), zum anderen durch Barrieren, die sich aus der Implementierung externer Forschung in Rehabilitationseinrichtungen ergibt.

Nach Aussage des Bundesministeriums für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK) gilt der Gesundheitssektor vom Fachkräftemangel als stark betroffen. Der demografische Wandel führt dazu, dass der Bedarf an Gesundheitsversorgung durch die Alterung der Gesellschaft ansteigt und als gegenläufigen Prozess, der Anteil an Erwerbstätigen sinkt. Wenn Deutschland keine Zuwanderung zulassen würde, so rechnet das BMWK mit 1/3 weniger Erwerbspersonen bis zum Jahr 2060 (Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz, 2023). Die hohe Arbeitsbelastung des medizinischen Personals, die seit der COVID-19 Pandemie weiter angestiegen ist, schlägt sich psychisch durch ein hohes Stressempfinden, Symptomen von Depressionen und Angstzuständen nieder (Bohlken et al., 2020). Diese prekäre Ausgangssituation erschwert die Integration von externer Forschung in den Klinikalltag. Dadurch, dass man als externer Forscher keinen Zugriff auf das Kliniknetzwerk hat, ist die Kooperationsbereitschaft des medizinischen Personals für Terminplanung und -

koordination der Patientenbehandlung unabdingbar. Dies bedeutet jedoch für das Personal zusätzliche Arbeit und geht mit organisatorischen Hürden einher. Die stationäre Rehabilitation ist multidisziplinär (Ärzte, Neuropsychologen, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Pfleger etc.). Es muss daher klar sein, wie die Kommunikationswege über die Aufnahme eines Neglect-Patienten bis hin zur Weiterleitung dieser Information zur externen Forscherin ablaufen.

Da man als Wissenschaftler in diesem hohen Ausmaß auf die Kooperationsbereitschaft des Personals angewiesen ist, sollten diese durch die Forscherin über die Wichtigkeit für die entsprechende Forschungsarbeit aufgeklärt werden. Insbesondere dann, wenn die bereits bestehende Behandlung in der entsprechenden Rehabilitationseinrichtung in der derzeitigen Praxis wirksam ist.

Ein Lösungsansatz für die beschriebenen Problematiken könnte die Ausweitung der Verantwortung für Reha-Forschung darstellen, durch die Bildung von verpflichtenden nationalen Netzwerken unter Einbezug von Wissenschaftlern aus verschiedenen Bereichen, Rehakliniken und Patientenorganisationen. Diese sollte unter der Entwicklung einer nationalen Agenda erfolgen, in der dieser Zusammenschluss verpflichtend ist. Allerdings gilt als Grundlage hierfür eine Reduktion des Mangels an medizinischem Personal, da andernfalls die zeitlichen Ressourcen für Forschung nicht gegeben sein könnten.

#### **4.9 Limitationen**

Als eine Einschränkung dieser Studie kann die geringe Stichprobengröße betrachtet werden. Es wurden zehn ältere, neurologisch gesunde Personen und zwanzig Patienten mit räumlichem Neglect und linksseitiger Hemiparese nach einem rechtshemisphärischen Schlaganfall untersucht. Es wäre sinnvoll, die *Negami*-App in einer zukünftigen Studie mit einer größeren Anzahl von Teilnehmern zu testen. Obwohl die gemessene Schwere der Neglectsymptomatik die Auswirkungen auf die Aktivitäten des Alltäglichen Lebens (ADL) prädizieren kann (Vossel et al., 2013), wäre es dennoch sinnvoll, die ADL-Variable als eigenständigen Parameter der Wirksamkeitsbeurteilung in Zukunft zu untersuchen.

Darüber hinaus wurden für die gesunden Teilnehmer andere Fragebögen, zur subjektiven Beurteilung der App, als für die Patienten verwendet. Dies hatte allerdings praktische Gründe. Die Bearbeitungsdauer der drei standardisierten Fragebögen (SUS, SSG, PGTQ), welche die gesunden, älteren Teilnehmer beantworteten, war deutlich länger. Die angestellte Überlegung hierzu war, dass die Belastung durch Beantwortungsdauer für die Patienten nach einem bereits absolvierten Training zu groß sein könnte. Um die Validität der standardisierten Fragebögen zu erhalten, wurde gegen eine Kürzung und für die Verwendung eigens entwickelter Fragen für die Patientengruppe, in einem zeitlich reduzierten Umfang entschieden.

Darüber hinaus musste leider der Verlust eines Datensatzes des Explorationstests der *Negami*-Therapiegruppe zum zweiten Follow-Up (E6) verzeichnet werden. Dieser wurde verursacht durch ein überspieltes Update der *Negami*-App. Ein solcher Datenverlust könnte zum aktuellen Entwicklungsstand der App wegen der implementierten Cloud-Synchronisation nicht mehr stattfinden. Nichtsdestotrotz sollte in der beschriebenen zukünftigen Studie die zweite Follow-Up Untersuchung ebenfalls mit dem Explorationstest erfolgen. Darüber hinaus sollte die App durch die aus dem Fragebogen für die Therapeuten gewonnene Informationen über die Nutzung von *Negami* weiter evaluiert werden und um Wirksamkeitsstudien bezüglich *Negami* als Methode der Telerehabilitation erweitert werden. Limitierend ist weiterhin, dass *Negami* bisher nur auf Apple-Geräten genutzt werden kann.

#### **4.10 Schlussfolgerungen**

AR stellt eine vielversprechende Erweiterung des traditionellen visuellen Explorationstrainings zur Behandlung von Neglect dar. Die natürliche Interaktion mit der Umgebung während spielerischer Aufgaben scheint die Motivation der Patienten deutlich zu steigern. Ein Vorteil von AR, wie es in *Negami* eingesetzt wird, gegenüber immersiven VR-basierten Behandlungen könnte darin liegen, dass es das Risiko einer sensorischen Fehlanpassung in Bezug auf visuelle, vestibuläre und propriozeptive Informationen minimiert, was als eine der Ursachen für Cybersickness gilt.



Die vorliegende Forschungsarbeit konnte zeigen, dass ein zweiwöchiges Training mit *Negami* bei Patienten mit unilateralem Neglect nach Schlaganfall, den räumlichen Neglect deutlich verbesserte. Somit kann *Negami* als wirksame Alternative oder Ergänzung zur derzeitigen Standard-Neglect-Therapie eingesetzt werden und ist ihr möglicherweise in der Effektivität überlegen. Diese Forschungsarbeit bietet einen Großteil der geforderten rechtlichen Anforderungen zur klinischen Nutzung der App als Medizinprodukt oder zukünftig als DiGA.

## **5. Zusammenfassung**

Hintergrund: Eine weithin angewandte und wirksame Rehabilitationsmethode bei Schlaganfallpatienten, die unter räumlichem Neglect leiden, ist das „visuelle Explorationstraining“. Durch das Training von Explorationsbewegungen und Suchstrategien in Richtung der kontralateralen Seite des Raumes verbessern die Patienten ihre ipsilaterale Aufmerksamkeitsausrichtung und Orientierung. In diesem Zusammenhang können Gamification und Virtual Reality (VR)-Anwendungen einen positiven Einfluss auf die Motivation zur Behandlung und damit auf den Behandlungserfolg haben. Obwohl Augmented Reality (AR) gegenüber VR einige Vorteile bietet, ist die Wirksamkeit von AR-Therapieerweiterungen zur Behandlung von unilateralem Neglect noch nicht untersucht worden.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es, eine AR-basierte App zur Behandlung von räumlichem Neglect zu entwickeln, die ein visuelles Explorationstraining mit aktiver Rotation von Blick, Kopf und Rumpf kontralateral kombiniert und diese umfassend zu validieren. Zur Prüfung der Wirksamkeit für Behandlungszwecke sollte die AR-App „Negami“ in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht werden. Zuletzt sollte die App weiterentwickelt und für einen breitflächigen klinischen Einsatz vorbereitet werden.

Methoden: Zehn gesunde, ältere Probanden und zwanzig Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall und räumlichem Neglect nahmen an der Studie teil. Die Neglectpatienten wurden nach dem Zufallsprinzip der

experimentellen *Negami*-Gruppe (n=10) oder einer Gruppe mit Standard-Neglect-Therapie (n=10) zugewiesen. Über einen Zeitraum von zwei Wochen erhielten beide Gruppen fünf Trainingssitzungen (à 25 Minuten) pro Woche. Die Schwere der Neglectsymptomatik wurde in beiden Gruppen über einen Zeitraum von fünf Wochen wöchentlich erhoben, wobei die *Negami*-Therapiegruppe eine zweite Nachuntersuchung im Abstand von ein bis zwei Monaten nach Abschluss des Trainings erhielt. Eine subjektive Bewertung der App erfolgte nach Beendigung der *Negami*-Therapie sowie für die gesunden, älteren Teilnehmer nach einer einmaligen *Negami*-Trainingseinheit. Bewertet wurden die Benutzerfreundlichkeit, Nebenwirkungen und das Spielerlebnis.

Ergebnisse: Die *Negami*-Anwendung wurde mit hoher Benutzerfreundlichkeit, kaum Nebenwirkungen, hoher Motivation und Unterhaltung bewertet. Neglectpatienten bewerteten die App durchweg positiv auf den Dimensionen Motivation, Zufriedenheit und Spaß und würden die App zu Behandlungszwecken weiterempfehlen. Die Patienten verbesserten sich hinsichtlich der Neglectsymptomatik in beiden Therapiegruppen signifikant. Während sich die *Negami*-Therapiegruppe in 4/5 verwendeten Neglect-Tests verbesserte, waren es in der Standard-Therapiegruppe 1/5. Beim direkten Vergleich der Leistungen der beiden Therapiegruppen verbesserte sich die *Negami*-Gruppe bereits nach der ersten Trainingswoche signifikant. Dieser Unterschied war unmittelbar nach dem Ende des Trainings, sowie eine Woche danach signifikant und blieb bis zu zwei Monaten nach Behandlungsende stabil. Die klinische Evaluation und technische Weiterentwicklung schufen die Grundvoraussetzung für die CE-Zertifizierung als Medizinprodukt. Die Implementierung einer Cloud-Synchronisation ermöglicht die Option, *Negami* als Methode der Telerehabilitation einzusetzen.

Schlussfolgerung: Ein zweiwöchiges Training mit *Negami* bei Patienten mit unilateralem Neglect nach Schlaganfall verbesserte den räumlichen Neglect signifikant. Somit stellt *Negami* eine wirksame Alternative oder Ergänzung zur derzeitigen Standard-Neglect-Therapie dar und ist dieser möglicherweise sogar überlegen. Weitere Forschung ist nötig, um die Wirksamkeit von *Negami* als Methode der Telerehabilitation prüfen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Antkowiak, D., Kohlschein, C., Krooß, R., Speicher, M., Meisen, T., Jeschke, S., & Werner, C. J. (2016, 14-16 September). Language therapy of aphasia supported by augmented reality applications. [Konferenzbeitrag]. IEEE 18th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom), München, Deutschland. <https://doi.org/10.1109/HealthCom.2016.7749511>
- Antonucci, G., Guariglia, C., Judica, A., Magnotti, L., Paolucci, S., Pizzamiglio, L., & Zoccolotti, P. (1995). Effectiveness of neglect rehabilitation in a randomized group study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(3), 383-389. <https://doi.org/10.1080/01688639508405131>
- Apple-Developer. (2023a). *Augmented Reality*. <https://developer.apple.com/augmented-reality/arkit/>. Abgerufen am 27.02.23
- Apple-Developer. (2023b). *More to explore with ARKit 6*. <https://developer.apple.com/augmented-reality/arkit/>. Abgerufen am 27.03.23
- Apple-Developer. (2023c). *Speech Framework*. <https://developer.apple.com/documentation/speech>. Abgerufen am 22.04.23
- Azouvi, P., Jacquin-Courtois, S., & Luauté, J. (2017). Rehabilitation of unilateral neglect: Evidence-based medicine. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 60(3), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.10.006>
- Bakker, M. D. J., Boonstra, N., Nijboer, T. C. W., Holstege, M. S., Achterberg, W. P., & Chavannes, N. H. (2020). The design choices for the development of an Augmented Reality game for people with visuospatial neglect. *Clinical eHealth*, 3, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2020.11.003>
- Becker, E., & Karnath, H.-O. (2007). Incidence of visual extinction after left versus right hemisphere stroke. *Stroke*, 38(12), 3172-3174. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.489096>
- Becker, E., & Karnath, H.-O. (2010). Neuroimaging of eye position reveals spatial neglect. *Brain*, 133(Pt 3), 909-914. <https://doi.org/10.1093/brain/awq011>
- Bisiach, E., Capitani, E., Luzzatti, C., & Perani, D. (1981). Brain and conscious representation of outside reality. *Neuropsychologia*, 19(4), 543-551. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0028-3932\(81\)90020-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0028-3932(81)90020-8)
- Bisiach, E., & Luzzatti, C. (1978). Unilateral neglect of representational space. *Cortex*, 14(1), 129-133. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(78\)80016-1](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(78)80016-1)
- Bisiach, E., Pizzamiglio, L., Nico, D., & Antonucci, G. (1996). Beyond unilateral neglect. *Brain : a journal of neurology*, 119 ( Pt 3), 851-857. <https://doi.org/10.1093/brain/119.3.851>
- Bohlken, J., Schömig, F., Lemke, M. R., Pumberger, M., & Riedel-Heller, S. G. (2020). COVID-19 Pandemic: Stress Experience of Healthcare Workers - A Short Current Review. *Psychiatrische Praxis*, 47(4), 190-197. <https://doi.org/10.1055/a-1159-5551>
- Boot, W. R., Champion, M., Blakely, D. P., Wright, T., Souders, D. J., & Charness, N. (2013). Video games as a means to reduce age-related cognitive

- decline: attitudes, compliance, and effectiveness. *Frontiers in psychology*, 4, 31-31. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00031>
- Brem, A.-K., Unterburger, E., Speight, I., & Jäncke, L. (2014). Treatment of visuospatial neglect with biparietal tDCS and cognitive training: a single-case study [Clinical Case Study]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00180>
- Brooke, J. (1996). Sus: a “quick and dirty” usability. *Usability evaluation in industry*, 189(3).
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2022). *Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V*. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga\\_leitfaden.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.pdf?__blob=publicationFile). Abgerufen am 27.03.23
- Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz. (2023). *Fachkräftesicherung*. <https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Dossier/fachkraeftesicherung.html>. Abgerufen am 23.03.23
- Buxbaum, L. J., Ferraro, M. K., Veramonti, T., Farne, A., Whyte, J., Ladavas, E., Frassinetti, F., & Coslett, H. B. (2004). Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*, 62(5), 749-756. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113730.73031.f4>
- Cao, Y., Huang, X., Zhang, B., Kranz, G. S., Zhang, D., Li, X., & Chang, J. (2021). Effects of virtual reality in post-stroke aphasia: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, 42(12), 5249-5259. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05202-5>
- Caserman, P., Garcia-Agundez, A., Gámez Zerban, A., & Göbel, S. (2021). Cybersickness in current-generation virtual reality head-mounted displays: systematic review and outlook. *Virtual Reality*, 25(4), 1153-1170. <https://doi.org/10.1007/s10055-021-00513-6>
- Cavedoni, S., Cipresso, P., Mancuso, V., Bruni, F., & Pedroli, E. (2022). Virtual reality for the assessment and rehabilitation of neglect: where are we now? A 6-year review update. *Virtual Reality*, 26(4), 1663-1704. <https://doi.org/10.1007/s10055-022-00648-0>
- Cazzoli, D., Müri, R. M., Schumacher, R., von Arx, S., Chaves, S., Gutbrod, K., Bohlhalter, S., Bauer, D., Vanbellinghen, T., Bertschi, M., Kipfer, S., Rosenthal, C. R., Kennard, C., Bassetti, C. L., & Nyffeler, T. (2012). Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*, 135(Pt 11), 3426-3439. <https://doi.org/10.1093/brain/aws182>
- Chen, P., Zanca, J., Esposito, E., & Barrett, A. M. (2021). Barriers and Facilitators to Rehabilitation Care of Individuals With Spatial Neglect: A Qualitative Study of Professional Views. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*, 3(2), 100122. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100122>
- Cheong, M. J., Jeon, B., & Noh, S. E. (2020). A protocol for systematic review and meta-analysis on psychosocial factors related to rehabilitation motivation of stroke patients. *Medicine (Baltimore)*, 99(52), e23727. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023727>

- Choi, H. S., Shin, W. S., & Bang, D. H. (2021). Application of digital practice to improve head movement, visual perception and activities of daily living for subacute stroke patients with unilateral spatial neglect: Preliminary results of a single-blinded, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, *100*(6), e24637. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024637>
- Cipresso, P., Pedroli, E., Serino, S., Semonella, M., Tuena, C., Colombo, D., Pallavicini, F., & Riva, G. (2018). Assessment of Unilateral Spatial Neglect Using a Free Mobile Application for Italian Clinicians. *Frontiers in psychology*, *9*, 2241. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02241>
- Coelho-Marques, J., Hanke, J., Schell, C., Andres, F., & Karnath, H.-O. (2022). "Look straight ahead" – A new test to diagnose spatial neglect by computed tomography. *medRxiv*, 2022.2008.2022.22278887. <https://doi.org/10.1101/2022.08.22.22278887>
- Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z., & Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci*, *8*(11), 1603-1610. <https://doi.org/10.1038/nn1574>
- Darina, D., Christo, D., Gennady, A., & Galia, A. (2015). Gamification in Education: A Systematic Mapping Study. *Journal of Educational Technology & Society*, *18*(3), 75-88. <http://www.jstor.org/stable/jeductechsoci.18.3.75>
- de Haan, B., & Karnath, H.-O. (2012). Objections against the view of visual extinction as an attentional disengagement deficit: the interaction between spatial position and temporal modulation. *Cortex*, *48*(8), 972-979. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.03.011>
- Djefal, C. (2020). Künstliche Intelligenz. In T. Klenk, T. Nullmeier, F. & Wewer, G. (Hrsg.), *Handbuch Digitalisierung in Staat und Verwaltung* (S. 51-62). Springer Fachmedien Wiesbaden. [https://doi.org/10.1007/978-3-658-23668-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-658-23668-7_3)
- Ekman, U., Fordell, H., Eriksson, J., Lenfeldt, N., Wåhlin, A., Eklund, A., & Malm, J. (2018). Increase of frontal neuronal activity in chronic neglect after training in virtual reality. *Acta Neurologica Scandinavica*, *138*(4), 284-292. <https://doi.org/10.1111/ane.12955>
- Esposito, E., Shekhtman, G., & Chen, P. (2021). Prevalence of spatial neglect post-stroke: A systematic review. *Annals of Physical Rehabilitation Medicine*, *64*(5), 101459. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.10.010>
- Europäische Union. (2017). *Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates*. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2017.117.01.0001.01.DEU](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0001.01.DEU).  
Abgerufen am 19.04.22
- Ferber, S., & Karnath, H. O. (2001a). How to assess spatial neglect--line bisection or cancellation tasks? *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, *23*(5), 599-607. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.5.599.1243>
- Ferber, S., & Karnath, H. O. (2001b). Size perception in hemianopia and neglect. *Brain*, *124*(Pt 3), 527-536. <https://doi.org/10.1093/brain/124.3.527>

- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *Journal of Applied Physiology* (1985), 96(6), 2301-2316. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00008.2004>
- Fordell, H., Bodin, K., Eklund, A., & Malm, J. (2016). RehAtt - scanning training for neglect enhanced by multi-sensory stimulation in Virtual Reality. *Top Stroke Rehabil*, 23(3), 191-199. <https://doi.org/10.1080/10749357.2016.1138670>
- Fruhmann Berger, M., Proß, R. D., Ilg, U. J., & Karnath, H. O. (2006). Deviation of eyes and head in acute cerebral stroke. *BMC Neurology*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-6-23>
- Fu, W., Song, W., Zhang, Y., Yang, Y., Huo, S., Zhang, R., & Wang, M. (2015). Long-term effects of continuous theta-burst stimulation in visuospatial neglect. *Journal of International Medicine Research*, 43(2), 196-203. <https://doi.org/10.1177/0300060513498663>
- Gaete, J. M., & Bogousslavsky, J. (2008). Post-stroke depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(1), 75-92. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.1.75>
- Gammeri, R., Iacono, C., Ricci, R., & Salatino, A. (2020). Unilateral Spatial Neglect After Stroke: Current Insights. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 131-152. <https://doi.org/10.2147/ndt.S171461>
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11(2), 49-54.
- Grattan, E. S., Skidmore, E. R., & Woodbury, M. L. (2018). Examining Anosognosia of Neglect. *OTJR (Thorofare N J)*, 38(2), 113-120. <https://doi.org/10.1177/1539449217747586>
- Heilman, K. M., Valenstein, E., & Watson, R. T. (2000). Neglect and related disorders. *Seminars in Neurology*, 20(4), 463-470. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13179>
- Hill, D., Coats, R. O., Halstead, A., & Burke, M. R. (2015). A Systematic Research Review Assessing the Effectiveness of Pursuit Interventions in Spatial Neglect Following Stroke. *Translational Stroke Research*, 6(6), 410-420. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0420-z>
- Houben, M., Chettouf, S., Van Der Werf, Y. D., & Stins, J. (2021). Theta-burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of unilateral neglect in stroke patients: A systematic review and best evidence synthesis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 39(6), 447-465. <https://doi.org/10.3233/rnn-211228>
- Huygelier, H., Schraepen, B., Lafosse, C., Vaes, N., Schillebeeckx, F., Michiels, K., Note, E., Vanden Abeele, V., van Ee, R., & Gillebert, C. R. (2020). An immersive virtual reality game to train spatial attention orientation after stroke: A feasibility study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1821030>
- IBM Corp. (2021). IBM SPSS Statistics for Apple (Version 28.0.) [Computer software] Armonk, NY: IBM Corp.
- Johannsen, L., Ackermann, H., & Karnath, H.-O. (2003). Lasting amelioration of spatial neglect by treatment with neck muscle vibration even without concurrent training. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 35(6), 249-253.

- Johannsen, L., & Karnath, H.-O. (2004). How Efficient is a Simple Copying Task to Diagnose Spatial Neglect in its Chronic Phase? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(2), 251-256. <https://doi.org/10.1076/jcen.26.2.251.28085>
- Kamada, K., Shimodozono, M., Hamada, H., & Kawahira, K. (2011). Effects of 5 minutes of neck-muscle vibration immediately before occupational therapy on unilateral spatial neglect. *Disabil Rehabil*, 33(23-24), 2322-2328. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.570411>
- Karnath, H.-O. (2009). A right perisylvian neural network for human spatial orienting. *The Cognitive Neurosciences*, 4.
- Karnath, H.-O., Rosenzopf, H., Smaczny, S., & Lindner, A. (2022). Spatial neglect after stroke is reduced when lying inside a 3T MRI scanner. *bioRxiv*, 2022.2008.2001.502290. <https://doi.org/10.1101/2022.08.01.502290>
- Karnath, H.-O. (1994). Subjective body orientation in neglect and the interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation. *Brain*, 117 (Pt 5), 1001-1012. <https://doi.org/10.1093/brain/117.5.1001>
- Karnath, H.-O. (1997). Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1360), 1411-1419. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0127>
- Karnath, H.-O., Christ, K., & Hartje, W. (1993). Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain*, 116 ( Pt 2), 383-396. <https://doi.org/10.1093/brain/116.2.383>
- Karnath, H.-O., & Dieterich, M. (2006). Spatial neglect--a vestibular disorder? *Brain*, 129(Pt 2), 293-305. <https://doi.org/10.1093/brain/awh698>
- Karnath, H.-O., Fruhmann Berger, M., Küker, W., & Rorden, C. (2004). The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cereb Cortex*, 14(10), 1164-1172. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh076>
- Karnath, H.-O., Rennig, J., Johannsen, L., & Rorden, C. (2011). The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*, 134(Pt 3), 903-912. <https://doi.org/10.1093/brain/awq355>
- Karnath, H.-O., & Rorden, C. (2012). The anatomy of spatial neglect. *Neuropsychologia*, 50(6), 1010-1017. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.027>
- Karnath, H.-O., Schenk, T. (2023, 01. März) *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Neglect und andere Störungen der Raumkognition*. AWMF. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-126>. Abgerufen am 19.04.23.
- Keidel, M., Vauth, F., Richter, J., Hoffmann, B., Soda, H., Griewing, B., & Scibor, M. (2017). Telerehabilitation nach Schlaganfall im häuslichen Umfeld. *Nervenarzt*, 88(2), 113-119. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0275-x>
- Kennedy, R. S., Lane, N. E., Berbaum, K. S., & Lilienthal, M. G. (1993). Simulator Sickness Questionnaire: An Enhanced Method for Quantifying Simulator Sickness. *The International Journal of Aviation Psychology*, 3(3), 203-220. [https://doi.org/10.1207/s15327108ijap0303\\_3](https://doi.org/10.1207/s15327108ijap0303_3)
- Kerkhoff, G., Bucher, L., Brasse, M., Leonhart, E., Holzgraefe, M., Völzke, V., Keller, I., & Reinhart, S. (2014). Smooth Pursuit "Bedside" Training Reduces Disability and Unawareness During the Activities of Daily Living

- in Neglect: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 28(6), 554-563. <https://doi.org/10.1177/1545968313517757>
- Kerkhoff, G., Keller, I., Artinger, F., Hildebrandt, H., Marquardt, C., Reinhart, S., & Ziegler, W. (2012). Recovery from auditory and visual neglect after optokinetic stimulation with pursuit eye movements--transient modulation and enduring treatment effects. *Neuropsychologia*, 50(6), 1164-1177. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.032>
- Kerkhoff, G., Keller, I., Ritter, V., & Marquardt, C. (2006). Repetitive optokinetic stimulation induces lasting recovery from visual neglect. *Restor Neurol Neurosci*, 24(4-6), 357-369.
- Kerkhoff, G., Münßinger, U., Eberle-strauss, G., & Stögerer, E. (1992). Rehabilitation of hemianopic alexia in patients with postgeniculate visual field disorders. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2(1), 21-42. <https://doi.org/10.1080/09602019208401393>
- Kerkhoff, G., Reinhart, S., Ziegler, W., Artinger, F., Marquardt, C., & Keller, I. (2013). Smooth pursuit eye movement training promotes recovery from auditory and visual neglect: a randomized controlled study. *Neurorehabilitation Neural Repair*, 27(9), 789-798. <https://doi.org/10.1177/1545968313491012>
- Kim, Y. M., Chun, M. H., Yun, G. J., Song, Y. J., & Young, H. E. (2011). The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 35(3), 309-315. <https://doi.org/10.5535/arm.2011.35.3.309>
- Kinsbourne, M. (1970). A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Transactions of the American Neurological Association*, 95, 143-146.
- Knobel, S. E. J., Kaufmann, B. C., Gerber, S. M., Cazzoli, D., Müri, R. M., Nyffeler, T., & Nef, T. (2020). Immersive 3D Virtual Reality Cancellation Task for Visual Neglect Assessment: A Pilot Study. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 180. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00180>
- Knobel, S. E. J., Kaufmann, B. C., Gerber, S. M., Urwyler, P., Cazzoli, D., Müri, R. M., Nef, T., & Nyffeler, T. (2021). Development of a Search Task Using Immersive Virtual Reality: Proof-of-Concept Study. *JMIR Serious Games*, 9(3), e29182. <https://doi.org/10.2196/29182>
- Koch, G., Bonni, S., Giacobbe, V., Bucchi, G., Basile, B., Lupo, F., Versace, V., Bozzali, M., & Caltagirone, C. (2012).  $\theta$ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology*, 78(1), 24-30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed08f>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., . . . Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474-528. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet,



- E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., . . . Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lenzi, G. L., Altieri, M., & Maestrini, I. (2008). Post-stroke depression. *Revue Neurologique*, *164*(10), 837-840. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.07.010>
- Lindner, A., Wiesen, D., & Karnath, H. O. (2021). Lying in a 3T MRI scanner induces neglect-like spatial attention bias. *Elife*, *10*. <https://doi.org/10.7554/eLife.71076>
- Longley, V., Hazelton, C., Heal, C., Pollock, A., Woodward-Nutt, K., Mitchell, C., Pobric, G., Vail, A., & Bowen, A. (2021). Non-pharmacological interventions for spatial neglect or inattention following stroke and other non-progressive brain injury. *Cochrane Database Systematic Review*, *7*(7), Cd003586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003586.pub4>
- Machner, B., Könemund, I., Sprenger, A., von der Gablentz, J., & Helmchen, C. (2014). Randomized controlled trial on hemifield eye patching and optokinetic stimulation in acute spatial neglect. *Stroke*, *45*(8), 2465-2468. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006059>
- Maclea, N., Pound, P., Wolfe, C., & Rudd, A. (2000). Qualitative analysis of stroke patients' motivation for rehabilitation. *BMJ*, *321*(7268), 1051-1054. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7268.1051>
- Mainzer, K., & Mainzer. (2016). *Künstliche Intelligenz-wann übernehmen die Maschinen?* Springer.
- Makhataeva, Z., Akhmetov, T., & Varol, H. A. (2023). Augmented Reality for Cognitive Impairments. In Nee, A.Y.C. & Ong, S.K. (Hrsg.), *Springer Handbook of Augmented Reality* (S. 765-793). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-67822-7\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-030-67822-7_31)
- Martirosov, S., & Kopecek, P. (2017, 18. Dezember). *Cyber Sickness in Virtual Reality - Literature Review* [Konferenzbeitrag]. Katalinic, B. (Hrsg.). 28th DAAAM International Symposium, Wien, Österreich. <http://dx.doi.org/10.2507/28th.daaam.proceedings.101>
- McIntosh, R. D., Ietswaart, M., & Milner, A. D. (2017). Weight and see: Line bisection in neglect reliably measures the allocation of attention, but not the perception of length. *Neuropsychologia*, *106*, 146-158. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.014>
- McIntosh, R. D., Schindler, I., Birchall, D., & Milner, A. D. (2005). Weights and measures: a new look at bisection behaviour in neglect. *Brain Res Cogn Brain Res*, *25*(3), 833-850. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.008>
- Microsoft. (2023a). *What-is-Xamarin?*. <https://docs.microsoft.com/en-us/xamarin/get-started/what-is-xamarin>. Abgerufen am 27.03.23
- Microsoft. (2023b). *iOS-app-architecture-Microsoft*. <https://learn.microsoft.com/en-us/xamarin/ios/internals/architecture>. Abgerufen am 27.03.23
- Milner, A. (1987). Animal Models for the Syndrome of Spatial Neglect. In Jeannerod, M. (Hrsg.), *Advances in Psychology* (Vol. 45, S. 259-288). North-Holland. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)61717-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)61717-3)

- Morse, H., Biggart, L., Pomeroy, V., & Rossit, S. (2020). Exploring perspectives from stroke survivors, carers and clinicians on virtual reality as a precursor to using telerehabilitation for spatial neglect post-stroke. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-25. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1819827>
- Mubin, O., Alnajjar, F., Jishtu, N., Alsinglawi, B., & Al Mahmud, A. (2019). Exoskeletons With Virtual Reality, Augmented Reality, and Gamification for Stroke Patients' Rehabilitation: Systematic Review. *JMIR rehabilitation and assistive technologies*, 6(2), e12010-e12010. <https://doi.org/10.2196/12010>
- Navarro, M.-D., Lloréns, R., Noé, E., Ferri, J., & Alcañiz, M. (2013). Validation of a low-cost virtual reality system for training street-crossing. A comparative study in healthy, neglected and non-neglected stroke individuals. *Neuropsychological Rehabilitation*, 23(4), 597-618. <https://doi.org/10.1080/09602011.2013.806269>
- Niemeier, M., & Karnath, H.-O. (2000). Exploratory saccades show no direction-specific deficit in neglect. *Neurology*, 54(2), 515. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.2.515>
- Nikolaev, V. A., & Nikolaev, A. A. (2022). Recent trends in telerehabilitation of stroke patients: A narrative review. *NeuroRehabilitation*, 51(1), 1-22. <https://doi.org/10.3233/nre-210330>
- Numao, T., Amimoto, K., & Shimada, T. (2021). Examination and treatment of unilateral spatial neglect using virtual reality in three-dimensional space. *Neurocase*, 27(6), 447-451. <https://doi.org/10.1080/13554794.2021.1999478>
- Ogourtsova, T., Souza Silva, W., Archambault, P. S., & Lamontagne, A. (2017). Virtual reality treatment and assessments for post-stroke unilateral spatial neglect: A systematic literature review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 27(3), 409-454. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1113187>
- Paolucci, S., Antonucci, G., Guariglia, C., Magnotti, L., Pizzamiglio, L., & Zoccolotti, P. (1996). Facilitatory effect of neglect rehabilitation on the recovery of left hemiplegic stroke patients: A cross-over study. *Journal of Neurology*, 243(4), 308-314. <https://doi.org/10.1007/BF00868403>
- Pedroli, E., Serino, S., Cipresso, P., Pallavicini, F., & Riva, G. (2015). Assessment and rehabilitation of neglect using virtual reality: a systematic review [Review]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(226). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00226>
- Pizzamiglio, L., Antonucci, G., Judica, A., Montenero, P., Razzano, C., & Zoccolotti, P. (1992). Cognitive rehabilitation of the hemineglect disorder in chronic patients with unilateral right brain damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(6), 901-923. <https://doi.org/10.1080/01688639208402543>
- Pizzamiglio, L., Fasotti, L., Jehkonen, M., Antonucci, G., Magnotti, L., Boelen, D., & Asa, S. (2004). The use of optokinetic stimulation in rehabilitation of the hemineglect disorder. *Cortex*, 40(3), 441-450. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70138-2](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70138-2)

- Plechátá, A., Nekovářová, T., & Fajnerová, I. (2021). What is the future for immersive virtual reality in memory rehabilitation? A systematic review. *NeuroRehabilitation*, *48*, 389-412. <https://doi.org/10.3233/NRE-201534>
- Polanowska, K., Seniów, J., Paprot, E., Leśniak, M., & Członkowska, A. (2009). Left-hand somatosensory stimulation combined with visual scanning training in rehabilitation for post-stroke hemineglect: a randomised, double-blind study. *Neuropsychological Rehabilitation*, *19*(3), 364-382. <https://doi.org/10.1080/09602010802268856>
- Popović, M. D., Kostić, M. D., Rodić, S. Z., & Konstantinović, L. M. (2014). Feedback-mediated upper extremities exercise: increasing patient motivation in poststroke rehabilitation. *Biomed Research International*, *2014*, 520374. <https://doi.org/10.1155/2014/520374>
- Pouget, A., & Driver, J. (2000). Relating unilateral neglect to the neural coding of space. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(2), 242-249. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00077-5](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00077-5)
- Prensky, M. (2001). Digital Natives, Digital Immigrants Part 2: Do They Really Think Differently? *On the Horizon*, *9*(6), 1-6. <https://doi.org/10.1108/10748120110424843>
- Repetto, C., Paolillo, M. P., Tuena, C., Bellinzona, F., & Riva, G. (2021). Innovative technology-based interventions in aphasia rehabilitation: a systematic review. *Aphasiology*, *35*(12), 1623-1646. <https://doi.org/10.1080/02687038.2020.1819957>
- Robertson, I. H., McMillan, T. M., MacLeod, E., Edgeworth, J., & Brock, D. (2002). Rehabilitation by limb activation training reduces left-sided motor impairment in unilateral neglect patients: A single-blind randomised control trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, *12*(5), 439-454. <https://doi.org/10.1080/09602010244000228>
- Rohrbach, N., Gulde, P., Armstrong, A. R., Hartig, L., Abdelrazeq, A., Schröder, S., Neuse, J., Grimmer, T., Diehl-Schmid, J., & Hermsdörfer, J. (2019). An augmented reality approach for ADL support in Alzheimer's disease: a crossover trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *16*(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0530-z>
- Rorden, C., Hjalton, H., Fillmore, P., Fridriksson, J., Kjartansson, O., Magnúsdóttir, S., & Karnath, H. O. (2012). Allocentric neglect strongly associated with egocentric neglect. *Neuropsychologia*, *50*(6), 1151-1157. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.031>
- Rorden, C., & Karnath, H.-O. (2010). A simple measure of neglect severity. *Neuropsychologia*, *48*(9), 2758-2763. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.018>
- Rorsman, I., Magnusson, M., & Johansson, B. B. (1999). Reduction of visuo-spatial neglect with vestibular galvanic stimulation. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, *31*(2), 117-124. <https://doi.org/10.1080/003655099444632>
- Rosenzopf, H., Sperber, C., Wortha, F., Wiesen, D., Muth, A., Klein, E., Moeller, K., & Karnath, H.-O. (2021). *Spatial neglect in the digital age – Influence of presentation format on patients' test behavior*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.447882>

- Rothwell, P. M., Coull, A. J., Silver, L. E., Fairhead, J. F., Giles, M. F., Lovelock, C. E., Redgrave, J. N., Bull, L. M., Welch, S. J., Cuthbertson, F. C., Binney, L. E., Gutnikov, S. A., Anslow, P., Banning, A. P., Mant, D., & Mehta, Z. (2005). Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 366(9499), 1773-1783. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67702-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67702-1)
- Sardi, L., Idri, A., & Fernández-Alemán, J. L. (2017). A systematic review of gamification in e-Health. *Journal of Biomedical Informatics*, 71, 31-48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbi.2017.05.011>
- Schindler, I., Kerkhoff, G., Karnath, H. O., Keller, I., & Goldenberg, G. (2002). Neck muscle vibration induces lasting recovery in spatial neglect. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(4), 412. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.4.412>
- Schröder, A., Wist, E. R., & Hömberg, V. (2008). TENS and optokinetic stimulation in neglect therapy after cerebrovascular accident: a randomized controlled study. *European Journal of Neurology*, 15(9), 922-927. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02229.x>
- Sokolov, A. A., Collignon, A., & Bieler-Aeschlimann, M. (2020). Serious video games and virtual reality for prevention and neurorehabilitation of cognitive decline because of aging and neurodegeneration. *Current Opinion in Neurology*, 33(2), 239-248. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000791>
- Sperber, C., & Karnath, H. O. (2016). Diagnostic validity of line bisection in the acute phase of stroke. *Neuropsychologia*, 82, 200-204. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.026>
- Stammler, B., Flammer, K., Schuster, T., Lambert, M., & Karnath, H.-O. (2023). Negami: An Augmented Reality App for the Treatment of Spatial Neglect After Stroke. *JMIR Serious Games*, 11, e40651. <https://doi.org/10.2196/40651>
- Suchan, J., & Karnath, H.-O. (2011). Spatial orienting by left hemisphere language areas: a relict from the past? *Brain*, 134(10), 3059-3070. <https://doi.org/10.1093/brain/awr120>
- Thimm, M., Fink, G. R., Küst, J., Karbe, H., Willmes, K., & Sturm, W. (2009). Recovery from hemineglect: differential neurobiological effects of optokinetic stimulation and alertness training. *Cortex*, 45(7), 850-862. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.007>
- Torrìsi, M., Maresca, G., De Cola, M. C., Cannavò, A., Sciarrone, F., Silvestri, G., Bramanti, A., De Luca, R., & Calabrò, R. S. (2019). Using telerehabilitation to improve cognitive function in post-stroke survivors: is this the time for the continuity of care? *International Journal of Rehabilitation Research*, 42(4), 344-351. <https://doi.org/10.1097/mrr.0000000000000369>
- Tscherpel, C., & Grefkes, C. (2020). Funktionserholung nach Schlaganfall und die therapeutische Rolle der nicht-invasiven Hirnstimulation. *Klinische Neurophysiologie*, 214 - 223. <https://doi.org/10.1055/a-1272-9435>
- Turgut, N., Miranda, M., Kastrop, A., Eling, P., & Hildebrandt, H. (2018). tDCS combined with optokinetic drift reduces egocentric neglect in severely

- impaired post-acute patients. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(4), 515-526. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1202120>
- Umeonwuka, C., Roos, R., & Ntsiea, V. (2022). Current trends in the treatment of patients with post-stroke unilateral spatial neglect: a scoping review. *Disability Rehabilitation*, 44(11), 2158-2185. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1824026>
- van Kessel, M. E., Geurts, A. C., Brouwer, W. H., & Fasotti, L. (2013). Visual Scanning Training for Neglect after Stroke with and without a Computerized Lane Tracking Dual Task. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 358. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00358>
- van Wyk, A., Eksteen, C. A., & Rheeder, P. (2014). The effect of visual scanning exercises integrated into physiotherapy in patients with unilateral spatial neglect poststroke: a matched-pair randomized control trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(9), 856-873. <https://doi.org/10.1177/1545968314526306>
- Volkening, K., Kerkhoff, G., & Keller, I. (2018). Effects of repetitive galvanic vestibular stimulation on spatial neglect and verticality perception—a randomised sham-controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(7), 1179-1196. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1248446>
- Vossel, S., Weiss, P. H., Eschenbeck, P., & Fink, G. R. (2013). Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex*, 49(7), 1782-1789. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.12.011>
- Wagner, S., Belger, J., Joeres, F., Thöne-Otto, A., Hansen, C., Preim, B., & Saalfeld, P. (2021). iVRoad: Immersive virtual road crossing as an assessment tool for unilateral spatial neglect. *Computers & Graphics*, 99, 70-82. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cag.2021.06.013>
- Ward, B. K., Roberts, D. C., Otero-Millan, J., & Zee, D. S. (2019). A decade of magnetic vestibular stimulation: from serendipity to physics to the clinic. *Journal of Neurophysiology*, 121(6), 2013-2019. <https://doi.org/10.1152/jn.00873.2018>
- Weintraub, S., & Mesulam, M.-M. (1987). Right Cerebral Dominance in Spatial Attention: Further Evidence Based on Ipsilateral Neglect. *Archives of Neurology*, 44(6), 621-625. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520180043014>
- Wiat, L., Côme, A. B., Debelleix, X., Petit, H., Joseph, P. A., Mazaux, J. M., & Barat, M. (1997). Unilateral neglect syndrome rehabilitation by trunk rotation and scanning training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78(4), 424-429. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(97\)90236-7](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90236-7)
- Wilkinson, D., Zubko, O., Sakel, M., Coulton, S., Higgins, T., & Pullicino, P. (2014). Galvanic vestibular stimulation in hemi-spatial neglect. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 4-4. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00004>
- Xu, Q., Chia, S. C., Mandal, B., Li, L., Lim, J.-H., Mukawa, M. A., & Tan, C. (2016). SocioGlass: social interaction assistance with face recognition on google glass. *Scientific Phone Apps and Mobile Devices*, 2(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s41070-016-0011-8>

- Yasuda, K., Kato, R., Sabu, R., Kawaguchi, S., & Iwata, H. (2020). Development and proof of concept of an immersive virtual reality system to evaluate near and far space neglect in individuals after stroke: A brief report. *NeuroRehabilitation*, 46, 595-601. <https://doi.org/10.3233/NRE-203014>
- Yasuda, K., Muroi, D., Ohira, M., & Iwata, H. (2017). Validation of an immersive virtual reality system for training near and far space neglect in individuals with stroke: a pilot study. *Top Stroke Rehabilitation*, 24(7), 533-538. <https://doi.org/10.1080/10749357.2017.1351069>
- Zihl, J. (2012). Zerebrale Blindheit und Gesichtsfeldausfälle. In Karnath, H.-O. & Thier, P. (Hrsg.), *Kognitive Neurowissenschaften* (S. 111-117). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25527-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25527-4_10)

## 7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde an der medizinischen Fakultät Tübingen in der Sektion Neuropsychologie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. Hans-Otto Karnath durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich, Britta Stammler, und Herr Prof. Dr. Dr. Karnath (habilitierter Betreuer).

Die Entwicklung der *Negami*-App erfolgte in Kooperation der XPACE GmbH, Pforzheim, und der Flammer & Gläser UXplain GbR, Karlsruhe.

Sämtliche Behandlungen wurden von mir mit Unterstützung durch die Therapeuten der kooperierenden Rehabilitationseinrichtungen: Kliniken Schmieder, Stuttgart-Gerlingen; Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad; Kreiskliniken Reutlingen, Reutlingen durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Herrn Prof. Dr. Dr. Hans-Otto Karnath und Prof. Dr. Peter Martus.

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

Tübingen, den 17.11.23

Unterschrift:  \_\_\_\_\_

## 8. Veröffentlichungen

### Artikel

Stammler, B., Flammer, K., Schuster, T., Lambert, M., & Karnath, H. O. (2023). Negami: An Augmented Reality App for the Treatment of Spatial Neglect After Stroke. *JMIR serious games*, 11, e40651. <https://doi.org/10.2196/40651>

### Vorträge

CME-Fortbildungsvortrag der Landesärztekammer Baden-Württemberg im Venenkompetenzzentrum Bad Wildbad: „Neue neuropsychologische Ansätze in der Neglect-Therapie“, 25. Mai 2023

2. Deutscher Psychotherapie Kongress, Berlin. Symposium: Neuropsychologische Einschränkungen der Psychotherapie: „Aktives Explorationstraining bei Neglect mit der neuen Augmented-Reality-App: *Negami*- eine randomisierte kontrollierte Studie“, 21. März 2023

Lurija Forschungskolloquium, online: „Aktives Explorationstraining bei Neglect mit der neuen Augmented Reality-App *Negami*“, 21. März 2023

37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie (GnP), Marburg: „*Negami*- Eine innovative Applikation zur Behandlung von unilateralem Neglect“, 9. September 2022