DISSERTATION

Einfluss anodaler transkranieller Gleichstromstimulation auf die neuronale Plastizität bei Menschen mit repetitiven leichten Schädel-Hirn-Traumata

Effects of anodal transcranial direct current stimulation on neuronal plasticity in individuals with repetitive mild traumatic brain injury

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Karol Bukowski

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Agnes Flöel

Datum der Promotion: 28. November 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis iv

Abbildungsverzeichnis v

Abkürzungsverzeichnis vi

Zusammenfassung 1

Abstract 2

1 Einleitung 3

1.1 Gesellschaftliche Relevanz des leichten Schädel-Hirn-Traumas 3

1.2 Leichte Schädel-Hirn-Traumata im Sport 3

1.3 Definition 4

1.4 Diagnostik 5

1.5 Symptome 6

1.6 Das postkommotionelle Syndrom 7

1.7 Effekte wiederholter leichter SHTs 7

1.7.1 Neurokognitive und psychische Langzeitfolgen 7

1.7.2 Neurodegenerative Erkrankungen 8

1.7.3 Chronisch traumatische Enzephalopathie 8

1.8 Pathophysiologie 9

1.9 Neuronale Plastizität 11

1.9.1 Langzeitpotenzierung und -depression 12

1.9.2 Einfluss kortikaler Inhibition auf neuronale Plastizität 13

1.10 Die transkranielle Magnetstimulation 14

1.10.1 Das willkürmotorische System 15

1.10.2 Motorisch evozierte Potenziale 16

1.10.3 Motorkortikale Ruheschwelle 16

1.10.4 Kortikale Innervationsstille 17

1.11 Induktion neuronaler Plastizität im Motorcortex 18

1.12 Einfluss wiederholter leichter SHTs auf den Motorcortex 19
1.13 Transkranielle Gleichstromstimulation 19
1.14 Fragestellung 21
2 Methodik 22
2.1 Formale Bedingungen 22
2.2 Studiendesign 22
2.3 Rekrutierung 22
2.4 Teilnahmekriterien 23
2.5 Transkranielle Magnetstimulation 23
2.5.1 Stimulationsort 23
2.5.2 Motorische Ruheschwelle 24
2.5.3 Motorisch evozierte Potenziale 24
2.5.4 Kortikale Innervationsstille 25
2.5.5 Paired Associative Stimulation 25
2.6 Transkranielle Gleichstromstimulation 26
2.7 Versuchsablauf 26
2.8 Datenerfassung und Auswertung 27
2.8.1 Motorisch evozierte Potenziale 27
2.8.2 Kortikale Innervationsstille 28
2.9 Statistische Analyse 28
3 Ergebnisse 30
3.1 Studienkollektiv 30
3.2 Statistische Voraussetzungen 30
3.3 Stichprobencharakteristika 31
3.4 Basisparameter 33
3.5 Effekt der tDCS und PAS_{25} auf die RMT 34
3.6 Effekt der tDCS auf die kortikale Innervationsstille 36

3.7 Effekt der tDCS auf die MEP-Amplitude 37
3.8 Effekt der tDCS auf die neuronale Plastizität 38
3.9 Ansprechen auf das PAS_{25}-Protokoll 42
3.10 Subgruppenanalyse 43
4 Diskussion 45
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 45
4.2 Studiendesign und Population 45
4.3 Transkranielle Magnetstimulation 46
4.4 Expositionsdauer und kumulative Effekte leichter SHTs 49
4.5 Verletzungsmuster und -zeitpunkt 51
4.6 MEP-Variabilität 52
4.7 Basale motorkortikale Exzitabilität 54
4.8 Motorkortikale Inhibition 55
4.9 Effekte des PAS_{25}-Protokolls 57
4.10 Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation 60
4.11 Limitationen 63
5 Schlussfolgerungen 65
5.1 Fazit 65
5.2 Ausblick 66
Literaturverzeichnis 67
Anhang 86
Eidesstattliche Versicherung 87
Lebenslauf 88
Komplette Publikationsliste 89
Danksagung 90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien 5
Tabelle 2: Gruppencharakteristika 31
Tabelle 3: Verletzungsstatistik der SHT-Gruppe 32
Tabelle 4: Basisparameter vor anodaler Stimulation 33
Tabelle 5: Basisparameter vor Scheinstimulation 33
Tabelle 6: Interaktionen der mixed ANOVA (RMT) 35
Tabelle 7: Interaktionen der mixed ANOVA (CSP) 36
Tabelle 8: Interaktionen der mixed ANOVA (neuronale Plastizität) 40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Symptome leichter SHTs 6
Abbildung 2: Akute Folgen eines leichten SHT 10
Abbildung 3: Chronische Folgen eines leichten SHT 11
Abbildung 4: Transkranielle Magnetstimulation 14
Abbildung 5: Motorisch evoziertes Potenzial 16
Abbildung 6: Messung der kortikalen Innervationsstille 17
Abbildung 7: Versuchsablauf 27
Abbildung 8: Kortikale Innervationsstille 28
Abbildung 9: Sportliche Betätigung nach Gruppen 32
Abbildung 10: Motorische Ruheschwelle bei Schein-tDCS 34
Abbildung 11: Motorische Ruheschwelle bei atDCS 34
Abbildung 12: Effekt der Intensität und tDCS auf die CSP 36
Abbildung 13: Einfluss der tDCS auf die MEP-Amplitude 37
Abbildung 14: Adjustierte MEP-Amplitude im Gesamtkollektiv 38
Abbildung 15: Adjustierte MEP-Amplitude in der Kontrollgruppe 39
Abbildung 16: Adjustierte MEP-Amplitude in der SHT-Gruppe 39
Abbildung 17: Gemittelte MEP-Amplitude im Gruppenvergleich 41
Abbildung 18: Prozentuale Verteilung nach PAS25-Antwort 42
Abbildung 19: MEP-Verlauf in der Respondergruppe 43

Abkürzungsverzeichnis

American Medical Society for Sports Medicine	AMSSM
Amyloid-Precursor-Protein	APP
Amyotrophe Lateralsklerose	ALS
Analysis of Variance	ANOVA
anodale tDCS	atDCS
Athlete Exposure	AE
Beta-Amyloid	Aß
Brain-derived Neurotrophic Factor	BDNF
Chronisch traumatische Enzephalopathie	CTE
Concussion in Sport Group	CISG
Cortical Silent Period	CSP
Exzitatorische postsynaptische Potenziale	EPSP
Gamma-Aminobuttersäure	GABA
Glasgow Coma Scale	GCS
International Federation of Clinical Neurophysiology	IFCN
International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	ICD
Interstimulusintervall	ISI
Long-term Depression	LTD
Long-term Potentiation	LTP
Loss of Consciousness	LOC
Magnetresonanzspektroskopie	MRS
Maximum Stimulator Output	MSO
Mikrovolt	µV
Mild Traumatic Brain Injury	mTBI
Milliampere	mA
Millisekunden	ms
Millivolt	mV
Motor Hotspot	MHS
Motorisch evoziertes Potenzial	MEP
Musculus abductor pollicis brevis	APB
N-Methyl-D-Aspartat	NMDA
Paired Associative Stimulation	PAS
Post-Concussion Syndrome	PCS
Post-traumatic Amnesia	PTA
Primär motorischer Cortex	M1
Resting Motor Threshold	RMT
Schädel-Hirn-Trauma	SHT
Somatosensorisch evoziertes Potenzial	SEP
Stimulator Intensity	SI
Transcranial Direct Current Stimulation	tDCS
Transkranielle Magnetstimulation	TMS
World Health Organization	WHO
Zerebrales Magnetresonanztomogramm	cMRT
α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid	AMPA

Zusammenfassung

Leichte Schädel-Hirn-Traumata (SHTs) wurden lange Zeit als folgenlose Bagatellverletzungen betrachtet. Forschungsergebnisse der letzten zwei Jahrzehnte liefern jedoch Hinweise, dass wiederholte leichte SHTs einen kumulativen Effekt mit anhaltenden funktionellen und neurometabolischen Veränderungen haben können und das Risiko für neurodegenerative und psychische Erkrankungen erhöhen.

Im Fokus dieser Arbeit steht die Untersuchung chronischer Effekte wiederholter leichter SHTs auf die motorkortikale Exzitabilität, Inhibition und synaptische Plastizität sowie deren Modulierbarkeit durch anodale Gleichstromstimulation (atDCS).

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein randomisiertes, einfach-verblindetes, placebokontrolliertes Crossover-Design gewählt. Das Studienkollektiv umfasste 16 Personen mit zwei oder mehr leichten SHTs, die mindestens sechs Monate zurücklagen, sowie 21 gesunde Kontrollpersonen. An zwei Untersuchungsterminen erfolgte in randomisierter Reihenfolge eine 20-minütige anodale tDCS mit einer Stromstärke von 1 mA und eine Scheinstimulation. Parameter der motorkortikalen Exzitabilität und Inhibition wurden durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) bestimmt. Zur Induktion LTP-ähnlicher synaptischer Plastizität im Motorcortex diente gepaarte assoziative Stimulation (PAS).

Beide Versuchsgruppen unterschieden sich weder in den soziodemografischen Merkmalen noch im Ausgangsniveau der motorkortikalen Exzitabilität und Inhibition.

Obwohl im Gesamtkollektiv nach anodaler Stimulation Hinweise auf eine gesteigerte LTP-ähnliche synaptische Plastizität vorlagen, ließen sich keine statistisch signifikanten Gruppen- oder Stimulationseffekte auf die motorkortikale Exzitabilität, Inhibition und synaptische Plastizität nachweisen.

Die neurophysiologischen Parameter zeigten insgesamt eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität. Diese sowie der heterogene Charakter leichter SHTs und die kleine Stichprobengröße könnten das Fehlen statistisch signifikanter Effekte erklären. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in der SHT-Gruppe in der Zeit seit dem letzten SHT bereits eine weitgehende Normalisierung stattgefunden hat.

Auch wenn diese Arbeit ältere Ergebnisse nur teilweise reproduzieren konnte, steht sie im Einklang mit neueren Publikationen, die eine hohe Variabilität und einen substanziellen Anteil an Non-Respondern bei nichtinvasiven Stimulationsverfahren berichten.

Abstract

Mild traumatic brain injuries (mTBIs) have long been considered minor and without lasting consequences. However, research over the past two decades has provided evidence that repetitive mTBIs may have cumulative effects, leading to persistent functional and neurometabolic changes and increasing the risk of neurodegenerative and psychiatric disorders.

This study investigates the chronic effects of repeated mTBIs on motor cortical excitability, inhibition, and synaptic plasticity, as well as how these parameters are modulated by anodal transcranial direct current stimulation (atDCS).

A randomized, single-blind, placebo-controlled crossover design was chosen to address the research question. The study group comprised 16 individuals with at least two mTBIs occurring more than six months prior to enrollment and 21 healthy control subjects. During two separate measurement sessions, a 20-minute anodal tDCS at 1 mA and a sham stimulation were applied in a randomized order. Motor cortical excitability and inhibition were assessed using transcranial magnetic stimulation (TMS). Paired associative stimulation (PAS) was used to induce LTP-like synaptic plasticity in the motor cortex.

The experimental groups did not differ in sociodemographic characteristics or baseline levels of motor cortical excitability and inhibition.

Although there was evidence of increased LTP-like synaptic plasticity in the overall sample after anodal stimulation, no statistically significant effects of group or stimulation could be observed on motor cortical excitability, inhibition, or synaptic plasticity.

Overall, the neurophysiological parameters exhibited high intra- and inter-individual variability. This, along with the heterogeneous nature of mTBIs and the small sample size, may explain the lack of statistically significant effects. Additionally, it cannot be ruled out that normalization had already occurred in the mTBI group within the period following the last injury. Although this study only partially replicates previous findings, it aligns with more recent publications that report high variability and a considerable proportion of non-responders to non-invasive stimulation procedures.

1 Einleitung

1.1 Gesellschaftliche Relevanz des leichten Schädel-Hirn-Traumas

Mit einer jährlichen Inzidenz von circa 69 Millionen Fällen zählen Schädel-Hirn-Traumata (SHTs) weltweit zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern (1). Etwa 80–90 % davon entfallen auf leichte SHTs (2-4). Ihr Auftreten zeigt einen bimodalen Altersverlauf mit einer Häufung bis zum 20. und jenseits des 75. Lebensjahres. Die Geschlechterverteilung ist insgesamt ausgeglichen, wobei vom Kindes- bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter männliche und ab der siebten Lebensdekade weibliche Personen überwiegen (5). Früher galten leichte SHTs oft als folgenlos (6, 7). Erkenntnisse der letzten zwei Dekaden führten jedoch zu einem Paradigmenwechsel und rückten das Krankheitsbild in den Fokus des öffentlichen Interesses (8). Aktuelle Studien zeigen, dass insbesondere wiederholte leichte SHTs zu persistierenden funktionellen (7, 9-12), neurophysiologischen (13, 14) und bildmorphologischen (15-17) Veränderungen im Gehirn führen können und das Risiko für psychische (12, 18-21) und neurodegenerative Erkrankungen (20, 22-26) erhöhen. Trotz der hohen Fallzahlen und der damit verbundenen jährlichen Gesundheitskosten in Milliardenhöhe (27, 28), bleiben die Langzeitfolgen und Behandlungsmöglichkeiten weiterhin nicht vollständig erforscht.

1.2 Leichte Schädel-Hirn-Traumata im Sport

In der Europäischen Union und den USA treiben etwa die Hälfte der Erwachsenen sowie die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen regelmäßig Sport (29, 30). Obwohl leichte SHTs dabei häufig auftreten, fehlen bislang vollständige Statistiken. Während das Bundesinstitut für Sportmedizin in Deutschland von etwa 44.000 Fällen pro Jahr ausgeht (31), werden in US-amerikanischen Notaufnahmen jährlich ca. 400.000 sportbedingte leichte SHTs registriert (32, 33). Die Dunkelziffer dürfte jedoch erheblich höher liegen (31, 34), da viele SHTs unerkannt und unbehandelt bleiben (34-36). Die American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) beziffert sie auf etwa 50 % (37). Langlois et al. schätzen die Gesamtzahl sportbedingter SHTs in den USA sogar auf 1,6 bis 3,8 Millionen pro Jahr (34). Übersichtsarbeiten beziffern die durchschnittliche Inzidenz auf etwa 0,2 bis 0,4 Fälle pro 1000 Sportexpositionen (engl.: athlete exposure; AE) (2, 4, 38, 39).

Eine *athlete exposure* ist als Teilnahme einer Person an einer Wettkampf- oder Trainingseinheit definiert (3, 4, 40). Abhängig von der Sportart variiert die durchschnittliche Inzidenz zwischen < 0,1/1000 AE und ca. 4/1000 AE. Vollkontaktsportarten wie Rugby, Eishockey und American Football weisen dabei die höchsten Verletzungsraten auf (2-4). Obwohl sportbedingte SHTs in allen Altersstufen auftreten (2, 41-44), entfallen 70 % der Behandlungen auf Personen bis zum 19. Lebensjahr (32, 33). Auch Frauen zählen zu einer vulnerablen Bevölkerungsgruppe, da sie in denselben Sportarten häufiger SHTs erleiden als Männer (4, 45). Wissenschaftliche Erkenntnisse und mediales Interesse (8) führten in den vergangenen Jahren in vielen Sportarten zu einer Auseinandersetzung mit der Thematik und einer verbesserten Aufklärung, Prävention (46, 47) und Diagnostik (48, 49).

1.3 Definition

Aktuell existiert keine einheitliche Definition des leichten Schädel-Hirn-Traumas (SHT). Die World Health Organization (WHO) Collaborating Centre Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury identifizierte in der Literatur 38 verschiedene Definitionen. Zu den wichtigsten gemeinsamen Diagnosekriterien zählen die Glasgow Coma Scale (GCS) sowie die Dauer einer Bewusstlosigkeit (engl.: loss of consciousness, LOC) und posttraumatischen Amnesie (engl.: post-traumatic amnesia, PTA). (50, 51)
In der 11. Version der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11) wird das leichte SHT als „Gehirnerschütterung“ bzw. „*commotio cerebri*“ unter dem Code NA07.0 geführt und „als Verlust oder Minderung des Bewusstseins aufgrund einer Verletzung“ beschrieben (52). Umfangreichere Definitionen wurden von der WHO Task Force (51) sowie der Concussion in Sport Group (CISG) (46) ausgearbeitet. Ihnen zufolge charakterisiert sich ein leichtes SHT durch transiente neurologische Defizite (siehe Tabelle 1) nach einer direkten oder indirekten Krafteinwirkung auf den Kopf.

Tabelle 1: Diagnosekriterien

	Neurotrauma Task Force	CISG
Diagnosekriterien	> 1	-
GCS	13–15*	-
Symptome	transiente neurologische Anomalien: Verwirrtheit, Desorientierung fokal-neurologische Defizite Krampfanfälle	kurze neurologische Funktionsstörung mit spontaner Remission
- LOC	< 30 min	möglich
- PTA	< 24 Std.	möglich
Bildgebung	Ø behandlungsbedürftige intrakranielle Läsionen	Ø Anomalien in Standardbildgebung

*30 min nach Trauma bzw. bei Behandlungsbeginn

Neben der Definition herrscht auch über die Terminologie kein Konsens. In der englischsprachigen Literatur werden die Bezeichnungen „*concussion*“ und „*mild traumatic brain injury*“ (mTBI) häufig synonym verwendet (50, 51). Analog verhält es sich im deutschsprachigen Raum mit den Begriffen „leichtes Schädel-Hirn-Trauma“, „Gehirnerschütterung“ sowie „*commotio cerebri*“ (28, 53).

1.4 Diagnostik

Die Diagnose des leichten SHT erfolgt in der Regel klinisch. Herausfordernd ist dabei die heterogene, unspezifische und dynamische Symptomatik, die häufig nur anhand der Eigen- und Fremdanamnese beurteilt werden kann (40, 46, 54). Bildgebende Verfahren werden in internationalen Leitlinien nur bei ausgeprägter Bewusstseinsstörung, Erbrechen, PTA oder fokalneurologischen Defiziten empfohlen (28, 51). Im Amateur- und Profisport wurden eigens standardisierte Instrumente für fachfremde Personen (z. B. Concussion Recognition Tool) und medizinisches Fachpersonal (z. B. Sport Concussion Assessment Tool) entwickelt, um eine verlässliche spielfeldnahe Diagnostik zu ermöglichen (46, 55, 56).

1.5 Symptome

Akute Symptome äußern sich in einem breiten Spektrum und manifestieren sich unmittelbar nach der Gewalteinwirkung oder innerhalb von Minuten bis Stunden (46). Die American Medical Society for Sports Medicine unterteilt die Symptome in sechs Domänen (siehe Abbildung 1) (40).

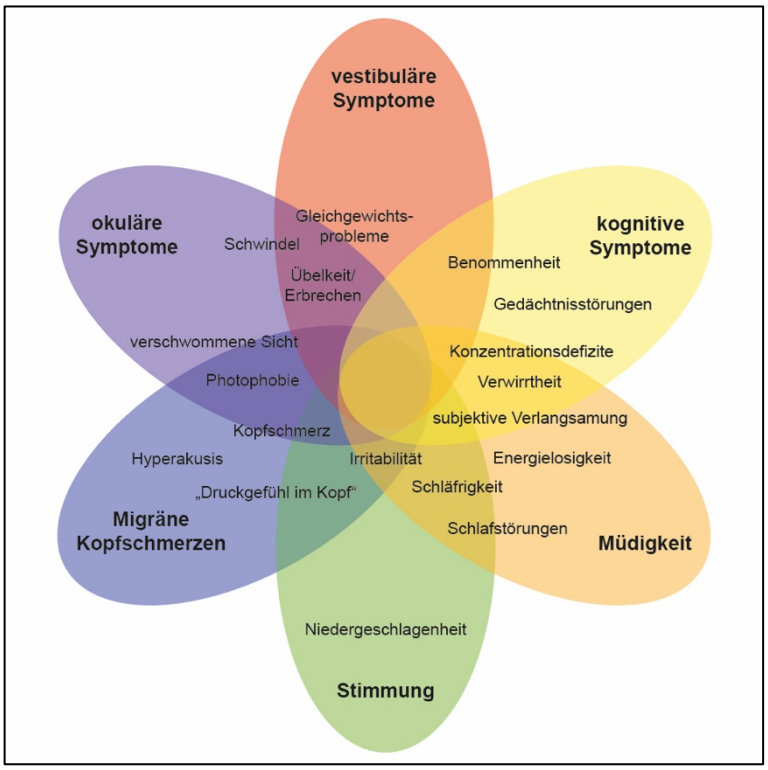

Abbildung 1: Symptome leichter SHTs

Ein Bewusstseinsverlust und eine posttraumatische Amnesie galten lange als *conditio sine qua non* (57). Dabei tritt eine Bewusstlosigkeit in weniger als 10 % (58-60) und eine PTA in etwa einem Viertel bis Drittel (59-62) der Fälle auf. In der Regel klingen die Symptome innerhalb von zwei bis vier Wochen spontan ab (40, 46, 63). Untersuchungen zeigen jedoch, dass sich die subjektive von der neuropsychologischen Erholung unterscheiden und objektivierbare neurokognitive Defizite auch bei Beschwerdefreiheit persistieren können (64).

1.6 Das postkommotionelle Syndrom

Die Rekonvaleszenz verläuft individuell und ist bei Kindern und Jugendlichen (40, 46, 65, 66) sowie Frauen (4, 45, 67) verlängert. In 10 % bis 25 % der Fälle (62, 68-70) entwickelt sich ein sogenanntes postkommotionelles Syndrom (engl.: post-concussion syndrome; PCS), bei dem Symptome über Monate und Jahre (62, 68) persistieren können. Typische Beschwerden sind Kopfschmerzen, Benommenheit, Müdigkeit, Gedächtnis-, Konzentrations- und Schlafprobleme sowie Ängstlichkeit und Irritabilität (71). Zu den Risikofaktoren für ein PCS gehören starke initiale Symptome, multiple leichte SHTs, junges Alter sowie psychische Begleiterkrankungen (68, 71). Die genaue Ätiologie ist bislang unklar (68, 69, 71). Vermutet werden eine Dysregulation des autonomen Nervensystems (71), Störungen des zerebralen Blutflusses und Stoffwechsels (68, 69, 71) sowie entzündliche Prozesse (72-75). Aufgrund uneinheitlicher Definitionen sowie der unspezifischen Symptome bleibt das PCS aktuell jedoch umstritten (68-71).

1.7 Effekte wiederholter leichter SHTs

Ein erlittenes leichtes SHT erhöht die Wahrscheinlichkeit weiterer SHTs (21, 46, 76-78). Bei American-Football-Spielern steigt das relative Risiko für erneute SHTs um das Drei- bis 5,8-Fache (78). Entsprechend berichten 25 % der Spieler mehr als drei leichte SHTs in ihrer aktiven Karriere (21). Wiederholte SHTs begünstigen schwerere Initialsymptome, eine protrahierte Rekonvaleszenz und ein PCS (79). Obwohl die aktuelle Studienlage uneinheitlich ist, mehren sich Hinweise auf kumulative Effekte und anhaltende pathologische Veränderungen (7, 80).

1.7.1 Neurokognitive und psychische Langzeitfolgen

Während betroffene Personen häufig anhaltende psychische Symptome berichten (12, 21, 81), liefern auch Untersuchungen moderate Evidenz für persistierende und kumulative neuropsychologische Defizite (12, 80, 82, 83). Eine große Kohortenstudie ergab, dass emeritierte American-Football-Spieler im Vergleich zur Kontrollgruppe nach mehr als drei leichten SHTs dreimal häufiger subjektive Defizite berichteten und fünfmal häufiger an einer leichten kognitiven Störung (engl.: mild cognitive impairment) (12) litten. Mehrere Studien beobachteten zudem eine dosisabhängige Beziehung zwischen depressiven Symptomen und der Anzahl erlittener SHTs (18, 19, 83-85).

Bei American-Football-Spielern mit mehr als drei leichten SHTs zeigte sich entsprechend eine Verdreifachung der diagnostizierten Depressionen (18). Für eine ehemals postulierte erhöhte Suizidalität gibt es bislang jedoch keine Evidenz (86).

1.7.2 Neurodegenerative Erkrankungen

Untersuchungen deuten zunehmend auf ein erhöhtes Risiko für neurodegenerative Erkrankungen nach wiederholten leichten SHTs hin. Während insbesondere Demenzerkrankungen gehäuft auftreten (87-89), ist auch das Risiko für Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) (87, 90) und in geringerem Maße auch Parkinsonsyndrome (91, 92) erhöht. Entsprechend konnte bei ehemaligen Fußball- und American-Football-Spielern eine dreifach höhere Mortalität durch neurodegenerative Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt werden (87, 88).

1.7.3 Chronisch traumatische Enzephalopathie

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde wiederholte Gewalteinwirkung auf den Kopf mit Langzeitfolgen in Verbindung gebracht. Im Jahr 1928 beschrieb der Arzt Harrison Martland unter der Bezeichnung „*Punch Drunk Syndrome*“ erstmals ein neurodegeneratives Syndrom bei Boxern (93).
In den 1940er-Jahren etablierte sich der Begriff chronisch traumatische Enzephalopathie (CTE). Sie manifestiert sich meist mit einer Latenz von Jahren bis Dekaden mit voranschreitenden neurokognitiven Defiziten und parkinsoniformen Bewegungsstörungen. Ursächlich dafür ist eine progrediente Degeneration der weißen und grauen Substanz. Als pathognomonisch gelten *post mortem* nachgewiesene perivaskuläre, neuronale und astrogliäre Tau-Protein- sowie diffuse Amyloidablagerungen. (94, 95)
Im Jahr 2005 wiesen Omalu et al. die CTE erstmals im Gehirn eines verstorbenen American-Football-Spielers (96) nach und legten damit den Grundstein für eine öffentliche Debatte über Langzeitfolgen leichter SHTs. In den darauffolgenden Jahren wurden Fälle von CTE gehäuft bei verstorbenen Kontaktsportlern nachgewiesen (97-100). Zwei der bisher größten Studien an Spenderhirnen ehemaliger American-Football-Spieler kamen zu dem Ergebnis, dass 87 % der Gehirne krankheitstypische Veränderungen aufwiesen (22) und sich das Erkrankungsrisiko alle 2,6 Spieljahre verdoppelte (100).

In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung konnte in 41,3 % der Gehirne von vor dem 30. Lebensjahr verstorbenen Kontaktsportlern eine CTE diagnostiziert werden (101). Dies deutet darauf hin, dass sich pathologische Prozesse nach wiederholten leichten SHTs bereits früher manifestieren als bisher angenommen (102).

1.8 Pathophysiologie

Durch direkte oder indirekte Gewalteinwirkung auf den Kopf wirken Linear- und Rotationskräfte auf das Gehirn. Diese können das neuronale Zytoskelett schädigen, diffuse axonale Schäden hervorrufen und zu einer Mechanoporation der Zellmembran führen. Tierexperimente legen nahe, dass Schäden und Funktionsstörungen des Gehirns nicht nur durch den initialen Aufprall, sondern auch durch eine konsekutive neurometabolische Kaskade entstehen. (103)

Durch Membranschäden kommt es zu Ionenverschiebungen mit übermäßiger Depolarisation und Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat. (103)

Dies kann zu einer Streudepolarisation (engl.: spreading depression) führen, der sich eine transiente Unterdrückung der Hirnaktivität anschließt (104). Es wird angenommen, dass die *spreading depression* für viele der Akutsymptome leichter SHTs verantwortlich ist (72, 103, 105, 106). Exzessive und prolongierte glutamaterge Neurotransmission kann zu Exzitotoxizität führen. Dabei kommt es durch eine neuronale Calciumakkumulation zu einer Beeinträchtigung zellulärer Signalwege mit Überaktivierung proteolytischer Enzyme und Mitochondriendysfunktion. Die daraus resultierenden Funktionsstörungen und Zellschäden können eine Apoptose induzieren. (103, 107-109)

Zur Wiederherstellung der intrazellulären Ionenhomöostase kommt es zum Verbrauch intrazellulärer Energiereserven und konsekutiver Hyperglykolyse. Gleichzeitig kann die Energiebereitstellung durch eine posttraumatische Hypoperfusion und Mitochondriendysfunktion beeinträchtigt sein. Es resultiert ein Missverhältnis zwischen Energiebedarf und -angebot. Man vermutet, dass diese „Energiekrise“ temporär die Vulnerabilität des Gehirns für nachfolgende Traumata erhöht. (72, 103)

In der Regel normalisieren sich die Funktionsstörungen binnen Minuten bis Tagen (72), können jedoch auch persistieren und zu sekundären Hirnschäden führen (103).

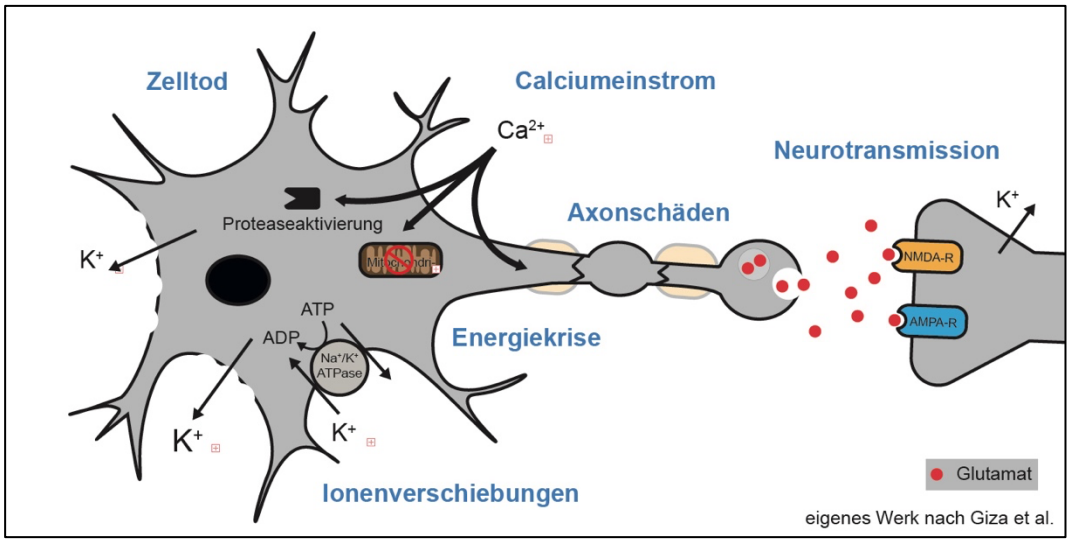

Abbildung 2: Akute Folgen eines leichten SHT

Vielfach wird eine anhaltende Störung des Neurotransmittergleichgewichts beobachtet, die mit einer Zunahme der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA)-Konzentration und Rezeptoraktivität einhergeht (103, 110-114). Es wird angenommen, dass der Anstieg der GABA-vermittelten Inhibition einen kompensatorischen Schutzmechanismus vor übermäßiger Exzitation darstellt (111). Schäden am Zytoskelett und chronische Exzitotoxizität (115) können sekundär axonale Diskonnektion und Degeneration hervorrufen (39, 103). Zudem tritt eine neuroinflammatorische Antwort auf, die im Falle der Chronifizierung mit persistierenden Symptomen und einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen in Verbindung gebracht wird (39, 73-75). Inflammatorische Prozesse können die Blut-Hirn-Schranke und Vasoreaktivität beeinträchtigen und eine anhaltende lokale Hypoperfusion mit Beeinträchtigung des zerebralen Metabolismus auslösen (116, 117). Chronische Neuroinflammation steht zudem im Verdacht, an der pathologischen Akkumulation von Beta-Amyloid (Aß) und Tau-Protein beteiligt zu sein, die nach wiederholten leichten SHTs beobachtet wird (39, 73, 103, 118, 119). Man vermutet, dass Aß posttraumatisch vermehrt durch Neuroinflammation sowie axonale und zerebrovaskuläre Dysfunktion aus dem integralen Membranprotein Amyloid-Precursor-Protein (APP) gebildet wird und extrazellulär zu unlöslichen Plaques aggregiert (39, 120).

Das Tau-Protein trägt zur Stabilität axonaler Mikrotubuli bei. Mit steigendem Phosphorylierungsgrad dissoziiert es und destabilisiert die Mikrotubuli. Im Tiermodell führten wiederholte leichte SHTs zu einer Hyperphosphorylierung des Proteins.

In dieser Form lagert es sich zu unlöslichen Filamenten zusammen und bildet intrazelluläre Aggregate, die als neurofibrilläre Tangles bezeichnet werden. (39, 120)
Genese und Einfluss der genannten Proteinablagerungen auf die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen sind bisher nicht hinreichend geklärt (120-122).

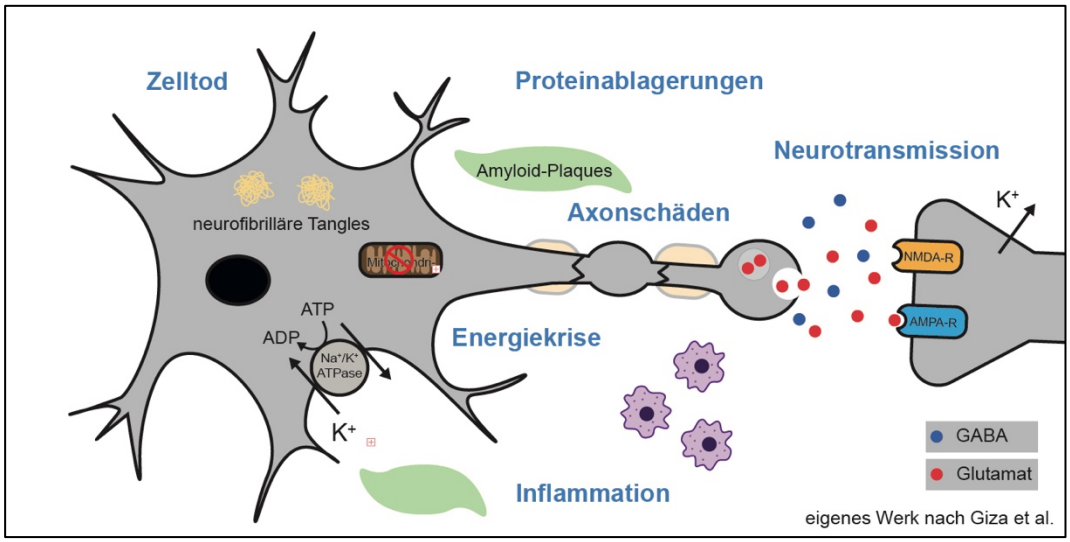

Abbildung 3: Chronische Folgen eines leichten SHT

Es wird jedoch angenommen, dass neben Proteinablagerungen auch Exzitotoxizität, anhaltender Neuroinflammation und zerebrovaskulärer Dysfunktion eine Rolle für neurodegenerative Prozesse nach wiederholten leichten SHTs spielen (107-109, 123).

1.9 Neuronale Plastizität

Das Gehirn besitzt die Fähigkeit, durch strukturelle und metabolische Veränderungen auf Erfahrungen und äußere Reize zu reagieren. Als neurophysiologisches Korrelat gilt die aktivitätsabhängige Modulation der synaptischen Übertragung, die als neuronale Plastizität bezeichnet wird. (124)
Donald Hebb beschrieb bereits im Jahr 1949, dass die simultane Aktivierung des prä- und postsynaptischen Neurons zu einer anhaltenden funktionellen und morphologischen Verstärkung der synaptischen Übertragung führt und die Grundlage für assoziatives Lernen bildet (125). Nachfolgende neurophysiologische Experimente bestätigten Hebbs Theorie und trugen zu einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bei (124).

1.9.1 Langzeitpotenzierung und -depression

An Synapsen können zwei aktivitätsabhängige Phänomene beobachtet werden. Wird die Übertragung anhaltend verstärkt, spricht man von Langzeitpotenzierung (engl.: long-term potentiation; LTP), wohingegen eine Abschwächung als Langzeitdepression (engl.: long-term depression; LTD) bezeichnet wird (126).

Beide Mechanismen beruhen auf der Aktivität ionotroper Glutamatrezeptoren vom Typ NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) und AMPA (engl.: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) (124). Durch Depolarisation der präsynaptischen Endigung wird Glutamat exozytotisch freigesetzt, diffundiert durch den synaptischen Spalt und besetzt postsynaptische NMDA- und AMPA-Rezeptoren. Die Aktivierung der AMPA-Rezeptoren führt zu einem Kationeneinstrom und einem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP). Die NMDA-Rezeptoren bleiben bei negativem Membranpotenzial durch Magnesiumionen blockiert. Bei ausreichender Depolarisation löst sich die spannungsabhängige Magnesiumblockade und erlaubt den Einstrom von Natrium- und Calciumionen. Der Art des Calciumeinstroms kommt eine weitere Signalwirkung (engl.: calcium signaling) zu. Ein starker Einstrom initiiert eine Signalkaskade, die die Anzahl und Leitfähigkeit von AMPA-Rezeptoren sowie die Größe und Dichte synaptischer Dornfortsätze (engl.: spines) erhöht. Infolgedessen steigt die Übertragungseffizienz an der Synapse. Bei moderatem Calcium-Einstrom kommt es hingegen zu gegenteiligen Effekten und LTD. (124)

Experimentell können LTP durch eine kurze hochfrequente (50–100 Hz) und LTD durch längere niederfrequente Stimulation (1–3 Hz) des präsynaptischen Neurons ausgelöst werden. Als physiologischere Induktionsmethode gilt die *spike-timing-dependent plasticity*. Dabei ist die koordinierte Aktivität des prä- und postsynaptischen Neurons ausschlaggebend. Feuert das präsynaptische Neuron wiederholt ca. 5 ms vor dem postsynaptischen Neuron, wird LTP begünstigt, während LTD induziert wird, wenn das postsynaptische Neuron vor dem Präsynaptischen feuert.

Auch wenn es sich bei LTP und LTD um experimentelle Modelle handelt, wird davon ausgegangen, dass ähnliche Prozesse im Menschen für Lernen und Gedächtnisbildung verantwortlich sind. (124, 126-128)

1.9.2 Einfluss kortikaler Inhibition auf neuronale Plastizität

GABAerge Transmission ist an der Regulation neuronaler Plastizität beteiligt. Pharmakologische Studien zeigen, dass LTP-ähnliche Plastizität durch kortikale Disinhibition (129) gebahnt und vermehrte Inhibition reduziert wird (130, 131).
Kortikale Inhibition wird über den ligandengesteuerten GABA-Rezeptor vom Typ A (GABA-A) und den G-Protein-gekoppelten Rezeptor vom Typ B (GABA-B) vermittelt. Die Aktivierung von GABA-A-Rezeptoren führt zur Öffnung von Chloridkanälen und einem schnellen inhibitorischen postsynaptischen Potenzial (IPSP), das die LTP hemmt. Die Wirkung über den GABA-B-Rezeptor beruht hingegen auf der Modulation von Calcium- und Kaliumkanälen. Postsynaptische GABA-B-Rezeptoren aktivieren Kaliumkanäle und induzieren über einen auswärtsgerichteten Kaliumstrom ein langsames und länger anhaltendes IPSP. Durch die Aktivierung präsynaptischer GABA-B-Rezeptoren werden hingegen Calciumkanäle gehemmt und die Neurotransmitterfreisetzung reduziert. (130, 132, 133)
Abhängig davon, welcher Prozess überwiegt, kann LTP gebahnt oder gehemmt werden. Inwiefern GABA-B-Rezeptoren die LTP-ähnliche Plastizität im Menschen modulieren, bleibt jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung.

1.10 Die transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein schmerzfreies Verfahren zur nicht invasiven Hirnstimulation. Im Jahr 1985 lösten Barker et al. durch TMS des Motorcortex erstmals eine Kontraktion der kontralateralen Hand aus (134). Seither hat sich die TMS als Routineverfahren zur Untersuchung des zentralmotorischen Systems etabliert und kommt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch bei neurologischen und psychischen Erkrankungen zum Einsatz. Sie basiert auf elektromagnetischer Induktion. Eine tangential auf dem Schädel angelegte Magnetspule erzeugt durch hohe elektrische Spannung (1000–3000 V) und Stromstärke (1000–5000 A) ein kurzes Magnetfeld (50 µs–100 µs) von bis zu 3 Tesla. Dieses durchdringt die Schädeldecke und induziert in einer Tiefe von bis zu 6 cm einen elektrischen Strom, der zur Depolarisation von Neuronen führen kann. Abhängig von Fragestellung und Therapieansatz kommen unterschiedliche Protokolle mit variabler Intensität, Frequenz und Zahl der applizierten Magnetimpulse zum Einsatz. (135)

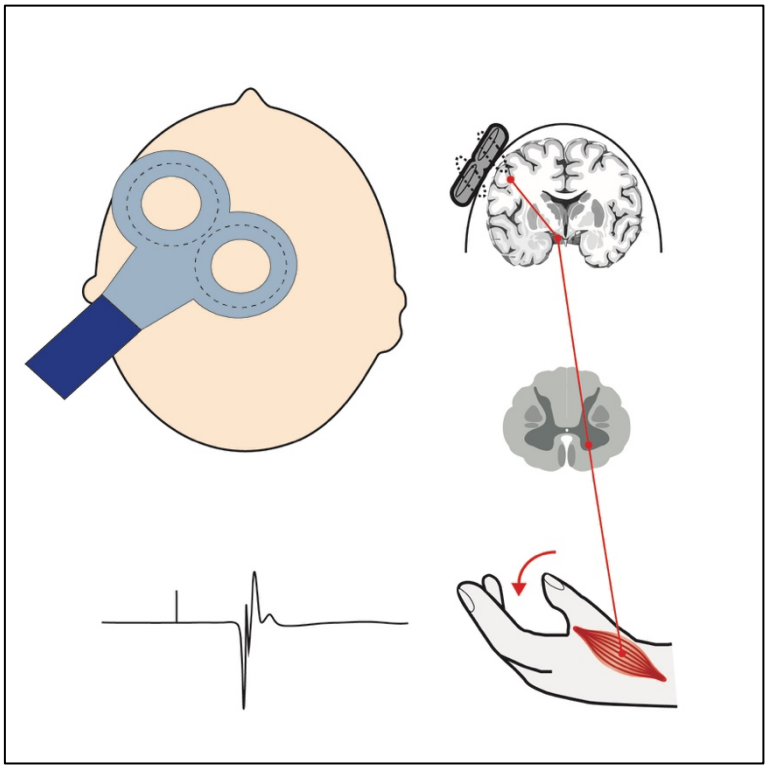

Abbildung 4: Transkranielle Magnetstimulation

1.10.1 Das willkürmotorische System

Die Willkürmotorik wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Hirnareale reguliert. Eine zentrale Rolle spielt dabei der primär motorische Cortex (engl.: primary motor cortex; PMC, M1). Er ist somatotop aufgebaut und liegt im *Gyrus praecentralis* rostral des *Sulcus centralis* in der Area 4 nach Brodman. Afferenzen erhält er unter anderem von der ventralen Kerngruppe des Thalamus, dem somatosensorischen Cortex sowie der supplementär motorischen bzw. prämotorischen Hirnrinde. Die efferenten Nervenfasern der distalen Extremitätenmuskulatur verlaufen als *Fibrae corticospinales* in der Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis). In der *Medulla oblongata* kreuzt der Großteil der Fasern an der Pyramidenkreuzung (Decussatio pyramidum) auf die kontralaterale Seite und verläuft weiter als *Tractus corticospinalis lateralis* im Seitenstrang des Rückenmarks. Die ungekreuzten Fasern verlaufen im *Tractus corticospinalis anterior* im Vorderseitenstrang und ziehen auf Segmentebene auf die Gegenseite. Die deszendierenden motorischen Bahnen projizieren anschließend direkt oder über spinale Interneurone auf die im Vorderhorn des Rückenmarks befindlichen Alpha-Motoneurone, deren Axone zu den Zielmuskeln verlaufen. (136)

1.10.2 Motorisch evozierte Potenziale

Ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) ist das elektromyographische Summenpotenzial eines Muskels, das durch Stimulation des korrespondierenden primär motorischen Cortex entsteht (137). Seine Amplitude spiegelt die globale Erregbarkeit des Kortikospinaltraktes wider (138) und wird gemäß pharmakologischen Studien durch die Aktivität von GABA-A- und Dopaminrezeptoren moduliert (139).
TMS-induzierte MEPs sind bei motorkortikalen Fragestellungen die Untersuchungsmethode der Wahl und erlauben Aussagen über kortikospinale Exzitabilität sowie zentralmotorische Funktionen und Pathologien. (140, 141)

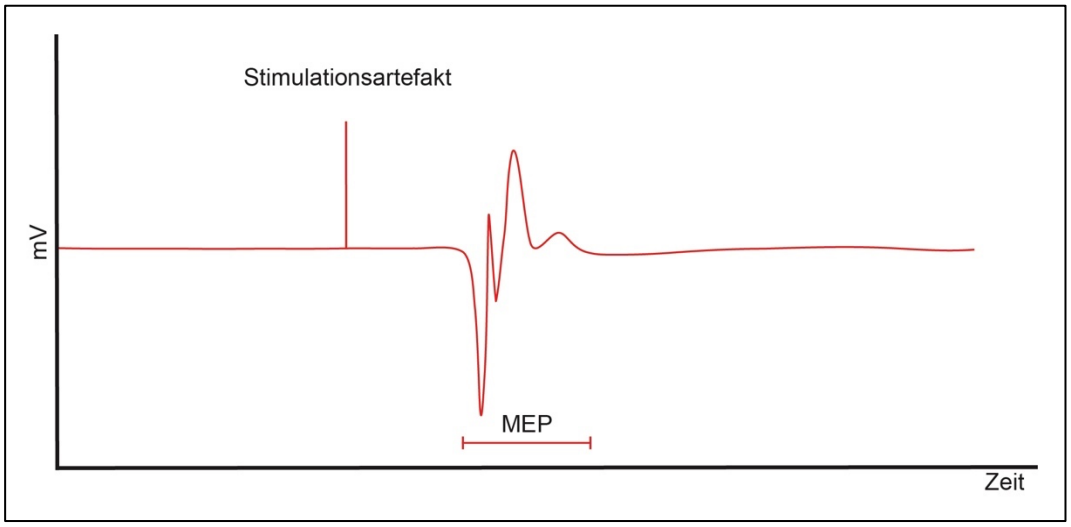

Abbildung 5: Motorisch evoziertes Potenzial

1.10.3 Motorkortikale Ruheschwelle

Die motorkortikale Ruheschwelle (engl.: resting motor threshold; RMT) ist ein Parameter der motorkortikalen Exzitabilität. Aufgrund hoher inter- und intraindividueller Variabilität dient die RMT auch als Kalibrierungsfaktor für die Stimulationsintensität bei TMS-Protokollen. Es wird angenommen, dass sie durch NMDA-Rezeptoren vermittelt wird und die globale Exzitabilität des Kortikospinaltraktes einschließlich der Membranen kortikospinaler Neurone und Interneurone sowie die Stärke ihrer synaptischen Verbindungen widerspiegelt. (142, 143)

Während verschiedene Definitionen und Messverfahren für die RMT beschrieben sind, orientiert sich die Mehrheit aktueller Arbeiten an der Leitlinie der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN). Ihr zufolge ist die RMT als minimale Stimulationsintensität definiert, die benötigt wird, um im völlig entspannten Muskel in 50 % von 10 bis 20 aufeinanderfolgenden Stimuli ein MEP von 50 bis 100 µV auszulösen. (143-145)

1.10.4 Kortikale Innervationsstille

Wird während willkürlicher Muskelkontraktion ein überschwelliger TMS-Impuls über dem kontralateralen M1 appliziert, folgt auf das MEP eine transiente Verringerung der elektrischen Aktivität im Muskel. Diese Pause wird als kortikale Innervationsstille (engl.: cortical silent period; CSP) bezeichnet und gilt als Maß für die lang anhaltende motorkortikale Inhibition. Die CSP kann manuell oder automatisiert zwischen verschiedenen Referenzpunkten gemessen werden (siehe Abbildung 6).

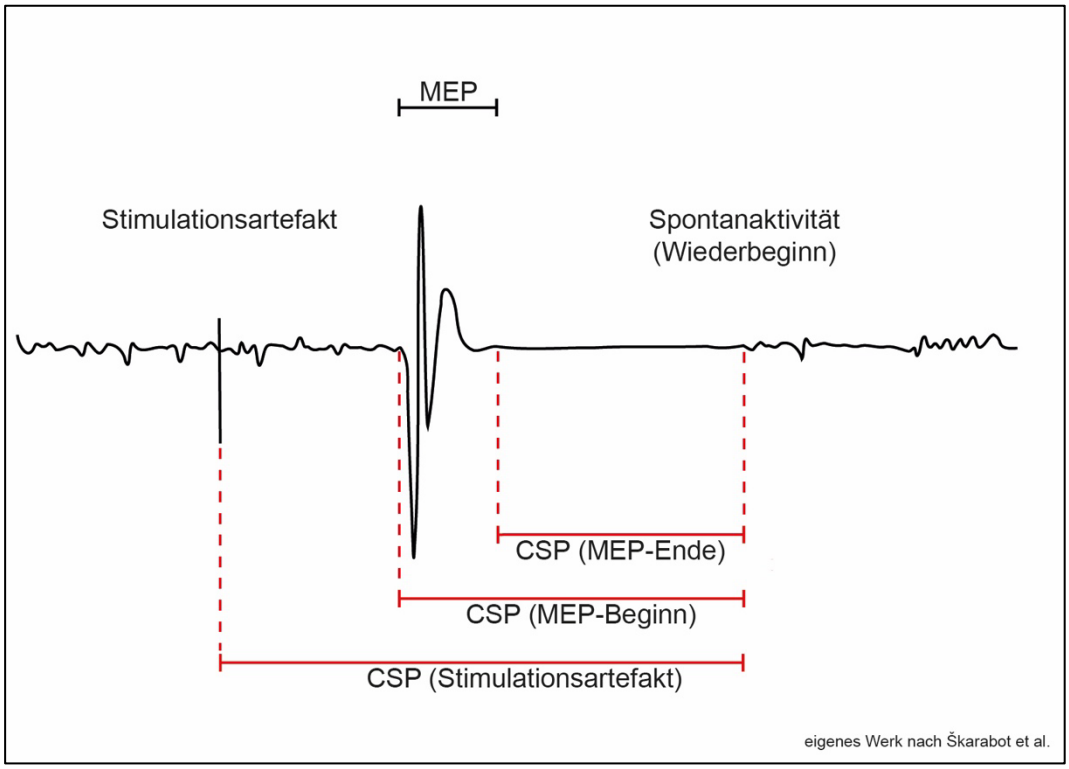

Abbildung 6: Messung der kortikalen Innervationsstille

Obwohl es unterschiedliche Definitionen und Messmethoden gibt, überwiegt aufgrund der hohen Reliabilität und geringeren Variabilität die Messung vom Beginn des MEP bis zum Wiedereinsetzen der Spontanaktivität. (146, 147). Es wird angenommen, dass die CSP inhibitorische Mechanismen auf spinaler und kortikaler Ebene abbildet. Während die Anfangsphase (0–50 ms) vermutlich spinalen Ursprungs ist, legen pharmakologische Untersuchungen nahe, dass der späte Anteil (50–200 ms) auf GABA-B-Rezeptor-vermittelte kortikale Inhibition zurückzuführen ist. Es wird davon ausgegangen, dass die CSP überwiegend kortikaler Genese ist und durch Interneurone moduliert wird. Neben dem Ausmaß an kortikaler Inhibition korreliert die CSP mit der Stärke und Konfiguration des TMS-Impulses und der Amplitude des vorangegangenen MEP. Als verlässlicher Parameter der motorkortikalen Inhibition kommt sie bei vielfältigen Forschungsfragen zur Anwendung. (142, 147, 148)

1.11 Induktion neuronaler Plastizität im Motorcortex

Im Motorcortex lässt sich neuronale Plastizität durch TMS induzieren. Stefan et. al. beschrieben dazu erstmalig die sogenannte gepaarte assoziative Stimulation (engl.: paired associative stimulation; PAS). Ihr Protokoll kombiniert die elektrische Stimulation eines peripheren Nervs (z. B. *N. medianus*) mit der TMS des Handareals des korrespondierenden Motorcortexareals. Durch den magnetischen Stimulus werden kortikospinale Neurone depolarisiert und Aktionspotenziale ausgelöst. Die periphere elektrische Stimulation generiert sensible Potenziale, die den M1 über thalamomotorkortikale Projektionen oder Verbindungen aus dem primären somatosensorischen Cortex erreichen und dort in den kortikospinalen Neuronen EPSPs auslösen. (142, 149-151)

Die Antwort auf PAS ist abhängig von der zeitlichen Abfolge des elektrischen und magnetischen Stimulus. Entstehen die EPSPs wiederholt vor den Aktionspotenzialen, wird experimentell LTP-ähnliche Plastizität induziert. PAS-Protokolle erreichen dies, indem das Interstimulusintervall (ISI) zwischen elektrischem und peripherem Reiz entweder auf 25 ms (PAS_{25}) festgesetzt wird, beziehungsweise der individuellen Latenz des peripher ausgelösten somatosensorisch evozierten Potenzials (SEP) entspricht. Bei einer Reduzierung des ISI auf 10 ms (PAS_{10}), entstehen die EPSPs nach den Aktionspotenzialen, wodurch LTD-ähnliche Plastizität gebahnt wird (151).

PAS-induzierte LTP -und LTD-ähnliche Plastizität im M1 spiegeln sich in einer über Minuten bis Stunden persistierenden Exzitabilitätssteigerung bzw. -abnahme wider (142, 149-151). Es wird vermutet, dass die PAS-induzierte kortikale Exzitabilitätssteigerung NMDA-Rezeptor-abhängig ist und LTP-ähnliche Prozesse widerspiegelt, da der Effekt durch NMDA-Rezeptor-Antagonisten (152) sowie bei Fehlfunktion der NMDA-Rezeptoren (153) unterbunden bzw. beeinträchtigt wird.

1.12 Einfluss wiederholter leichter SHTs auf den Motorcortex

Nach heutigem Kenntnisstand gibt es nach wiederholten leichten SHTs Anhaltspunkte für persistierende motorkortikale Defizite. Diese betreffen insbesondere das implizite motorische Lernen (9, 154), die Koordination, Gangsicherheit und posturale Stabilität (155). Mit TMS können zudem bei klinisch unauffälligen Menschen anhaltende neurophysiologische Veränderungen nachgewiesen werden (7, 142, 156).
Während in der chronischen Phase mehrheitlich kein Einfluss auf die RMT demonstriert wurde (14, 142, 156), kann in Einzelfällen eine über Monate (157) bis Jahre (158) anhaltende kortikale Hypoexzitabilität mit einer Erhöhung der RMT auftreten. Unter allen TMS-Parametern weist die CSP die konsistentesten Veränderungen auf (14, 142, 159). Bei aktiven (111, 114, 160) und emeritierten (11, 113) Kontaktsportlern konnte eine anhaltende Verlängerung der CSP als Zeichen vermehrter Inhibition nachgewiesen werden (142). Im Einklang damit zeigten de Beaumont et al. bei aktiven American-Football-Spielern, dass verstärkte kortikale Inhibition nach wiederholten leichten SHTs mit verminderter LTP-ähnlicher Plastizität und motorischer Lernfähigkeit einhergeht (111). Auch durch Magnetresonanzspektroskopie (MRS) konnte in vivo gezeigt werden, dass erhöhte GABA-Spiegel im M1 mit einer Beeinträchtigung motorischen Lernens (111, 161) und PAS-abhängiger LTP-ähnliche Plastizität (111) assoziiert sind.

1.13 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation; tDCS) ist ein schmerzfreies und nebenwirkungsarmes Verfahren zur nicht invasiven Hirnstimulation. Es beruht auf der Applikation eines niedrigamplitudigen Gleichstroms über zwei auf der Kopfhaut angebrachten Oberflächenelektroden.

Das elektrische Feld bewirkt dabei keine direkte Aktivierung von Neuronen, sondern führt zu einer unterschwelligen Modulation der kortikalen Exzitabilität, neuronalen Aktivität und des zerebralen Stoffwechsels (162, 163). Die neuromodulatorische Wirkung ist vom Stimulationszeitpunkt, der Intensität, Dauer und Polarität des elektrischen Feldes abhängig (140, 163-165). Tierversuche zeigten, dass Neurone durch anodale Stimulation depolarisiert und durch kathodale Stimulation hyperpolarisiert werden (140, 166, 167). Analog dazu konnte im humanen M1 nach anodaler Stimulation eine Zunahme kortikaler Exzitabilität und nach kathodaler Stimulation vermehrte Inhibition gezeigt werden (140, 164, 165, 168). Der Effekt kann die Stimulation um mehr als eine Stunde überdauern (140, 164, 168, 169). Es wird angenommen, dass die unmittelbaren Veränderungen der neuronalen Aktivität auf extrazelluläre Ionenverschiebungen und eine konsekutive Modulation des Ruhemembranpotenzials zurückzuführen sind (162, 164). Entscheidend ist die Orientierung der Neurone zum elektrischen Strom. Während ein senkrechter Strom nur kleine Membrananteile moduliert und eine vernachlässigbare Wirkung hat, erzeugt ein Strom entlang der Längsachse größere Stimulationseffekte. Bei entgegengesetzter Orientierung des Neurons sind antagonistische Effekte möglich. (162, 163)

Die zeitlich persistierenden Effekte der tDCS basieren vermutlich auf NMDA- (164, 168) und GABA-vermittelter (170) LTP- und LTD-ähnlicher synaptischer Plastizität und veränderter Neurotransmission. Angenommen wird, dass es unter der Anode zu LTP und der Kathode LTD kommt (171). Entsprechend wurde gezeigt, dass anodale Stimulation im motorischen (162), somatosensorischen (172) und visuellen (173) Cortex zu einer lokalen Reduktion der GABA-Konzentration und einer Verminderung der GABA-B-Rezeptor-vermittelten Inhibition (174) führt und darüber die Exzitabilität steigern kann. Aufgrund ihrer neuromodulatorischen Wirkung wird die tDCS experimentell und klinisch zur Verbesserung motorischer (163, 175, 176) und kognitiver (176) Fähigkeiten bei neurologischen und psychischen Erkrankungen sowie zur Neurorehabilitation nach Schlaganfällen eingesetzt (176).

Während die beschriebenen Effekte das Potenzial bergen, den nachteiligen Folgen wiederholter leichter SHTs entgegenzuwirken, zeigt eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit, dass der Einfluss der tDCS auf leichte SHTs bislang kaum untersucht wurde. (177)

1.14 Fragestellung

Die neurophysiologischen Folgen leichter SHTs über das akute Stadium hinaus sind bisher weitgehend ungeklärt. Im Fokus dieser Arbeit steht der Einfluss wiederholter leichter SHTs auf die LTP-ähnliche neuronale Plastizität sowie kortikale Exzitabilität und Inhibition im chronischen Stadium. Darüber hinaus soll untersucht werden, inwiefern diese Parameter durch transkranielle Gleichstromstimulation moduliert werden können. Daraus ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Menschen mit wiederholten leichten SHTs weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im chronischen Stadium eine reduzierte LTP-ähnliche Plastizität und kortikale Exzitabilität sowie verstärkte kortikale Inhibition auf.

2. Durch anodale transkranielle Gleichstromstimulation lassen sich die kortikale Exzitabilität und die PAS-induzierte LTP-ähnliche neuronale Plastizität verstärken und das Ausmaß der GABA-vermittelten kortikalen Inhibition reduzieren.

2 Methodik

2.1 Formale Bedingungen

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der revidierten Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1996 unter Berücksichtigung der ethischen Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen durchgeführt und durch die Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

2.2 Studiendesign

Für die Untersuchung wurde ein randomisiertes Crossover-Design gewählt. Personen mit mindestens zwei leichten SHTs in der Anamnese sowie gesunde Kontrollpersonen nahmen an zwei getrennten TMS-Sitzungen mit anodaler tDCS (atDCS) und Scheinstimulation (engl.: sham tDCS) teil.
Im Rahmen des Gesamtprojektes wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, die nicht Teil dieser Arbeit sind. Dazu zählten ein zerebrales Magnetresonanztomogramm (cMRT), zwei Magnetresonanzspektroskopien sowie neuropsychologische Testungen und motorische Lern- und serielle Reaktionszeitaufgaben unter beiden tDCS-Bedingungen. Die Reihenfolge der Untersuchungen und Stimulationen wurde randomisiert. Zum Ausschluss potenzieller Kumulationseffekte betrug der Mindestabstand zwischen zwei tDCS sieben Tage. Die Magnetresonanzspektroskopie erfolgte in der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin, während alle weiteren Untersuchungen am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurden. Nach Teilnahme an allen Sitzungen erhielten die Versuchspersonen eine Aufwandsentschädigung von 150,00 Euro.

2.3 Rekrutierung

Die Versuchspersonen wurden über die E-Mail-Verteiler der Studierendenschaft der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Instituts für Sportwissenschaften der Humboldt-Universität zu Berlin rekrutiert. Zusätzlich wurden Kontaktsportkurse des Berliner Hochschulsports sowie American-Football- und Eishockeyvereine in Berlin adressiert.

2.4 Teilnahmekriterien

Alle Studienteilnehmenden wurden über das Ziel der Studie, den zeitlichen Ablauf sowie die verwendeten Untersuchungsmethoden aufgeklärt und erteilten ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Anhang) wurden im Vorfeld telefonisch oder per E-Mail erfragt. Bei Erfüllung der Kriterien wurde vor dem ersten Messtermin eine Eingangsuntersuchung zur Beurteilung der Teilnahmefähigkeit durchgeführt.

2.5 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS wurde mit einem Magstim®-200-Stimulator (Magstim Co., Whitland, Vereinigtes Königreich) mit luftgekühlter Schmetterlings- bzw. Achterspule und Flügeldurchmesser von 9,5 cm pro Seite durchgeführt. Die MEPs wurden über Silber-Silberchlorid-Elektroden (Ag/AgCl-Elektroden) auf der Hautoberfläche über dem *Musculus abductor pollicis brevis* (APB) der rechten Hand abgeleitet. Nach Reinigung der Haut mit einem alkoholischen Hautdesinfektionsmittel wurden die Oberflächenelektroden entsprechend einer Muskelbauch-Muskelsehnen-Montage (engl.: belly tendon montage) angebracht. Dabei wurde die differente Elektrode über dem Muskelbauch und die indifferente Elektrode über dem Muskelansatz platziert. Die MEPs wurden mit einem 8-Kanal-Verstärker (Digitimer D360, Digitimer Ltd., Hertfordshire, Vereintes Königreich) mit Bandpassfilter (5 Hz–5 kHz) verstärkt. Anschließend wurde das analoge Signal mit einem Analog-Digital-Konverter (CED Micro1401-3, Cambridge Electronic Design Ltd, Cambridge, Vereinigtes Königreich) mit einer Abtastrate von 5 kHz digitalisiert. Das digitalisierte Signal wurde auf einem Computer mit dem Betriebssystem Microsoft Windows XP® (Version 2002, Service Pack 3) im Programm Signal® (Version 4.09, Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, Vereinigtes Königreich) visualisiert und gespeichert.

2.5.1 Stimulationsort

Die Magnetspule wurde tangential zur Schädeldecke positioniert, wobei der Spulengriff in postero-lateraler Ausrichtung mit einem Winkel von ca. 45° zur Sagittalachse gehalten wurde. Die Magnetimpulse wurden einzeln über ein Fußpedal ausgelöst.

Die Stimulation begann mit 50 % der maximalen Stimulatorleistung (engl.: maximum stimulator output; MSO) über der erwarteten Position des M1 ca. 4–5 cm lateral und 1–2 cm anterior des Vertex. Position und Neigung der Spule sowie die Stimulationsintensität wurden so lange angepasst, bis eine Muskelkontraktion des rechten APB sichtbar war und ein MEP abgeleitet werden konnte. Ausgehend von dieser Position folgte die Feinjustierung, bis die Position mit der größten motorischen Antwort identifiziert wurde. Dieser optimale Stimulationsort auf der Kopfhaut wird als *motor hotspot* (MHS) bezeichnet. Man geht davon aus, dass er mit dem Handareal des M1 korrespondiert und anatomisch dem „Handknauf“ (engl.: hand knob) im *Sulcus centralis* entspricht (134). Zur erneuten Lokalisation des MHS für nachfolgende Messungen wurden seine Position und die Spulenausrichtung mit einem wasserfesten Stift auf der Kopfhaut markiert.

2.5.2 Motorische Ruheschwelle

Zur Bestimmung der RMT wurde bei entspannter rechter Hand ein TMS-Einzelimpuls über dem MHS appliziert. Ausgehend von 50 % MSO wurde die Reizintensität zunächst in 5-%-Schritten und bei Annäherung an den Schwellenwert in 1-%-Schritten angepasst. Die RMT entsprach definitionsgemäß der niedrigsten Stimulationsintensität, bei der in 50 % von 10 aufeinanderfolgenden Stimuli ein MEP mit einer Amplitude von mindestens 50 µV abgeleitet wurde (144, 145).

2.5.3 Motorisch evozierte Potenziale

Zunächst wurde die Stimulationsintensität (engl.: stimulator intensity, SI1mV) bestimmt, bei der im ruhenden Muskel MEPs mit einer Spitze-zu-Spitze-Amplitude (engl.: peak-to-peak amplitude) von ca. 1 mV abgeleitet werden konnten. Nachfolgend diente die SI1mV als Referenzwert für die Stimulationsintensität bei den nachfolgenden MEP-Messungen sowie für das PAS_{25}-Protokoll. Die MEP-Messungen erfolgten bei den ersten sechs Teilnehmenden zu allen Messzeitpunkten mit einem Durchlauf mit zehn automatisch applizierten Einzelreizen. Aufgrund hoher MEP-Variabilität wurden bei den nachfolgenden Teilnehmenden jeweils zwei Durchläufe mit zehn automatischen Einzelreizen durchgeführt.

2.5.4 Kortikale Innervationsstille

Vor Aufzeichnung der CSP wurde der rechte APB maximal isometrisch kontrahiert. Das dabei abgeleitete MEP-Signal diente als Maßstab zur Definition des Kraftbereiches, der 20 % der Maximalkraft entsprach. Der Bereich wurde in der Aufzeichnungssoftware markiert und als Orientierung und direktes visuelles Feedback verwendet. Während der Aufzeichnung waren die Teilnehmenden angewiesen, den APB isometrisch zu kontrahieren und das MEP-Signal auf dem Computermonitor in den Grenzen des zuvor markierten 20-%-Bereiches zu halten. Parallel wurden über dem kontralateralen MHS automatisch zehn TMS-Einzelreize mit einem Abstand von fünf Sekunden appliziert. Es erfolgte jeweils ein Messdurchgang mit einer Stimulationsintensität von 120 % und 130 % der RMT.

2.5.5 Paired Associative Stimulation

Zur Induktion LTP-ähnlicher Plastizität wurde ein modifiziertes PAS_{25}-Protokoll nach Stefan et al. verwendet. Das ISI zwischen dem peripheren und zentralen Reiz betrug 25 ms. Die periphere elektrische Stimulation erfolgte mit einem Hochspannungs-Konstantstrom-Stimulator (DS7A, Digitimer Ltd., Hertfordshire, Vereinigtes Königreich) am *N. medianus* der rechten Hand. Die Stimulationselektroden wurden mit isotoner 0,9%iger Kochsalzlösung angefeuchtet und entlang des Nervenverlaufs ca. 4–5 cm proximal der Handwurzel über der Mittellinie des Unterarmes mit der Anode Richtung distal fixiert. Anschließend wurde der sensible Schwellenwert des *N. medianus* bestimmt. Die Ausgangstimulation betrug 30 mA und wurde in 1-mA-Schritten erhöht bzw. reduziert, bis die minimale Stimulationsintensität erreicht wurde, die von den Teilnehmenden noch wahrgenommen wurde. Im nächsten Schritt wurde die Stimulationsintensität nach vorheriger Information auf 300 % der sensiblen Schwelle erhöht, sodass bei Stimulation eine deutliche Muskelkontraktion im vom *N. medianus* motorisch innervierten APB sichtbar war.
Die transkranielle Magnetstimulation erfolgte über dem linken MHS mit der SI1mV. Insgesamt wurden automatisch 132 gepaarte Reize appliziert. Während der gesamten Stimulationsdauer waren die Teilnehmenden angewiesen, die TMS-Impulse innerlich mitzuzählen und sich auf die rechte Hand zu konzentrieren.

2.6 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die tDCS erfolgte mit einem batteriebetriebenen Gleichstromstimulator (Eldith DC-STIMULATOR, neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) und zwei in Schwammtaschen platzierten Flächenelektroden. Vor Elektrodenplatzierung wurden die Hautareale mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel entfettet und die Schwammtaschen mit isotoner 0,9%iger Kochsalzlösung befeuchtet. Anschließend wurden die aktive Elektrode (5 x 7 cm) über dem linken *motor hotspot* und die Referenzelektrode (10 x 10 cm) rechts frontal angebracht und mit Gummibändern fixiert. Die Applikationsdauer der atDCS und Schein-tDCS betrug jeweils 20 Minuten. Während dieser Zeit wurden die Teilnehmenden aufgefordert, sich zu entspannen. Die atDCS erfolgte mit einer Stromstärke von 1 mA und begann bzw. endete mit einer rampenförmigen An- und Abschwellphase von jeweils 10 Sekunden. Zur Verblindung wurde auch bei Schein-tDCS eine analoge Stimulation verwendet, die nach 30 Sekunden automatisch beendet wurde. Ohne die neuronale Funktion dauerhaft zu beeinflussen, konnten so vergleichbare Kribbelempfindungen auf der Kopfhaut ausgelöst werden, wie sie häufig in der Initialphase der atDCS auftreten.

2.7 Versuchsablauf

Die Datenerhebung wurde zwischen Januar und Dezember 2013 durchgeführt. Um kumulative und tageszeitliche Effekte auszuschließen, fanden die Untersuchungen mit einem Mindestabstand von sieben Tagen und nach Möglichkeit zur gleichen Tageszeit statt. Bei der ersten Untersuchung erhielten die Teilnehmenden eine Demonstration der Versuchsapparaturen und Erklärung des Versuchsablaufes. Nachfolgend waren beide Versuchsdurchgänge identisch.

Die Versuchsperson nahm auf einem Stuhl Platz und legte ihren rechten Arm mit der Palmarseite nach oben auf eine gepolsterten Unterlage. Nach Anbringung der EMG-Elektroden und Überprüfung des abgeleiteten Signals wurde der MHS lokalisiert und markiert. Es folgte die Baseline-Messung (Baseline, T1) mit Bestimmung der RMT, SI1mV sowie Messung der MEPs und der CSP.

Im Anschluss wurde eine 20-minütige tDCS (anodal bzw. sham) durchgeführt, der sich eine zweite Messreihe (Pre-PAS, T2) analog zur Ersten anschloss. Auf diese folgte das PAS_{25}-Protokoll.

Nach seiner Beendigung wurden drei Verlaufsmessungen zu den Zeitpunkten 0 Minuten (Post 0, T3), 15 Minuten (Post 15, T4) und 30 Minuten (Post 30, T5) mit Messung der RMT und MEPs durchgeführt.

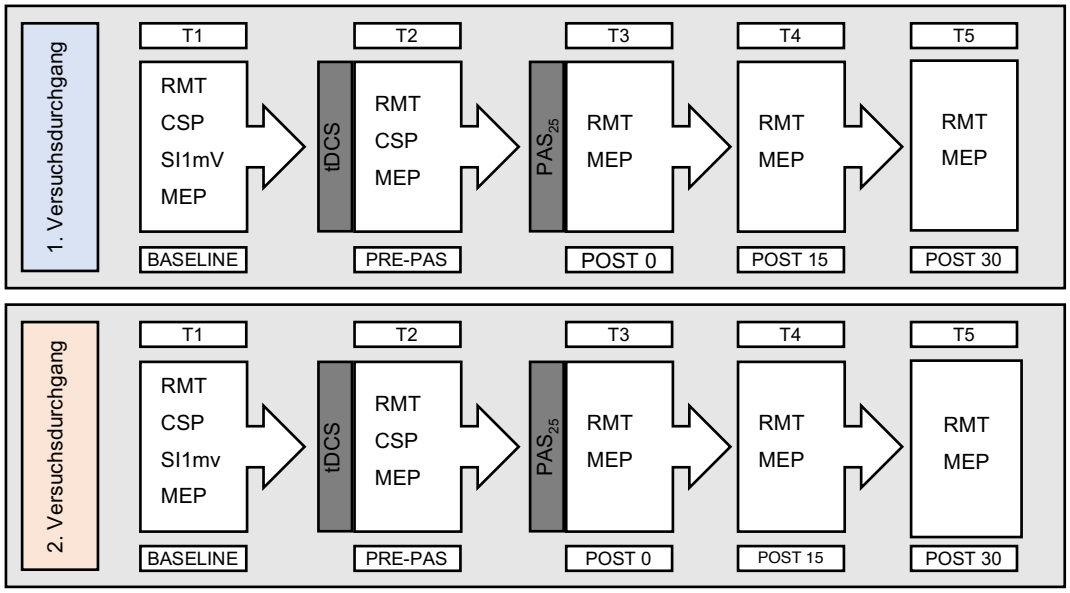

Abbildung 7: Versuchsablauf

2.8 Datenerfassung und Auswertung

2.8.1 Motorisch evozierte Potenziale

Die MEP-Messreihen wurden in Echtzeit in Signal® angezeigt und zur weiteren Analyse auf einem Studiencomputer gespeichert. Zur weiteren Auswertung wurde in Matlab® (Version 10.0 für Windows, The MathWorks GmbH, Ismaning, Deutschland) ein eigens erstelltes Skript verwendet, um die Spitze-zu-Spitze-Amplitude jedes aufgezeichneten MEPs automatisiert zu bestimmen und auszugeben. Anschließend wurden die Daten in Microsoft Excel® (Version 12.0, Microsoft, Redmond, USA) übertragen und der Mittelwert jeder Stimulationsserie berechnet. Falls Werte außerhalb der zweifachen Standardabweichung lagen, wurden sie nicht berücksichtigt.

2.8.2 Kortikale Innervationsstille

Die CSP wurde in Signal® für jeden Einzelreiz manuell vom Beginn des MEP bis zum Wiedereinsetzen der Spontanaktivität gemessen (siehe Abbildung 8). Im Anschluss wurde in Microsoft Excel® der Mittelwert der CSP für die jeweilige Ableitung berechnet. Etwaige Werte außerhalb der zweifachen Standardabweichung wurden verworfen.

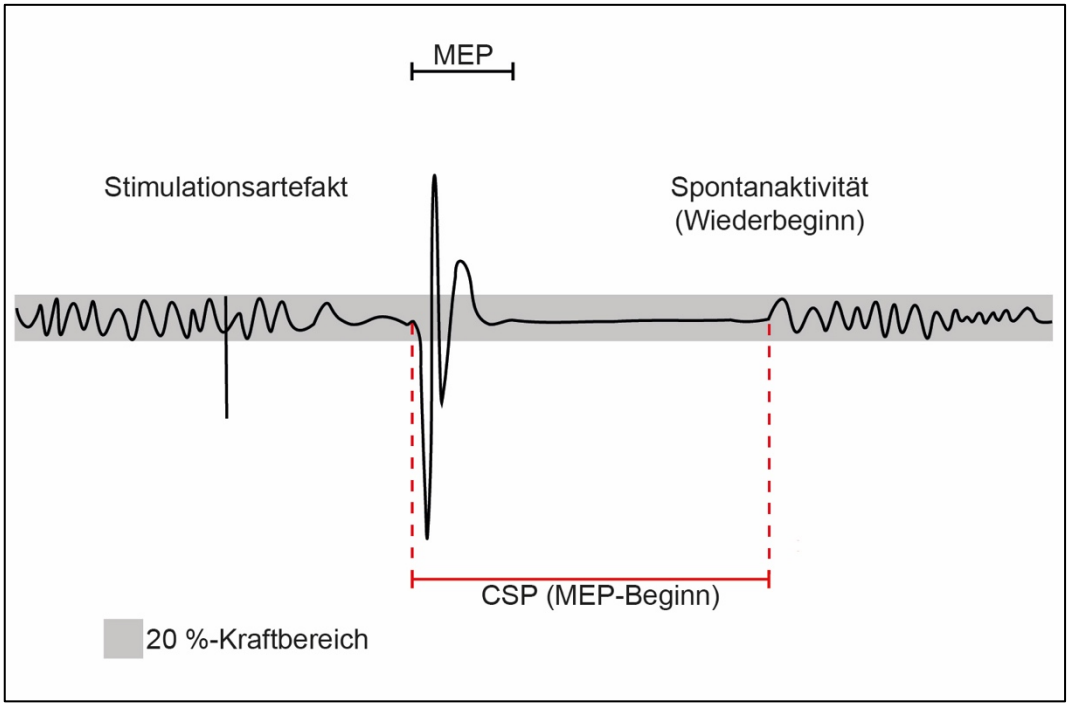

Abbildung 8: Kortikale Innervationsstille

2.9 Statistische Analyse

Die in dieser Arbeit aufgeführten statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 26.0.0.0) sowie Microsoft Excel® für Mac (Version 16.44) durchgeführt. Als Betriebssystem wurde macOS Mojave (Version 10.14.6) verwendet. Unterschiede hinsichtlich der Gruppencharakteristika und Baseline-Parameter wurden mittels t-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben untersucht. Für die Parameter RMT, CSP und MEP wurde für beide Versuchsgruppen eine gemischte Varianzanalyse (engl.: mixed analysis of variance; mixed ANOVA) durchgeführt.

Zur Untersuchung möglicher Effekte der Interventionen auf die RMT wurde die mixed ANOVA mit den absoluten Einzelwerten in % MSO sowie den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (fünfstufig, T1–T5) und „Stimulation“ (zweistufig, anodal vs. sham) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (SHT vs. CONT) berechnet.

Für die Analyse der CSP wurden die absoluten Mittelwerte der CSP-Dauer und die Innersubjektfaktoren „Zeit“ (zweistufig, T1 vs. T2), „Stimulation“ (zweistufig, anodal vs. sham) und „Intensität“ (zweistufig, 120 % vs. 130 %) sowie der Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (SHT vs. CONT) verwendet.

Um den Einfluss des PAS_{25}-Protokolls auf die LTP-Induktion zu untersuchen, wurden die gemittelten absoluten MEP-Amplituden der drei Post-PAS-Messungen (T3–T5) auf die Pre-PAS-Messung (T2) adjustiert. Die adjustierten MEP-Amplituden entsprachen damit der relativen Amplitudenänderung in Bezug zur Referenzmessung. Analog zur RMT kamen die Faktoren „Zeit“, „Stimulation“ und „Gruppe“ zur Anwendung. Darüber hinaus wurde orientierend an der Studie von Müller-Dahlhaus et. al. ein Gesamtmittelwert für alle drei Post-PAS-Messungen (T3–T5) berechnet (178). Eine relative Veränderung > 1 spiegelte erfolgreich induzierte LTP wider und klassifizierte die Versuchspersonen als „PAS-Responder“, wohingegen ein Wert < 1 fehlende LTP-Induktion anzeigte (Non-Responder).

Zeigte sich in einer ANOVA ein signifikanter Haupt- bzw. Interaktionseffekt wurden bei kleiner Anzahl von Mittelwertpaaren post hoc nach Bonferroni korrigierte t-Tests durchgeführt.

Bei Mittelwertsvergleichen zwischen den Versuchsgruppen sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung als Streuungsmaß angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde falls nicht anders gekennzeichnet auf $\alpha < 0{,}05$ festgesetzt.

Alle statistischen Grafiken wurden zunächst als Vektorgrafiken aus IBM® SPSS® Statistics exportiert und anschließend in Adobe® Illustrator (Version 28.5) hinsichtlich ihrer Lesbarkeit und Visualisierung optimiert. Alle Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bestand initial aus 46 Probandinnen und Probanden. Von diesen beendeten acht Personen die Teilnahme auf eigenen Wunsch. Einer der Probanden empfand die periphere Nervenstimulation während des PAS_{25}-Protokolls trotz kleinstmöglicher Reizstärke als unangenehm und schied nach einem Messtermin aus. Ein weiterer Proband beendete die Teilnahme nach der ersten MRS aufgrund der Untersuchungsdauer und räumlichen Enge. Die restlichen sechs Probanden brachen die Studienteilnahme aufgrund des hohen Zeitaufwandes zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab. Ein Proband wurde nachträglich von der Analyse ausgeschlossen, da die Untersuchungen nicht protokollgerecht durchgeführt werden konnten. Die gemessene RMT betrug über beide Untersuchungen gemittelt 68,6 % MSO. Das MEP1mV konnte erst bei maximaler Stimulatorleistung erreicht werden. Diese Impulsstärke empfand der Proband als unangenehm, weshalb sie zum Erreichen einer tolerablen Reizstärke beim ersten Termin auf 90 % MSO und beim Zweiten auf 95 % MSO reduziert werden musste. Aufgrund der hohen Impulsstärke verlängerte sich die Ladezeit des TMS-Gerätes, wodurch während der CSP-Protokolle nicht alle Impulse abgegeben werden konnten. Während des PAS_{25}-Protokolls führte die hohe Impulsstärke zum mehrfachen Überhitzen der Spule und Abschalten des Gerätes, sodass das Protokoll nicht ordnungsgemäß ablaufen konnte.
Die folgenden Ergebnisse beruhen auf den Datensätzen von 34 Probanden und drei Probandinnen, von denen 16 der SHT- und 21 der Kontrollgruppe zugeordnet waren. Aus technischen Gründen konnten die MEP-Amplituden nur bei 35 Personen (15 SHT- und 20 Kontrollgruppe) vollständig ausgewertet werden.

3.2 Statistische Voraussetzungen

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Voraussetzungen für die Verwendung von gepaarten und ungepaarten t-Tests sowie Varianzanalysen mit Messwiederholung wurden die Daten entsprechend auf Normalverteilung, Varianzhomogenität und Sphärizität überprüft. Aufgrund niedriger Fallzahl wurde die Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test analytisch getestet.

Bei ausschließlicher Verletzung der Normalverteilung kamen die genannten Testverfahren aufgrund ausreichender Robustheit dennoch zum Einsatz (179-181). Zur Überprüfung der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test verwendet. Wies eine Variable in der mixed ANOVA mehr als zwei Stufen auf, wurde die Sphärizität durch den Mauchly-Tests überprüft. Bei ihrer Verletzung wurde bei einem Greenhouse-Geisser-Epsilon < 0,75 die Greenhouse-Geisser und bei > 0,75 die Huynh-Feldt-Korrektur angewendet (182).

3.3 Stichprobencharakteristika

Die Teilnehmenden beider Gruppen unterschieden sich weder in ihren soziodemografischen Merkmalen noch in den subjektiven Symptomen in der Post Concussion Scale signifikant voneinander (siehe Tabelle 2). Als einziger Unterschied zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikant größerer Zeitabstand zwischen den beiden Versuchsdurchgängen. Dieser ist jedoch als nachrangig zu werten, da davon auszugehen ist, dass bereits durch den Mindestabstand von sieben Tagen Interaktionen und kumulative Effekte weitgehend ausgeschlossen werden.

Tabelle 2: Gruppencharakteristika

	SHT	Kontrolle	p
Geschlecht (männlich/weiblich)	14 / 2	19 / 2	-
Händigkeit (rechts/links)	15 / 1	19 / 2	-
Altersspanne	19–30	19–41	-
Alter	23,9 ± 3,0	26,1 ± 6,1	0,560
Bildungsjahre	15,3 ± 2,1	15,4 ± 1,8	0,662
Post Concussion Scale	12,3 ± 13,0	10,1 ± 14,8	0,810
Messabstand (in Tagen)	20,7 ± 18,8	42,7 ± 42,6	0,016*

Geschlecht und Händigkeit sind als absolute Häufigkeiten angegeben; Alter, Bildungsjahre, Post Concussion Scale und Messabstand sind als Mittelwert ± Standardabweichung (μ ± σ) dargestellt; p-Werte unkorrigiert aus t-Test für unabhängige Stichproben

In der SHT-Gruppe ging der Großteil der Probandinnen und Probanden regelmäßig Voll- bzw. Kontaktsportarten nach. In der Kontrollgruppe waren es größtenteils Nullkontaktsportarten (siehe Abbildung 9).

Die Verletzungsstatistik der SHT-Gruppe ist in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt zeigt sich in Bezug auf die Gesamtzahl sowie die Verletzungszeitpunkte eine große Variabilität zwischen den Versuchspersonen.

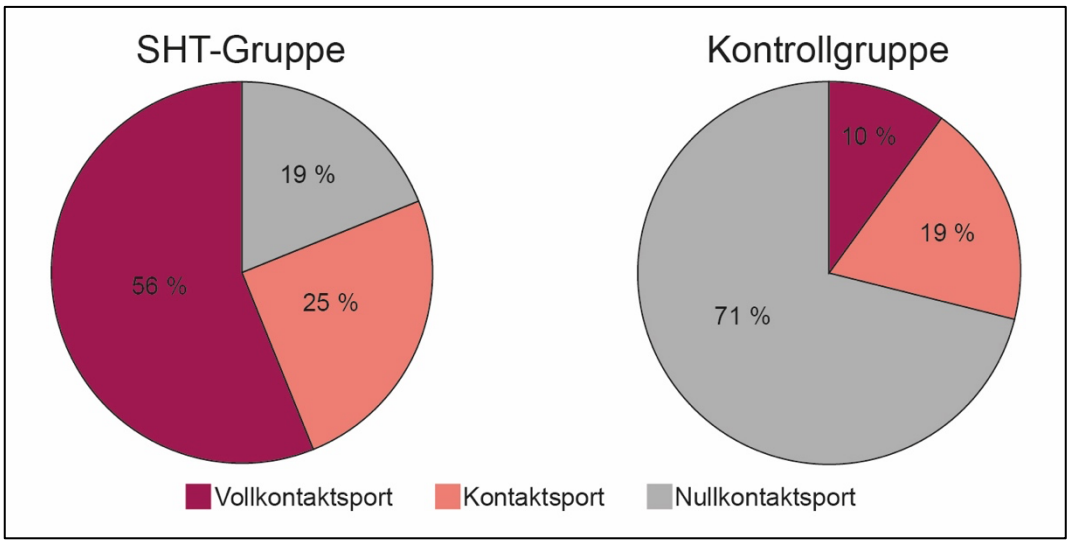

Abbildung 9: Sportliche Betätigung nach Gruppen

Die Anzahl der erlittenen leichten SHTs variierte zwischen zwei und sieben. Der Zeitpunkt des letzten SHT vor Versuchsteilnahme lag zwischen sieben und 132 Monaten und das Alter bei der ersten Verletzung zwischen vier und 24 Jahren.

Tabelle 3: Verletzungsstatistik der SHT-Gruppe

	Median	0,25-Quantil	0,75-Quantil
erstes SHT	17	10	21
letztes SHT	21	10	36
Gesamtzahl	3	2	4

erstes SHT in Lebensjahren; letztes SHT in Monaten vor der ersten Messung;
alle Werte auf ganze Zahlen gerundet

Bei den Verletzungen in der SHT-Gruppe handelte es sich überwiegend um sportbedingte leichte SHTs. Der Großteil entfiel auf Verletzungen bei Vollkontaktsportarten (56 %), gefolgt von Kontaktsportarten (25 %) sowie Stürzen (19 %) bei Nullkontaktsportarten bzw. unabhängig von sportlichen Aktivitäten.

3.4 Basisparameter

Beide Versuchsgruppen unterschieden sich zu Beginn der Versuchsdurchläufe (atDCS und Schein-tDCS) zum Zeitpunkt T1 weder in der RMT, sensorischen Schwelle, peripheren Stimulationsintensität noch der MEP-Amplitude signifikant voneinander (siehe Tabellen 4 und 5).

Zwischen beiden Messdurchläufen zeigte sich im Gesamtkollektiv eine hohe Korrelation für die Baseline-RMT ($r = 0{,}840$, $p < 0{,}001$, $n = 37$), die sensorische Schwelle ($r = 0{,}663$, $p < 0{,}001$, $n = 37$) und die Stimulusintensität ($r = 0{,}517$, $p < 0{,}001$, $n = 37$) sowie eine mittlere Korrelation für die Baseline-MEP-Amplitude ($r = 0{,}386$, $p = 0{,}018$, $n = 37$).

Tabelle 4: Basisparameter vor anodaler Stimulation

	SHT	Kontrolle	p
Basis-RMT (% MSO)	40,4 ± 7,7	38,6 ± 5,7	0,400
Sensorische Reizschwelle (mA)	2,8 ± 0,9	2,9 ± 1,2	0,589
Stimulationsintensität (mA)	8,6 ± 2,3	9,2 ± 3,1	0,527
Basis-MEP-Amplitude (mV)	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,5	0,738

alle Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung (μ ± σ) angegeben; p-Werte unkorrigiert aus t-Test für unabhängige Stichproben

Tabelle 5: Basisparameter vor Scheinstimulation

	SHT	Kontrolle	p
Basis-RMT (% MSO)	39,6 ± 7,4	38,9 ± 5,1	0,751
Sensorische Reizschwelle (mA)	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,9	0,808
Stimulationsintensität (mA)	8,6 ± 2,1	9,2 ± 2,9	0,528
Basis-MEP-Amplitude (mV)	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,6	0,579

alle Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung (μ ± σ) angegeben; p-Werte unkorrigiert aus t-Test für unabhängige Stichproben

3.5 Effekt der tDCS und PAS_{25} auf die RMT

Die mixed ANOVA nach Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte für die RMT keinen statistisch signifikanten Haupteffekt für die Innersubjektfaktoren „Zeit“ (F(2,39, 83,60) = 0,093, p = 0,938) und „Stimulation“ (F(1, 35) = 0,150, p = 0,701) sowie den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (F(1, 35) = 0,255, p = 0,617).

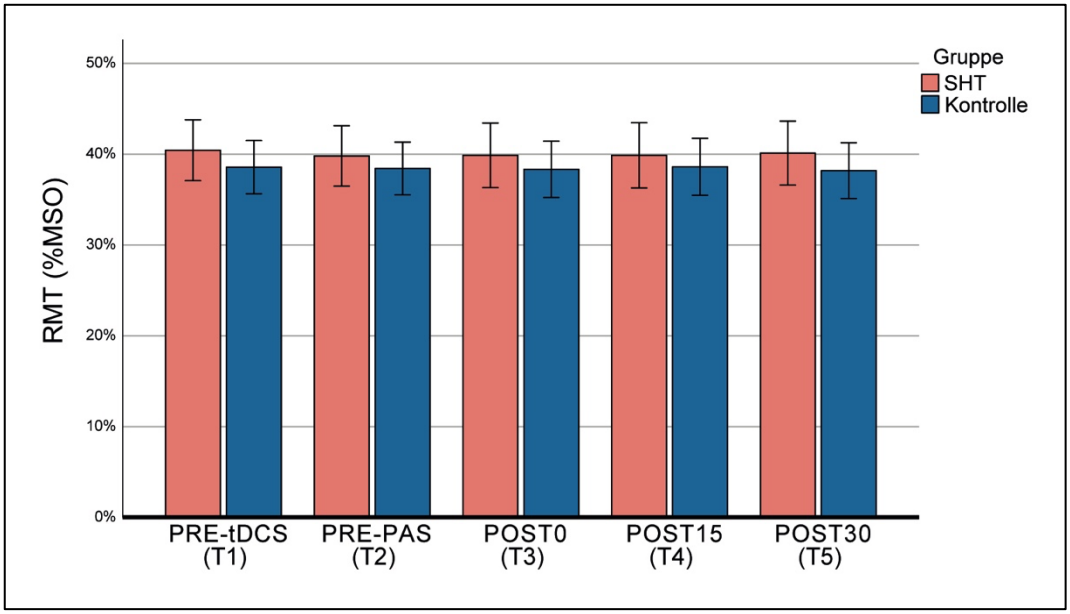

Abbildung 10: Motorische Ruheschwelle bei atDCS

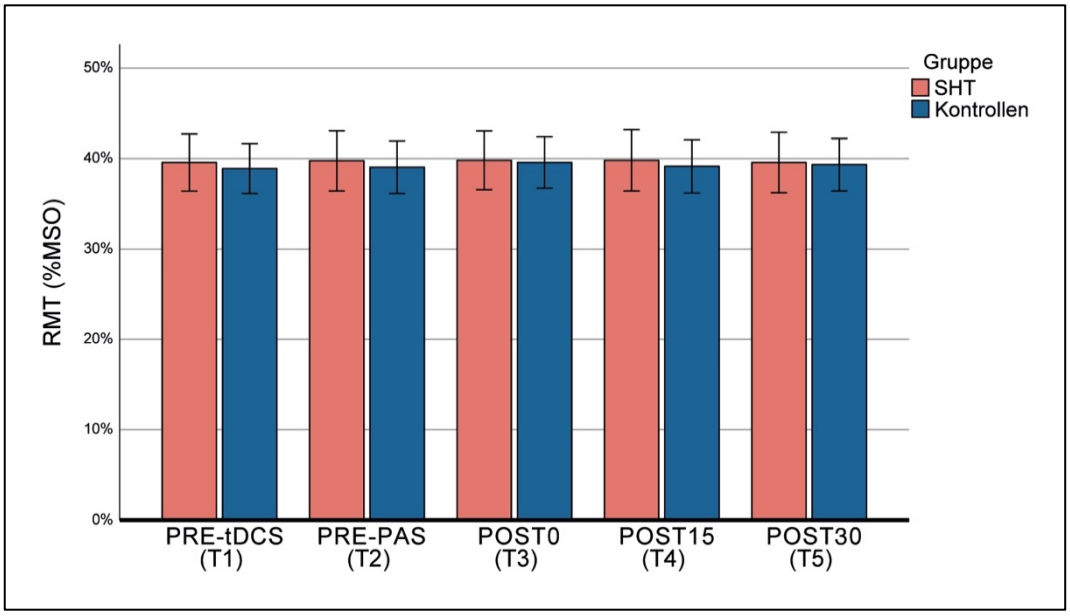

Abbildung 11: Motorische Ruheschwelle bei Schein-tDCS

Ebenfalls gab es keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen den Faktoren „Stimulation“, „Gruppe“ und „Zeit“ (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Interaktionen der mixed ANOVA (RMT)

Interaktion	df	F	p
Stimulation x Gruppe	1, 35	0,903	0,348
Stimulation x Zeit*	2,03, 70,96	0,648	0,528
Stimulation x Zeit x Gruppe*	2,03, 70,96	0,361	0,701
Zeit x Gruppe*	2,39, 83,60	0,145	0,897

*nach Greenhouse-Geisser korrigiert

Folglich hatten in beiden Versuchsgruppen weder die tDCS noch das PAS_{25}-Protokoll einen statistisch signifikanten Einfluss auf die RMT.

3.6 Effekt der tDCS auf die kortikale Innervationsstille

In der mixed ANOVA zeigte sich kein Haupteffekt des Innersubjektfaktors „Stimulation“ ($F(1, 35) = 0{,}115$, $p = 0{,}736$) sowie des Zwischensubjektfaktors „Gruppe“ ($F(1, 35) = 0{,}174$, $p = 0{,}679$) auf die Dauer der CSP. Die in Tabelle 7 aufgeführten Interaktionen zwischen „Stimulation“, „Gruppe“, „Zeit“ und „Intensität“ waren ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Tabelle 7: Interaktionen der mixed ANOVA (CSP)

Interaktion	df	F	p
Stimulation x Gruppe	1, 35	0,003	0,957
Stimulation x Zeit	1, 35	0,380	0,541
Stimulation x Intensität	1, 35	0,030	0,864
Stimulation x Intensität x Gruppe	1, 35	0,828	0,369
Stimulation x Zeit x Intensität	1, 35	0,016	0,900
Stimulation x Zeit x Intensität x Gruppe	1, 35	0,046	0,832
Zeit x Gruppe	1, 35	1,301	0,262
Zeit x Intensität	1, 35	0,294	0,591
Zeit x Intensität x Gruppe	1, 35	0,018	0,894

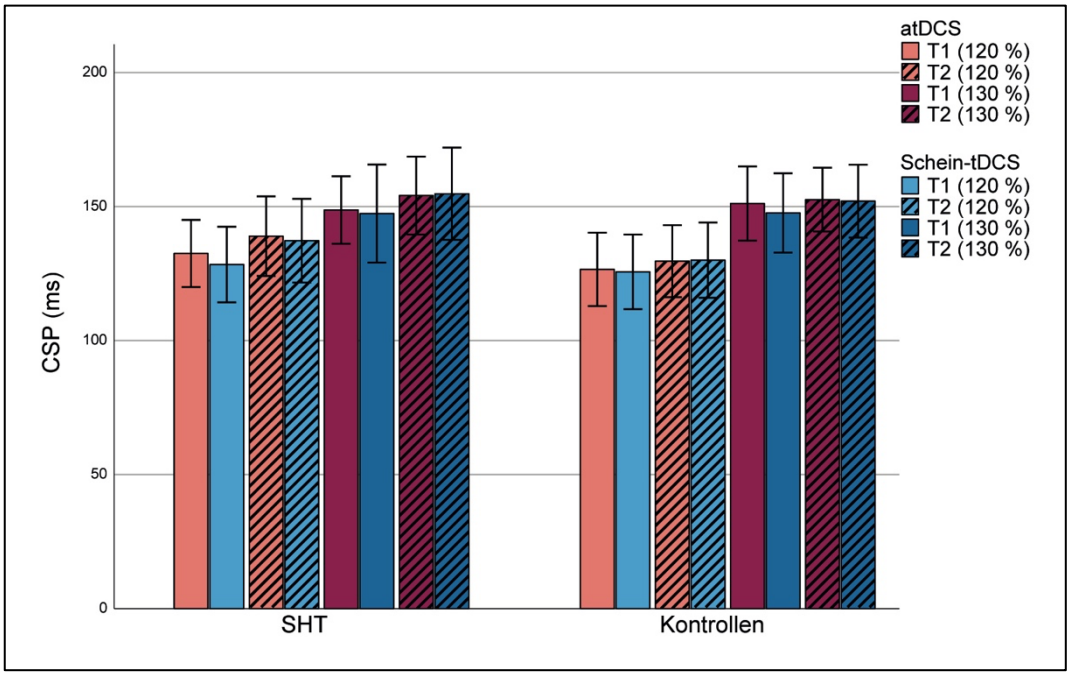

Abbildung 10: Effekt der Intensität und tDCS auf die CSP

Einen statistisch signifikanten Effekt gab es hingegen für die Hauptfaktoren „Intensität“ ($F(1, 35) = 263{,}646$, $p = < 0{,}001$ $\eta^2 = 0{,}883$) und „Zeit“ ($F(1, 35) = 10{,}121$, $p = 0{,}003$, $\eta^2 = 0{,}224$).

Darüber hinaus zeigte sich eine statistisch signifikante ordinale Interaktion mittlerer Effektstärke zwischen Intensität x Gruppe ($F(1, 35) = 5{,}743$, $p = 0{,}022$, $\eta^2 = 0{,}141$).

Im post-hoc durchgeführten t-Test für unabhängige Stichproben war jedoch in keiner der Intensitätsstufen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ($p > 0{,}05$) nachweisbar.

Der t-Test für gepaarte Stichproben ergab in beiden Gruppen zu den Messzeitpunkten T1 und T2 bei atDCS als auch Schein-tDCS eine statistisch signifikante ($p < 0{,}001$) Verlängerung der CSP bei einer Stimulationsintensität von 130 % MSO im Vergleich zur niedrigeren Stimulationsintensität von 120 % MSO. Der Effekt hielt durchgängig dem nach Bonferroni auf $\alpha = 0{,}0125$ korrigierten Signifikanzniveau stand und ist in seiner Stärke als groß zu werten ($d > -1$).

3.7 Effekt der tDCS auf die MEP-Amplitude

Die mixed ANOVA zur Untersuchung des direkten Einflusses der tDCS auf die MEP-Amplitude zeigte weder einen statistisch signifikanten Effekt für die Innersubjektfaktoren „Zeit“ ($F(1, 34) = 0{,}377$, $p = 0{,}543$) und „Stimulation“ ($F(1, 34) = 2{,}195$, $p = 0{,}148$) noch für den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ($F(1, 34) = 0{,}016$, $p = 0{,}899$).

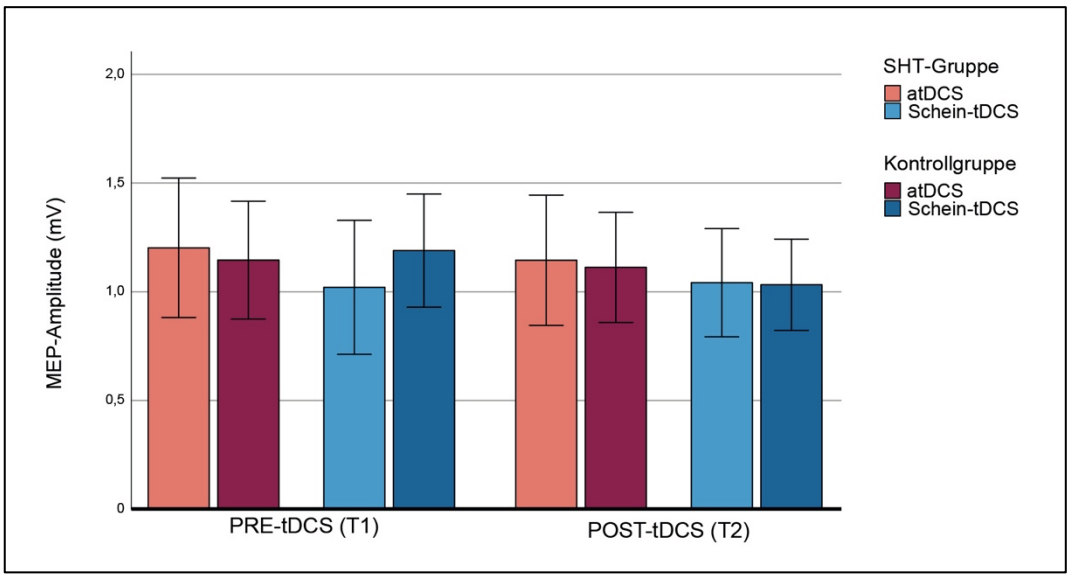

Abbildung 11: Einfluss der tDCS auf die MEP-Amplitude

Damit konnte in keiner der Gruppen ein unmittelbarer Effekt der atDCS auf die MEP-Amplitude gezeigt werden.

3.8 Effekt der tDCS auf die neuronale Plastizität

Im Gesamtkollektiv zeigt die grafische Analyse sowohl nach atDCS als auch nach Schein-tDCS eine Erhöhung der MEP-Amplitude. Dabei lässt sich ein stark getrennter Verlauf mit sichtbarer Erhöhung von maximal ca. 50 % der MEP-Amplitude nach atDCS erkennen. Auch in den einzelnen Versuchsgruppen trat eine MEP-Erhöhung auf, wobei der Effekt stärker in der Kontrollgruppe ausgeprägt war. In der mixed ANOVA konnte jedoch kein statistisch signifikanter Effekt für den Innersubjektfaktor „Stimulation“ ($F(1, 33) = 3{,}234$, $p = 0{,}081$) sowie den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ($F(1,33) = 1{,}574$, $p = 0{,}218$) nachgewiesen werden.

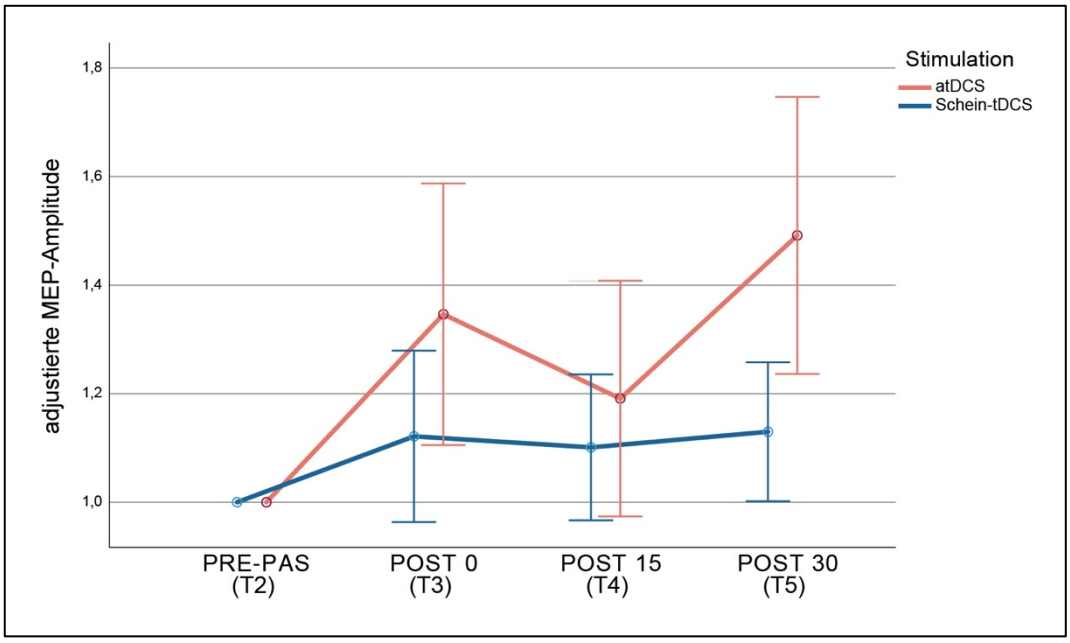

Abbildung 12: Adjustierte MEP-Amplitude im Gesamtkollektiv

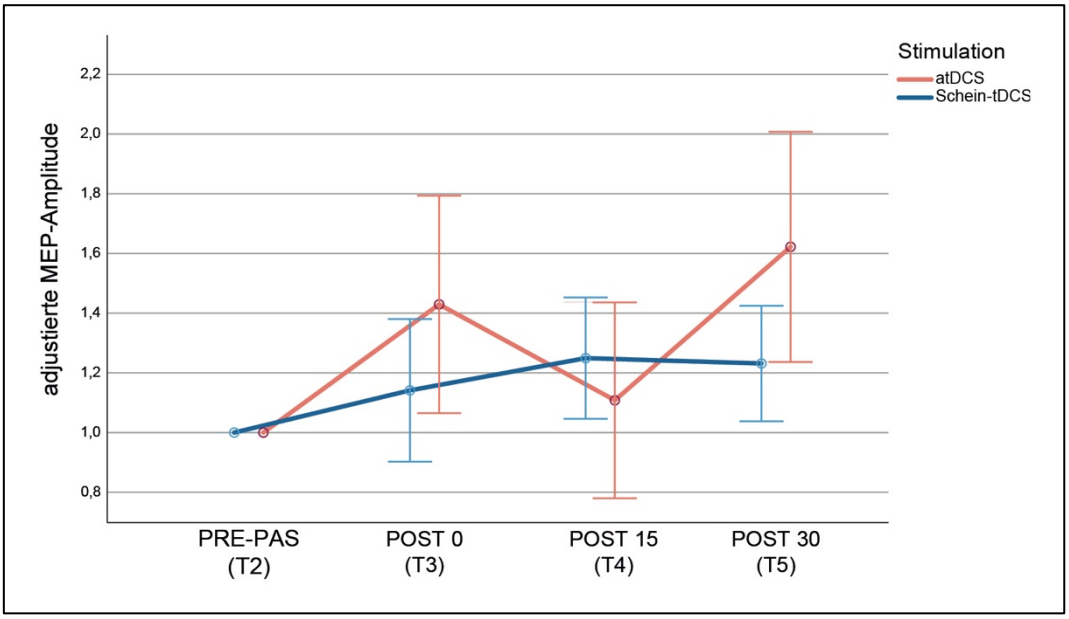

Abbildung 15: Adjustierte MEP-Amplitude in der SHT-Gruppe

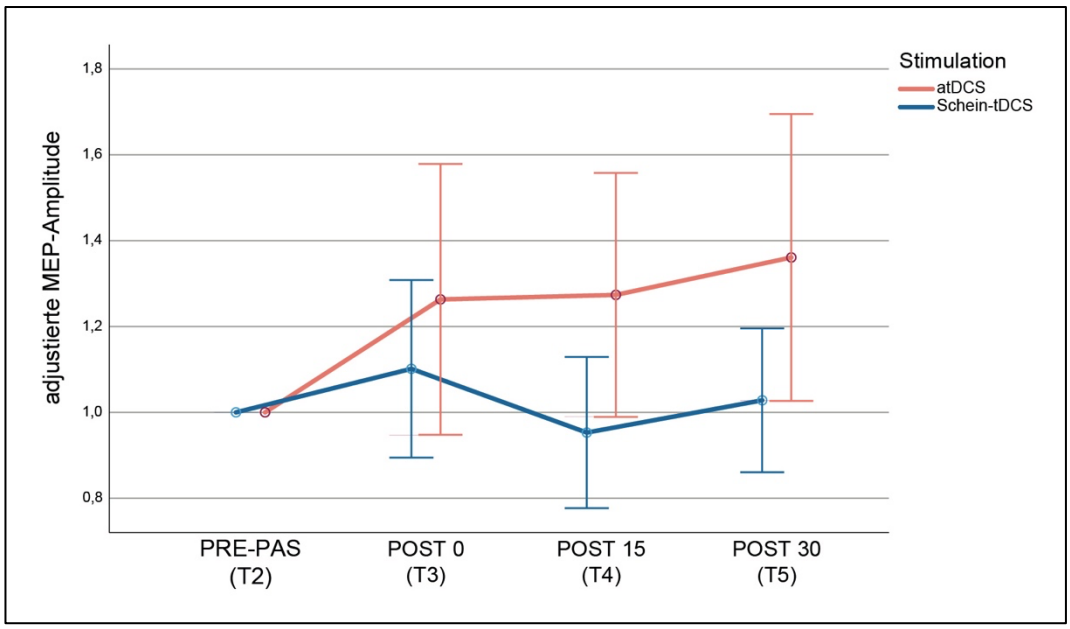

Abbildung 16: Adjustierte MEP-Amplitude in der Kontrollgruppe

Ebenfalls gab es keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen den Faktoren „Stimulation“, „Zeit“ und „Gruppe“ (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Interaktionen der mixed ANOVA (neuronale Plastizität)

Interaktion	df	F	p
Stimulation x Gruppe	1, 33	0,136	0,714
Stimulation x Zeit*	3, 99	2,674	0,051
Stimulation x Zeit x Gruppe*	3, 99	1,900	0,134
Zeit x Gruppe*	2,669, 88,070	1,308	0,277

*nach Huynh-Feldt korrigiert

Für den Innersubjektfaktor „Zeit“ ergab die nach Huynh-Feldt korrigierte mixed ANOVA einen signifikanten Haupteffekt großer Stärke ($F(2{,}669, 88{,}070) = 9.712$, $p = < 0{,}001$, $\eta^2 = 0{,}227$). Im paarweisen Post-hoc-Vergleich zeigten sich für die Gesamtheit aller Teilnehmenden nach anodaler Stimulation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T2 (Pre-PAS) und T3 (Post 0) ($t(35) = -2{,}771$, $p = 0{,}009$, $d = -0{,}46$), T2 (Pre-PAS) und T5 (Post 30) ($t(36) = - 3{,}573$, $p = 0{,}001$, $d = -0{,}59$), T3 (Post 0) und T5 (Post 30) ($t(35) = -2{,}165$, $p = 0{,}037$, $d = -0{,}36$) sowie T4 (Post 15) und T5 (Post 30) ($t(36) = -2{,}299$, $p = 0{,}027$, $d = -0{,}38$). Dem nach Bonferroni auf $\alpha = 0{,}004$ korrigierten Signifikanzniveau hielt jedoch nur der Unterschied zwischen den Zeitpunkten T2 (Pre-PAS) und T5 (Post 30) stand. Der Effekt ist als mittelstark zu werten ($d > -0{,}5$).
Bei Schein-tDCS gab es im Gesamtkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0{,}05$) zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Im t-Test für gepaarte Stichproben zeigte sich im Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Erhöhung der MEP-Amplitude nach atDCS zum Zeitpunkt T5 (Post 30) im Vergleich zur Schein-tDCS ($t(35) = 2{,}221$, $p = 0{,}033$, $d = 0{,}362$). Der Effekt ist in seiner Stärke als gering zu werten. Dem nach Bonferroni auf $\alpha = 0{,}017$ korrigierten Signifikanzniveau hielt der Effekt nicht stand.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Gruppen ist nach atDCS eine Erhöhung der MEP-Amplitude im Vergleich zur Scheinstimulation erkennbar. Dieser Effekt nahm über die Zeit zu und war nach 30 Minuten maximal ausgeprägt. Statistische Signifikanz erreichte jedoch nur der Anstieg der MEP-Amplitude im Gesamtkollektiv nach atDCS zum Zeitpunkt T5. Obwohl weiter keine statistisch signifikanten Stimulations- und Gruppeneffekte nachgewiesen werden konnten, sind entsprechende Effekte bei niedriger Fallzahl und hoher Streubreite der Werte nicht auszuschließen.

Zur weiteren Untersuchung PAS-abhängiger Effekte auf die MEPs wurde für beide Versuchsdurchläufe eine gemittelte MEP-Amplitude aus allen auf das PAS_{25}-Protokoll folgende Messungen (T3–T5) berechnet und mit der Messung vor dem Protokoll (T2) verglichen (siehe Abbildung 17).

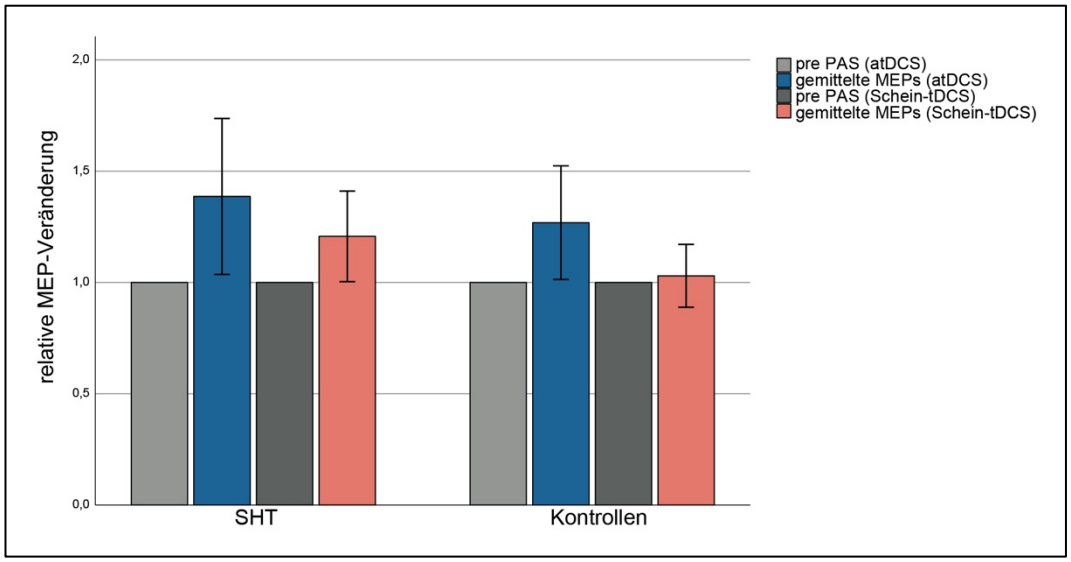

Abbildung 13: Gemittelte MEP-Amplitude im Gruppenvergleich

Im t-Test für gepaarte Stichproben konnte in der SHT-Gruppe sowohl nach atDCS ($t(15) = -2{,}223$, $p = 0{,}042$, $d = -0{,}556$) als auch Schein-tDCS ($t(14) = -2{,}188$, $p = 0{,}046$, $d = -0{,}565$) eine statistisch signifikante Erhöhung der MEP-Amplitude mittlerer Stärke nach dem PAS_{25}-Protokoll gezeigt werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Durchgängen mit atDCS und Schein-tDCS ($t(14) = 0{,}889$,$p = 0{,}389$, $d = 0{,}229$) konnte, wie bereits in der mixed ANOVA nicht gezeigt werden.

In der Kontrollgruppe zeigte sich nach atDCS ($t(20) = -2{,}197$, $p = 0{,}040$, $d = -0{,}479$) jedoch nicht Schein-tDCS ($t(20) = -0{,}443$, $p = 0{,}663$, $d = -0{,}097$) eine signifikante Erhöhung der gemittelten MEP-Amplitude kleiner Effektstärke ($d < 0{,}5$). Analog zur SHT-Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Durchgang mit atDCS und Schein-tDCS ($t(20) = 1{,}571$, $p = 0{,}132$, $d = 0{,}343$).

Schlussfolgernd konnte in der SHT-Gruppe gemessen an der gemittelten adjustierten MEP-Amplitude unter beiden Versuchsbedingungen erfolgreich LTP-ähnliche Plastizität induziert werden, während dies in der Kontrollgruppe nur im Durchgang nach atDCS gelang. Statistisch signifikante tDCS-Stimulationseffekte konnten nicht gezeigt werden.

3.9 Ansprechen auf das PAS_{25}-Protokoll

Im Gesamtkollektiv wurden 21 Personen als Responder (58,3 %) und 15 als Non-Responder (41,7 %) identifiziert. Aus technischen Gründen war die Untersuchung der PAS_{25}-Antwort bei einem Probanden nicht möglich, weshalb er von der Analyse ausgeschlossen wurde. In der SHT-Gruppe wurden 12 Personen als Responder (80 %) und drei als Non-Responder (20 %) klassifiziert. In der Kontrollgruppe waren es neun Responder (42,9 %) und 12 Non-Responder (57,1 %).

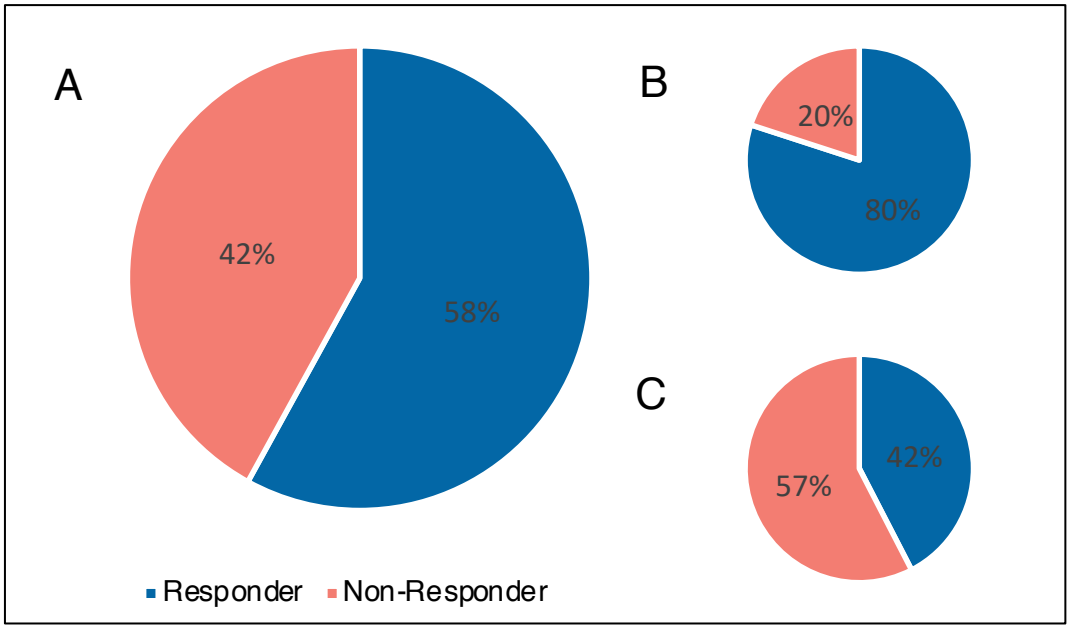

Abbildung 14: Prozentuale Verteilung nach PAS25-Antwort

A: Gesamtkollektiv
B: SHT-Gruppe
C: Kontrollgruppe

Zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der PAS_{25}-Antwort zeigte sich für die Gesamtheit der Probanden trotz insgesamt kleiner Gruppengröße und hoher Streubreite der MEP-Amplituden ein statistisch signifikanter Zusammenhang (χ^2 (1) = 4,967, p = 0,026, n = 36) mittlerer Effektstärke (Cramers V = 0,371, φ = 0,371, p = 0,026). Allerdings hielt er dem nach Bonferroni auf α = 0,0167 korrigierten Signifikanzniveau nicht stand.

3.10 Subgruppenanalyse

In der Respondergruppe wurde der Einfluss der tDCS auf die MEP-Amplitude gesondert untersucht. Trotz partieller Verletzung der Normalverteilung bei anodaler Stimulation zu den Zeitpunkten T2 (Post 0) und T4 (Post 30) in der SHT-Gruppe wurde unter Einhaltung der übrigen Voraussetzungen eine mixed ANOVA berechnet.

In dieser zeigte sich ein statistisch signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Zeit“ ($F(1{,}877, 33{,}780) = 6.114$, $p = 0{,}006$, $\eta^2 = 0{,}254$). Eine Erhöhung der adjustierten MEP-Amplituden trat in beiden Versuchsdurchgängen auf.

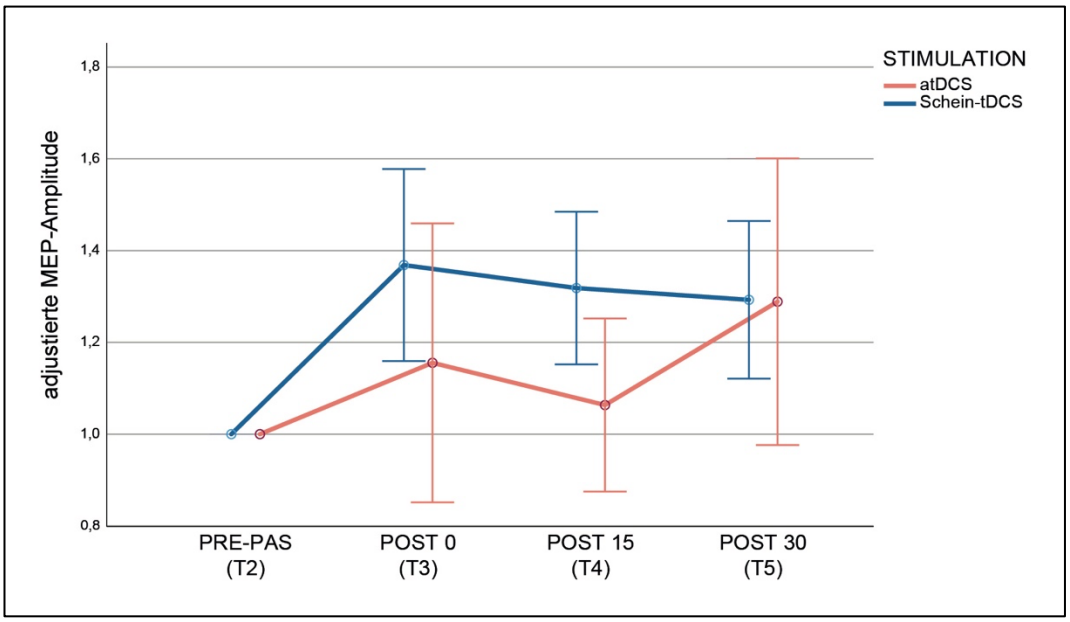

Abbildung 15: MEP-Verlauf in der Respondergruppe

Für die Faktoren „Stimulation“ ($F(1, 18) = 1{,}423$, $p = 0{,}248$, $\eta^2 = 0{,}073$) und „Gruppe“ ($F(1, 18) = 1{,}246$, $p = 0{,}279$, $\eta^2 = 0{,}065$) konnte kein statistisch signifikanter Haupteffekt nachgewiesen werden. Ebenso traten keine statistisch signifikanten Interaktionseffekte ($p > 0{,}05$) auf. Entgegen den vorangegangenen Ergebnissen war die MEP-Amplitude in der Gruppe der Responder bei hoher Streuung und kleiner Subgruppengröße nach Schein-tDCS höher als nach atDCS.

Im post hoc durchgeführten paarweisen t-Test zeigte sich nach atDCS ausschließlich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten T4 (Post 15) und T5 (Post 30) ($t(20) = -2{,}607$, $p = 0{,}017$, $d = -0{,}569$), der dem auf $\alpha = 0{,}008$ korrigierten Signifikanzniveau jedoch nicht standhielt.

Bei Schein-tDCS zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten T2 (Pre-PAS) und T3 (Post 0) ($t(20) = -3{,}608$, $p = 0{,}002$, $d = -0{,}787$), T2 (Pre-PAS) und T4 (Post 15) ($t(20) = -3{,}925$, $p < 0{,}001$, $d = -0{,}857$) sowie T2 (Pre-PAS) und T5 (Post 30) ($t(20) = -4{,}092$, $p < 0{,}001$, $d = -0{,}893$). Alle Unterschiede hielten dem auf $\alpha = 0{,}008$ korrigierten Signifikanzniveau stand.

In der Subgruppe der Responder konnte in beiden Versuchsdurchgängen LTP-ähnliche Plastizität durch das PAS_{25}-Protokoll induziert werden. Signifikante tDCS-Effekte konnten hingegen nicht nachgewiesen werden.

Auf eine weitere Unterteilung nach Personen der SHT- und Kontrollgruppe sowie eine Untersuchung der Non-Responder wurde aufgrund der ungleichen Verteilung und geringen Größe der Subgruppen verzichtet.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit Fokus auf neurophysiologische Effekte im chronischen Stadium nach repetitiven leichten SHTs liefert die vorliegende Arbeit Erkenntnisse zu einem bisher unzureichend untersuchten Aspekt leichter SHTs.

Hinsichtlich der soziodemografischen Merkmale sowie der Basisparameter gab es keine Unterschiede zwischen der SHT- und Kontrollgruppe. Personen der SHT-Gruppe erlitten im Durchschnitt drei leichte SHTs mit einem Abstand von 29 Monaten zur ersten Versuchsmessung. Es gab keine Hinweise auf einen relevanten Gruppenunterschied in der motorkortikalen Exzitabilität. Die motorische Ruheschwelle blieb während beider Versuchsdurchgänge konstant und wurde weder durch die tDCS noch das PAS_{25}-Protokoll statistisch signifikant beeinflusst. Gemessen an der CSP gab es zu keinem Messzeitpunkt Hinweise auf Gruppenunterschiede in der kortikalen Inhibition. Stimulationseffekte der atDCS auf die CSP konnten nicht gezeigt werden. Ihre Dauer wurde in beiden Gruppen ausschließlich durch die Intensität des TMS-Impulses moduliert und bei höherer Intensität signifikant verlängert. Damit konnte ein bereits vorbeschriebener Dosiseffekt reproduziert werden.

Die PAS_{25}-Antwort zeichnete sich durch hohe inter- und intraindividuelle Variabilität aus. LTP-ähnliche Plastizität konnte in 58 % der Versuchspersonen induziert werden. Dabei zeigte sich ein deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Gruppenunterschied mit einer Responderquote von 80 % in der SHT- und 42 % in der Kontrollgruppe.

Auch wenn die grafische Analyse Hinweise auf einen Effekt der atDCS auf die LTP-ähnliche Plastizität mit Erhöhung der MEP-Amplitude lieferte, gab es keine statistisch signifikanten Stimulations- oder Gruppeneffekte. Bei der geringen Zahl an Versuchspersonen und der hohen Streubreite der MEP-Amplituden ist ein Effekt jedoch nicht auszuschließen.

4.2 Studiendesign und Population

Die Angaben zu Schwere und Zeitpunkt der SHTs basierten mit großer Mehrheit auf Selbstauskünften. Medizinische Aufzeichnungen waren nur in einem Fall verfügbar. Damit sind fehlerhafte Angaben durch Erinnerungsverzerrung (engl.: recall bias) nicht sicher auszuschließen.

Sie stellt für alle Untersuchungen leichter SHTs eine große Herausforderung dar und lässt sich nur bedingt kontrollieren. Ursächlich dafür ist eine mögliche peritraumatische Amnesie, wodurch sich betroffene Personen nicht bzw. unvollständig an ein erlittenes Trauma erinnern (183). Basierend auf Daten der longitudinalen Christchurch Health and Development Study demonstrierten McKinlay et al., dass sich Menschen im Alter von 25 Jahren an nur ca. 40 % der mit einer Hospitalisation verbundenen leichten SHTs erinnerten und diese korrekt angaben (184). Beide Versuchsgruppen könnten von einer Erinnerungsverzerrung betroffen sein. Es ist nicht auszuschließen, dass Personen der SHT-Gruppe eine höhere Anzahl an SHTs erlitten haben. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass in der Kontrollgruppe bei Kontaktsportarten unbemerkt leichte SHTs auftraten. Dies gilt insbesondere für nicht hospitalisierungsbedürftige bzw. mehr als zwei Jahrzehnte zurückliegende SHTs, die aufgrund mangelnden Bewusstseins für die Thematik nicht als solche erkannt wurden.

4.3 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS kann durch eine Vielzahl technischer und prozeduraler Faktoren wie der Art des Stimulators, der Spulenform und -position sowie dem Untersuchungsablauf beeinflusst werden. Selbst wenn technische Daten formal identisch sind, konnten gerätespezifische Unterschiede nachgewiesen werden. So zeigten Sommer et al., dass der verwendete Magnetstimulator die vom Hersteller angegebene Stimulationsform nicht erzeugen konnte. Röntgenuntersuchungen von Awiszus et al. demonstrierten bei bau- und bezeichnungsgleichen Stimulationsspulen eine deutlich abweichende Spulengeometrie, die sich nachweislich auf das induzierte elektrische Feld auswirkte. (143)
Gerätespezifische Unterschiede können die heterogenen Ergebnisse von TMS-Studien erklären und die Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen verschiedener, aber auch gleicher Gerätetypen einschränken.
Darüber hinaus ist eine akkurate und stabile Spulenpositionierung essenziell (185). Da es sich bei der TMS um eine fokale Stimulationsform handelt, können bereits kleinste Bewegungen der untersuchenden oder untersuchten Person dazu führen, dass die Zielstruktur nicht mehr optimal stimuliert wird. Veränderungen im Stimulationsort werden als eine der wichtigsten Ursachen für die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität bei TMS-Untersuchungen gesehen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Stimulationsspule durchgängig manuell positioniert.

Die verwendete Schmetterlings- bzw. Achterspule liegt der Schädeldecke dabei nur an einem Punkt auf und besitzt sechs Freiheitsgrade (143). Als Antwort auf die hohe Variabilität bei manueller Spulenpositionierung wurden stereotaktische, optisch getrackte Systeme zur navigierten TMS entwickelt. Der Vergleich beider Methoden zeigt jedoch uneinheitliche Ergebnisse. Während Jung et al. zwischen navigierter und manueller TMS keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich Variabilität und Reproduzierbarkeit zeigten (186), demonstrierten andere Arbeiten trotz weiterhin hoher intra- und interindividueller Variabilität eine bessere räumliche Genauigkeit sowie intra- und interexperimentelle Zuverlässigkeit (187, 188).

Die Arbeitsgruppe um Richter et al. verglich unterschiedliche Arten der Kopfstabilisierung mit robotisierter TMS und Bewegungskompensation. Sie zeigten, dass bei freier Kopfpositionierung die translationale Bewegung 100 mm und die Rotation 20 Grad überschreiten konnten. Auch bei Zuhilfenahme von Kopfstützen und Haltevorrichtungen für die Spule resultierte dies in einer Abnahme des induzierten elektrischen Feldes im Zielgebiet um bis zu 32 %. Selbst bei kurzer Stimulationsdauer von 10 Minuten betrug die Reduktion 14 % bis 18 % für den Aufbau mit Kopfstützen und Haltevorrichtung. Demgegenüber zeigten sich bei der robotisierten TMS nur geringe Abweichungen im niedrigen einstelligen Prozentbereich. (189)

Beim Vergleich zwischen manueller Spulenpositionierung und navigierter Einzel-Puls-TMS kamen de Goede et al. hingegen zu dem Ergebnis, dass es zwischen beiden Methoden keine signifikanten Gruppenunterschiede gab. Ihnen zufolge liefert ein manueller Ansatz eine suffiziente Genauigkeit, solange die Positionsveränderungen weniger als 10 mm und 20° betragen. (185)

Eine solche Genauigkeit kann von geübten Untersuchenden nachweislich erreicht werden (187). Bei hoher Fokalität der verwendeten Achterspule und einem geringen Zielvolumen ist es möglich, dass die in der vorliegenden Arbeit fehlende Kopfstabilisierung sowie die Freihandpositionierung der Spule insbesondere während des mehrere Minuten dauernden PAS_{25}-Protokolls zu einer variierenden Stimulationsintensität im Zielgebiet geführt haben könnte.

Der Stimulationsort stellt eine weitere potenzielle Störgröße dar. Da man davon ausgeht, dass der MHS mit dem Handareal des M1 übereinstimmt, wurde die Lokalisation manuell durch TMS bestimmt. Über dem markierten MHS erfolgte anschließend die weitere TMS und tDCS.

In einer MRT-Studie demonstrierten Ahdab et al., dass in 50 % bis 75 % der untersuchten Personen der MHS außerhalb des M1 lag und sich überwiegend anterior über dem *Gyrus praecentralis* bzw. dem mittleren *Gyrus frontalis* befand. Sie konnten damit vorangegangene Ergebnisse reproduzieren, die eine variable Lage des MHS berichteten. Sie postulierten zudem, dass bei einigen Personen die Stimulation des prämotorischen Cortex zu größeren MEPs führt als die Stimulation des M1, sodass der MHS nicht als sicherer Marker für die anatomische Lage des M1 und insbesondere des Handknaufs gewertet werden sollte. (190)

Andererseits zeigten de Goede et al., dass MEPs mit der größten Amplitude bei keiner ihrer Versuchspersonen am vorher bestimmten MHS, sondern im Abstand von 2 bis 5 mm bzw. nach Veränderung der Spulenneigung ausgelöst wurden. Trotz großer interindividueller Variabilität gab es bei unterschiedlichen Stimulationsorten auf Gruppenebene jedoch keine signifikanten Unterschiede der mittleren MEP-Amplituden. Sie mutmaßen, dass eine antwortsgesteuerte (engl.: function-guided) TMS-Navigation eine nur geringe Genauigkeit zur Identifizierung des MHS aufweist und dass TMS-evozierte Potenziale eine generische Antwort darstellen, die nicht von einer exakten Stimulationsposition abhängt. (185)

Effekte der TMS scheinen ebenfalls nicht zwingend mit der Stimulation des M1 zusammenzuhängen. Während in älteren Publikationen bei navigierter TMS höhere und stabilere MEPs über dem M1 abgeleitet werden konnten (186, 187), demonstrierten Kim et. al. im Jahr 2021 stärkere modulatorische Effekte auf die kortikale Exzitabilität und die motorischen Fähigkeiten nach repetitiver TMS über dem MHS als dem M1 (191).

Ferner beschreiben nur wenige Studien das Vorgehen zur Identifizierung des MHS, wodurch ihre Vergleichbarkeit eingeschränkt wird. Insbesondere fehlen Angaben zur Anzahl und Frequenz der Stimuli, die zu seiner Identifizierung notwendig waren. Dabei benötigt gerade die vielfach verwendete Methode nach Rossini etwa 75 Impulse. Eine hohe Zahl von Einzelstimuli birgt wiederum die Gefahr potenzieller Kumulationseffekte. (148)

In einer anonymen Umfrage unter 153 erfahrenen Forschenden mit TMS-Fokus untersuchten Héroux et al. die Reproduzierbarkeit von TMS-Studien unter dem Gesichtspunkt von Publikationsbias und Studienpraktiken. Etwa 50 % der befragten Personen berichteten zuvor publizierte Ergebnisse nicht reproduzieren zu können. Nur 20 % gaben an, Fahlzahl- und Powerberechnungen durchzuführen.

Darüber hinaus berichteten 48 % der Personen Forschende zu kennen, die fragwürdige Wissenschaftspraktiken betrieben. Dazu zählten Screening nach Protokoll-Respondern, Ablehnung von Messwerten bzw. Ausreißern ohne statistische Überprüfung sowie eine selektive Berichterstattung, obwohl diese in keiner der 56 untersuchten Publikationen beschrieben wurde. Auch die eingeschränkte Publizierbarkeit von Negativergebnissen ist ein wichtiger Störfaktor. So hatten die Befragten im Durchschnitt vier relevante und abgeschlossene Studien, die nicht publiziert wurden. (192)
Bisherige TMS-Untersuchungen weisen eine große Variabilität auf. Ursächlich dafür ist eine Vielzahl unterschiedlicher Störfaktoren. Gleichzeitig bleibt das Verständnis über den Einfluss des induzierten elektrischen Feldes auf zellulärer Ebene sowie die daraus resultierenden Antworten limitiert.

4.4 Expositionsdauer und kumulative Effekte leichter SHTs

Untersuchungsergebnisse lassen eine kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl leichter SHTs und dem Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung und der neuropathologischen Veränderungen vermuten (111, 113, 160, 193).
Tierversuche deuten jedoch darauf hin, dass kumulative Effekte mehr von der Verletzungsfrequenz als der Gesamtzahl abhängen. Meehan et al. demonstrierten im Mausmodell kumulative Effekte auf die räumliche Orientierung, die sich ausschließlich bei täglichen bzw. wöchentlichen SHTs manifestierten. Zwischen den Versuchstieren mit monatlichen SHTs und den Kontrollen zeigten sich keine Unterschiede. (194)
Es gibt Hinweise, dass auch unterschwellige Stöße gegen den Kopf, sogenannte *subconcussive brain injuries*, zerebrale Signalwege beeinträchtigen können (195). Akzelerometrische Daten zeigen, dass Personen in Kontaktsportarten pro Saison Hunderten bis Tausenden solcher Stöße ausgesetzt sind (196). Die Anzahl hängt dabei von der ausgeübten Sportart, dem Verhältnis von Trainings- und Wettkampfsituationen sowie der Spielposition ab (195-197). Entsprechend konnten bereits Gruppenunterschiede hinsichtlich subjektiver Beschwerden und objektiver Pathologien in Abhängigkeit vom Ausmaß der Exposition gezeigt werden (80).
In einer systematischen Übersichtsarbeit heben Mainwaring et al. jedoch hervor, dass der Begriff aufgrund nicht ausreichender Definition und inkonsistenter Verwendung zurzeit nicht operationalisierbar ist.

Dennoch kommen sie zu dem Ergebnis, dass wiederholte Stöße gegen den Kopf bei männlichen Kontaktsportlern mit mikrostrukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns assoziiert sind. (198)

Im Einklang damit zeigten Yuen et al. im Zellmodell, dass unterschwellige Scherkräfte zu einer vermehrten Expression von Calciumkanälen führen und nach wiederholter Exposition über eine pathologische Calciumakkumulation axonale Degeneration induzieren können (199). Den kumulativen Charakter unterschwelliger Stöße bestätigen ebenso kürzlich veröffentlichte Publikationen. Stemper et. al. demonstrierten im Tiermodell nach vierwöchiger hoher Exposition kognitive Defizite, Verhaltensauffälligkeiten sowie laborchemische Hinweise auf axonale Schäden (200).

Ebenfalls zeigten Untersuchungen an American-Football-Spielern, dass anhaltende neuropsychologische Defizite mit der Zahl der gespielten Saisons (201) und das Auftreten von CTE mit einer modellierten Kumulativdosis von *repetitive head impacts* assoziiert waren (202).

Folglich stellt die Expositionsdauer auch in der untersuchten Kohorte einen möglichen Störfaktor dar. Da nahezu ein Drittel der Personen der Kontrollgruppe Kontaktsportarten praktizierte, ist es möglich, dass aufgrund nicht erkannter Traumata oder kumulativer *subconcussive brain injuries* auch in dieser Personengruppe Anomalien bzw. pathologische Veränderungen aufgetreten sind.

Darüber hinaus gingen die Teilnehmenden beider Gruppen ihrer üblichen Spiel- und Trainingsroutine nach. Der Zeitpunkt der letzten sportlichen Betätigung wurde in der vorliegenden Studie nicht kontrolliert. Dabei zeigten Di Virgilio et al. bei Amateurfußballspielern, dass bereits zwanzig standardisierte Kopfballstöße zu einer Verlängerung der CSP führen (203). Auch in einer Folgestudie mit Boxern kamen sie zu dem Ergebnis, dass ein insgesamt 9-minütiges Sparing die kortikale Inhibition verstärkt und Exzitabilität herabsetzt (204). Auch wenn sich die beschriebenen Effekte binnen 24 Stunden normalisierten, besteht in beiden Versuchsgruppen die Möglichkeit einer Überlagerung der beschriebenen akuten und potenziellen chronischen Effekte.

4.5 Verletzungsmuster und -zeitpunkt

Leichte SHTs sind multidimensionale Verletzungen. Besonders im Kontaktsport setzen sich die einwirkenden Kräfte aus variablen rotatorischen und linearen Komponenten zusammen. Diese komplexe Biomechanik macht eine hohe Variabilität in der funktionellen und strukturellen Beteiligung des Gehirns wahrscheinlich und beeinträchtigt die Vergleichbarkeit einzelner Ereignisse. Abhängig von der Konstellation aus Geschwindigkeit, Richtung und Größe der einwirkenden Kraft, Orientierung des Körpers, Voraktivierung der Halsmuskulatur sowie Art der Schutzausrüstung können Hirnareale unterschiedlich stark beteiligt werden. Entsprechend unterscheidet sich die Belastung abhängig von der Sportart, Situation, Position und dem Spielniveau. (195, 197)

Entscheidend ist auch die Lokalisation der Krafteinwirkung. Es wird angenommen, dass insbesondere frontale und temporale Regionen eine hohe Vulnerabilität aufweisen (117, 205). Eine prospektive Studie über einen Zeitraum von zehn Jahre von Delaney et al. mit Fokus auf American Football, Eishockey und Fußball ergab, dass vor allem temporale Krafteinwirkung zu leichten SHTs führt. Diese werden vermutlich am wenigsten antizipiert und führen gemäß biomechanischen Modellen zu stärkeren Scherkräften als okzipitale und frontale Stöße. (205)

Auch die geschlechtsspezifische Physiognomie kann das Verletzungsrisiko beeinflussen. Durch eine geringere Kopf- und Körpermasse sowie Stärke der Nackenmuskulatur treten bei Frauen höhere Spitzenbeschleunigungen auf, weshalb ihre Toleranz gegenüber Stößen gegen den Kopf geringer ist als bei Männern. (205)

Obwohl geschlechterspezifische Unterschiede nach wiederholten leichten SHTs möglich sind, wurde in dieser Arbeit aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmerinnen auf eine geschlechtergetrennte Analyse verzichtet.

Ebenso zählen Kinder und Jugendliche zu einer gefährdeten Personengruppe. Man vermutet, dass unreife Gehirne eine höhere Vulnerabilität aufweisen und durch leichte SHTs in ihrer physiologischen Entwicklung beeinträchtigt werden können (103, 206, 207). In der Literatur wird regelhaft das 12. Lebensjahr als Grenze früher leichter SHTs festgesetzt (208, 209), weil die Phase zwischen dem 9. und 12. Lebensjahr durch eine ausgeprägte makro- und mikrostrukturelle als auch funktionelle Reifung des Gehirns geprägt ist (210).

Während aktuelle Studien widersprüchliche Ergebnisse zur frühen Kontaktsportaufnahme liefern (207, 209, 211, 212), gibt es Hinweise auf kognitive (224), psychische (213, 214) und behaviorale (211, 215) Langzeitfolgen nach SHTs im Kindesalter. Auch subtile motorische Defizite können bei genesenen Jugendlichen für bis zu zwei Jahre persistieren (216, 217).
Während zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit Studien zum Einfluss wiederholter leichter SHTs auf das unreife menschliche Gehirn fehlen, zeigten Lee et al. im Tiermodell, dass sie zu anhaltenden behavioralen Defiziten sowie mikrostrukturellen Schäden und oligodendrozytärer Dysregulation führen (218).
Nach derzeitigem Kenntnisstand ist der Einfluss einzelner und repetitiver leichter SHTs im Kindes- und Jugendalter wahrscheinlich aber nicht quantifizierbar. Bisher nicht untersucht ist die potenzielle Wechselwirkung pädiatrischer leichter SHTs und fortbestehender Exposition gegenüber Kontaktsportarten und *repetitive head impacts*. Diese Aspekte sind auch für die vorliegende Arbeit von Relevanz. Während das erste SHT bei den Versuchspersonen im Median mit 17 Jahren auftrat, lag das Alter im ersten Quantil bei zehn Jahren. Folglich besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse dieser Arbeit durch die individuellen Traumamechanismen aber auch den Zeitpunkt des ersten Traumas beeinflusst wurden.

4.6 MEP-Variabilität

Motorisch evozierte Potenziale weisen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität auf. Diese zeigte sich ebenfalls in der vorliegenden Arbeit in beiden Gruppen und unter allen Experimentalbedingungen. Auf Grundlage einer Untersuchung mit 151 Teilnehmenden schätzen Wassermann et al., dass 40–50 % der MEP-Variabilität auf experimentelle Faktoren und individuelle Charakteristika zurückzuführen sind (219). Neben den bereits beschriebenen technischen Faktoren kommen Osnabruegge et al. in ihrer im Jahr 2023 veröffentlichten Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass die prozedurale Reliabilität durch Maßnahmen wie die Verwendung einer Schmetterlingsspule und das Auslösen von mindestens fünf Stimuli pro Messdurchgang mit einer minimalen Intensität von 110 % der RMT und einem Interstimulusintervall von mindestens vier Sekunden verbessert werden kann (220). Diese empfohlenen Kriterien wurden in der vorliegenden Arbeit erfüllt. Zu den interpersonellen Einflussfaktoren zählen unter anderem das Alter, Geschlecht und der hormonelle Status.

Doch auch kurzfristige Veränderungen der Aufmerksamkeit, Denkprozesse sowie die Antizipation eines Stimulus können die MEP-Amplitude beeinflussen (221). Beispielsweise zeigten Bell et al. einen signifikanten Einfluss der visuellen Aufmerksamkeit mit einer Erhöhung der MEP-Amplitude, sobald der Blick von der stimulierten Hand abgewendet wurde (222).

Auch wenn die Teilnehmenden angehalten waren, sich auf die stimulierte Hand zu konzentrieren, bleibt eine Vielzahl kognitiver Prozesse nicht kontrollierbar und könnte die vorliegenden Ergebnisse beeinflussen.

Darüber hinaus gibt es zunehmende Evidenz, dass zumindest ein Teil der Variabilität durch spontane Fluktuationen der Exzitabilität kortikaler Pyramidenzellen und spinaler Motoneurone erklärbar ist (223, 224). Dieser Mechanismus bleibt weiterhin nur unzureichend verstanden und lässt sich aktuell nur technisch aufwendig kontrollieren (223).

4.7 Basale motorkortikale Exzitabilität

In den Baseline-Untersuchungen waren keine signifikanten Gruppenunterschiede der RMT nachweisbar. Ebenso wurde sie in beiden Gruppen weder durch das PAS_{25}-Protokoll noch die atDCS beeinflusst. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit mehreren systematischen Übersichtsarbeiten, die zu dem Ergebnis kommen, dass die RMT im akuten und chronischen Stadium bei Gesunden als auch Menschen nach leichten SHTs nicht verändert ist (142, 159, 225).

Im Unterschied dazu berichten einige Autorinnen und Autoren über die symptomatische Phase hinaus eine Erhöhung der RMT und postulieren eine transiente Hypoexzitabilität, die sich innerhalb von wenigen Monaten bis zu einem Jahr normalisiert (118, 157, 226, 227). Im chronischen Stadium und nach wiederholten leichten SHTs bleibt die Datenlage limitiert. De Beaumont et al. zeigten bei jungen als auch emeritierten American-Football-Spielern zwischen neun Monaten und 30 Jahren nach dem letzten Trauma keine abnormale RMT (160, 228). Demgegenüber berichteten Tallus et al. eine anhaltend erhöhte RMT fünf Jahren nach dem letzten SHT jedoch nur mit statistischer Signifikanz bei symptomatischen Personen (158).

Die RMT stellt eine Momentaufnahme der motorkortikalen Exzitabilität dar und besitzt eine hohe interindividuelle und moderate intraindividuelle Variabilität (143, 229).

Zu den potenziellen Störgrößen zählen die technischen, prozeduralen und biologischen Faktoren, die bereits im Kontext der MEP-Variabilität thematisiert wurden. Ein entscheidender anatomischer Faktor für die interindividuelle Variabilität ist der Spulen-Cortex-Abstand, da das induzierte elektrische Feld nahezu exponentiell mit seinem Abstand abnimmt. Auch die Cortexdicke im Bereich des Handknaufs sowie strukturelle Eigenschaften der weißen Substanz wurden als modulierende Faktoren identifiziert. (219, 230, 231)

Ferner können biologische Faktoren wie der hormonelle Status bei Frauen (159), zirkadiane Schwankungen der Exzitabilität (219, 232) sowie das Alter (232) die RMT beeinflussen.

Eine mögliche Erklärung für die teilweise herabgesetzte kortikale Erregbarkeit nach leichten SHTs liegt in einem posttraumatischen neurometabolischen Ungleichgewicht. Einer initialen Hyperexzitation mit vermehrter Glutamatfreisetzung schließt sich eine Phase herabgesetzter exzitatorischer Transmission an, die unter anderem durch funktionelle Veränderungen von NMDA-Rezeptoren gekennzeichnet ist (103).

In magnetspektroskopischen Untersuchungen lässt sich im akuten Stadium mit steigender Symptomausprägung eine signifikante Erniedrigung der Glutamatkonzentration im M1 zeigen (233, 234). Diese postkontusionellen Veränderungen lassen sich jedoch nicht bei allen Personen nachweisen (235). Auch gibt es Anhaltspunkte auf eine Normalisierung der Glutamatkonzentration innerhalb von 6 Monaten (234).

Das Fehlen von Gruppenunterschieden in der vorliegenden Arbeit könnte auf eine bereits stattgefundene neurophysiologische Erholung hindeuten, da das letzte SHT mindestens sechs Monate vor dem ersten Messtermin lag. Die der RMT zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen und modulierenden Faktoren sind komplex und bis heute nicht hinreichend geklärt. Der bisherige Wissensstand lässt vermuten, dass leichte SHTs einen überwiegend transienten Einfluss auf die motorkortikale Exzitabilität haben und sich diese im Verlauf weitgehenden normalisiert. Dadurch ließe sich erklären, warum Untersuchungen im chronischen Stadium bei asymptomatischen Personen mehrheitlich keine pathologischen Veränderungen finden. Ebenso scheinen neuromodulatorische Verfahren zwar unter bestimmten Umständen bzw. in spezifischen Populationen die motorkortikale Exzitabilität zu modulieren, jedoch ist ihr Einfluss inkonsistent oder wird durch die RMT nicht sicher erfasst. Aufgrund der Komplexität der Wechselwirkungen innerhalb des exzitatorischen Systems lassen sich aktuell keine eindeutigen Veränderungsmuster hinsichtlich der RMT im chronischen Stadium nach leichten SHTs ableiten. Auch wenn vereinzelt eine persistierende Hypoexzitabilität beschrieben wird, scheint diese nur unzureichend durch die RMT abgebildet zu werden. (142)

4.8 Motorkortikale Inhibition

In der vorliegenden Untersuchung wurden keine Gruppenunterschiede in Bezug auf die kortikale Inhibition festgestellt. Ebenso ließ sich kein statistisch signifikanter Stimulationseffekt der tDCS auf die CSP nachweisen. Lediglich die Stimulationsintensität hatte einen signifikanten Einfluss auf ihre Dauer.

Damit konnte der bekannte Zusammenhang zwischen zunehmender Stimulationsintensität und Länge der CSP reproduziert werden (147, 236).

Der fehlende Gruppenunterschied in der CSP-Länge steht im Gegensatz zu einem Teil vergleichbarer Studien. Diese zeigen trotz moderater bis hoher Heterogenität mehrheitlich eine Verlängerung der CSP und damit mutmaßliche Verstärkung der intrakortikalen Inhibition nach wiederholten leichten SHTs.

Mehrere Übersichtsarbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass eine prolongierte CSP zu den konsistentesten neurophysiologischen Veränderungen nach leichten SHTs zählt. Die CSP scheint insbesondere im akuten Stadium verlängert zu sein. Jedoch gibt es auch Hinweise für eine Persistenz im chronischen Stadium. (14, 142, 159)

In einer Reihe von Arbeiten konnten De Beaumont et al. sowie Tremblay et al. nach bis zu 12 Monaten eine Verlängerung der CSP zeigen (111, 113, 114, 160). Bei emeritierten American-Football-Spielern mit wiederholten leichten SHTs beobachteten De Beaumont et al. auch noch mehr als 30 Jahre nach dem letzten SHT eine abnormal verlängerte CSP (228). Die CSP-Verlängerung korrelierte bei Jüngeren mit der Schwere des Traumas und war insbesondere nach einem erneuten SHT weiter verlängert (160). Bei Älteren bestand hingegen eine Wechselwirkung zwischen der CSP-Länge und dem Ausmaß einer motorischen Beeinträchtigung (228).

Pearce et al. zeigten hingegen bei symptomatischen ehemaligen American-Football-Spielern mit durchschnittlich drei leichten SHTs mehr als 20 Jahre nach dem letzten Trauma eine Verkürzung der CSP (237).

Aktuellere Publikationen von Tremblay et al. (112), Yasen et al. (238) sowie Pauhl et al. (239) konnten jedoch keine Unterschiede zwischen gesunden Personen und solchen mit wiederholten leichten SHTs zeigen. Obwohl die an der CSP-Entstehung beteiligten Mechanismen komplex sind, wird angenommen, dass die CSP überwiegend durch die Aktivierung inhibitorischer Neurone im M1 entsteht und durch GABA-B-Rezeptoren vermittelt wird (240).

Laut der Übersichtsarbeit von Guerriero et al. können SHTs die kortikale Exzitabilität und Inhibition anhaltend beeinträchtigen. Die GABAerge Inhibition wird dabei durch Veränderungen der GABA-Konzentration sowie der Rezeptoraktivität und -expression verändert. Eine Erhöhung der GABAergen Transmission im chronischen Stadium wird als Kompensationsmechanismus gegen glutamaterge Exzitotoxizität diskutiert. Andererseits kann ein Verlust inhibitorischer Neurone bzw. eine GABA-Synthesestörung ebenfalls zu einer reduzierten Inhibition führen (241).

Während im Tiermodell magnetspektroskopisch eine Erhöhung der GABA-Konzentration nach leichten SHTs gezeigt wurde, konnten die Ergebnisse im Menschen überwiegend nicht reproduziert werden (112, 235, 242). Aufgrund der komplexen Pathophysiologie und der Heterogenität der Verletzungen bleibt das Verständnis des Transmittergleichgewichts nach leichten SHTs lückenhaft. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Zeit seit der letzten Verletzung, der Verletzungsgrad sowie ihre Gesamtzahl wichtige Einflussfaktoren darstellen.

Damit lässt sich beispielsweise erklären, dass De Beaumont et al. in einem Kollektiv eine persistierende Erhöhung der kortikalen Inhibition gezeigt haben (113), während das gleiche Labor in einer Folgepublikation die Ergebnisse in einer jüngeren Kohorte mit niedrigerer Verletzungszahl und anderem Sportverhalten nicht reproduzieren konnte (112). Insbesondere die Zahl der erlittenen SHTs scheint entscheidend. So beschreiben De Beaumont et al. aber auch Pearce et al. eine zunehmende Dysfunktion mit steigender Zahl vorangegangener SHTs (111, 193).

Das Fehlen von Gruppenunterschieden könnte im untersuchten Kollektiv auf eine bereits eingesetzte Normalisierung hindeuten. Aufgrund der geringen Zahl der SHTs, dem jungen Alter, einer Zeitspanne von im Median fast zwei Jahren nach dem letzten SHT sowie subjektiver Symptomfreiheit kann von einer vollständigen Genesung ausgegangen werden. Gestützt wird diese Vermutung auch durch die Ergebnisse von Wilke et al, die Magnetresonanzspektroskopien derselben Kohorte auswerteten und keine Gruppenunterschiede in der motorkortikalen GABA-Konzentration finden konnten (242). Damit einhergehend zeigten auch Tremblay et al. magnetspektroskopisch drei Jahre nach dem letzten SHT normale GABA-Spiegel (112). In der Literatur zeigt sich eine Diskrepanz bzw. nur schwache Korrelation zwischen Ergebnissen der TMS und MRS in Bezug auf GABA-vermittelte Inhibition im M1, sodass es möglich ist, dass beide Verfahren unterschiedliche GABAerge Mechanismen abbilden.

Neben einer Vielzahl von Störgrößen liefern Hupfeld et al. in ihrer Übersichtsarbeit eine mögliche Erklärung für die hohe Heterogenität der Ergebnisse. Sie heben entscheidende methodische Unterschiede bzw. teilweise unvollständige Methodenbeschreibungen hervor und schlussfolgern, dass die Vergleich- und Reproduzierbarkeit von CSP-Messungen zurzeit aufgrund einer fehlenden Standardisierung limitiert ist. (148)

4.9 Effekte des PAS_{25}-Protokolls

In der untersuchten Kohorte hatte das PAS_{25}-Protokoll keinen Einfluss auf die motorische Ruheschwelle. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Arbeit von Stefan et al., die postulierten, dass ihr Stimulationsparadigma die Exzitabilität von Pyramidenzellen steigert, jedoch nicht mit einer Modulation der RMT einhergeht (150).

Die visuelle Analyse liefert für das Gesamtkollektiv Hinweise auf eine gesteigerte LTP-ähnliche Plastizität nach atDCS und PAS_{25}-Protokoll. Statistische Signifikanz erreichte lediglich die MEP-Erhöhung zwischen den Zeitpunkten T2 (Pre-PAS) und T5 (Post 30).

In der mixed ANOVA waren keine weiteren Effekte für die Faktoren „Zeit“, „Gruppe“ und „Stimulation“ nachweisbar. Nach Berechnung einer gemittelten MEP-Amplitude über die drei Folgemessungen (T3–T5) konnte in der SHT-Gruppe unter beiden Stimulationsbedingungen und in der Kontrollgruppe nach atDCS erfolgreich induzierte LTP-ähnliche Plastizität gezeigt werden. In beiden Gruppen lag insgesamt eine hohe Varianz der MEP-Amplituden vor. Die Responderrate betrug im Gesamtkollektiv 58 %. Zwischen beiden Versuchsgruppen zeigte sich eine deutliche Abweichung in den Responderraten, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Bisher wurden PAS_{25}-Effekte nach wiederholten leichten SHTs im chronischen Stadium nur in einer Arbeit von De Beaumont et al. untersucht. Bei gesunden Kontrollen führte das PAS_{25}-Protokoll zu der erwarteten Erhöhung der MEPs, während sie in der SHT-Gruppe ausblieb. (111)

Die von De Beaumont et al. beschriebenen Gruppenunterschiede konnten in der vorliegenden Kohorte nicht reproduziert werden. Als mögliche Ursache für die kompromittierte LTP-ähnliche Plastizität diskutierten die Autorinnen und Autoren vor allem eine Erhöhung der GABA-B-vermittelten intrakortikalen Inhibition. Damit einhergehend konnten sie in der SHT-Gruppe eine signifikant verlängerte CSP nachweisen.

Im vorliegenden Kollektiv lieferten weder die CSP-Messungen noch die MRS Hinweise auf eine erhöhte intrakortikale Inhibition, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse erklärbar sind. Während die soziodemografischen Daten und die Anzahl der leichten SHTs zwischen beiden Untersuchungen vergleichbar sind, zeigen sich Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes des letzten SHT. In der Untersuchung von De Beaumont et al. lag das letzte SHT durchschnittlich 13.74 ± 6.26 Monate zurück, wohingegen der Median der vorliegenden Gruppe 21 Monate und der maximale Abstand 132 Monate betrugen. Damit ist nicht auszuschließen, dass durch die längere Rekonvaleszenzzeit bereits eine vollständige Normalisierung eingetreten ist.

De Beaumont et al. beschreiben in ihrer Arbeit die Schwere der leichten SHTs mit Grad 1 bis Grad 3 entsprechend der Einteilung der American Academy of Neurology aus dem Jahr 1997. Gemäß dieser Definition zeichnet sich ein leichtes SHT 3. Grades durch eine Bewusstlosigkeit von bis zu mehreren Minuten aus. Bis auf einen Probanden traf dieses Kriterium nicht auf das vorliegende Studienkollektiv zu. Folglich besteht die Möglichkeit, dass die Probanden in der Studie von De Beaumont et al. insgesamt schwerere Traumata erlitten haben, zumal die Arbeitsgruppe keine Angaben zu der Verteilung nach Schweregrad machte.

Unterschiede können sich ebenfalls aus den praktizierten Sportarten ergeben. De Beaumont et al. untersuchten in beiden Gruppen ausschließlich American-Football-Spieler, sodass ein Unterschied durch kumulative *subconcussive brain injuries* entstanden sein konnte. Darüber hinaus untersuchten sie die Probanden auf den val66met Polymorphismus des Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). Dieser reguliert neuronale Plastizität, wobei der val66met Polymorphismus mit einer erniedrigten Plastizität einhergeht. Insgesamt waren 6 der 32 Probanden Träger dieses Merkmals. Die Gruppenunterschiede zeigten sich auch bei entsprechender Kontrolle des Faktors. Populationsstudien zeigen, dass die Allelfrequenz abhängig von der Population bei 0 % bis 72 % liegt (243). Da die Teilnehmenden in der vorliegenden Studie nicht auf das Allel untersucht wurden, könnte darin auch eine Ursache für die abweichenden Ergebnisse liegen.

Entgegen den Ergebnissen von De Beaumont et al. zeigte eine aktuelle Studie mit 62 Versuchspersonen von Stokes et al. ähnlich wie die vorliegende Arbeit keine Gruppenunterschiede in der neuronalen Plastizität zwischen Kontrollen und Personen im akuten und chronischen Stadium nach einem leichten SHT (244). Dabei ist jedoch hervorzuheben, dass sie zur Induktion kein PAS-Protokoll, sondern atDCS verwendeten. Die in dieser Arbeit gezeigte hohe Variabilität in der PAS_{25}-Antwort spiegelt sich auch in der bestehenden Literatur wider (178). Neuere Publikationen berichten dabei häufig niedrigere Responderraten als Ältere. Während die Ergebnisse von Stefan et al. auf eine Quote von mehr als 75 % bei gesunden PAS-naiven Personen schließen lassen (245), beziffern sie aktuellere Publikationen auf 39–53 % (178, 246). In einigen Untersuchungen führten PAS-Protokolle entgegen den Erwartungen sogar zu einer Erniedrigung der MEP-Amplitude (246-248). Als mögliche Ursache für die hohe Variabilität wird die häufig geringe Stichprobengröße gesehen. Ebenso weist die TMS als nicht invasives Verfahren eine limitierte Genauigkeit auf, die zu einer diffusen Aktivierung unterschiedlicher Zellen als auch neuronaler Netzwerke führt. Einen weiter diskutierten Faktor stellt die Tatsache dar, dass transkranielle Magnetstimuli grundsätzlich in der Lage sind, sowohl LTP- als auch LTD-ähnliche Plastizität zu induzieren. Ansonsten ist eine Vielzahl von Faktoren bekannt, die die individuelle Reaktion auf neuromodulatorische Verfahren beeinflusst. Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren zählen unter anderem Alter, Geschlecht, genetische Polymorphismen, hormonelle Faktoren sowie die zerebrale Anatomie (178, 246, 249, 250).

Die beeinflussbaren Faktoren beinhalten hingegen den Zeitpunkt der Messung, das Vorgehen bei der Stimulation, die Aufmerksamkeit, die Einnahme von Medikamenten, den Konsum von Nikotin und Koffein sowie die motorische Aktivität vor und während der Untersuchung (178, 246, 249, 250). Während der Großteil der beeinflussbaren Faktoren über die Ausschlusskriterien kontrolliert wurde, ließ es sich nicht umsetzen, die Messungen bei allen Teilnehmenden zur gleichen Tageszeit durchzuführen. Obwohl bei den Einzelpersonen die Messungen nach Möglichkeit zur gleichen Tageszeit stattfanden, bleibt sie als Variabilitätsfaktor auf Gruppenebene bestehen. Darüber hinaus kommt der Aufmerksamkeit ein hoher Stellenwert bei der Induktion neuronaler Plastizität zu. Stefan et al. zeigten, dass die PAS beeinträchtigt wurde beziehungsweise gänzlich fehlschlug, sobald die Aufmerksamkeit auf die nicht stimulierte Hand bzw. eine kognitive Aufgabe gelenkt wurde (245). Die Teilnehmenden wurden angehalten, sich auf die stimulierte Hand zu konzentrieren. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass insbesondere durch die Gesamtlänge und die teilweise monotonen Stimulationsphasen relevante Fluktuationen der Aufmerksamkeit auftraten.

Zusammenfassend bleibt die bekannte hohe Variabilität neuromodulatorischer Induktionsverfahren eine große Herausforderung für die Forschung und den klinischen Einsatz. Aufgrund dessen diskutieren Goldsworthy et. al. in ihrer Übersichtsarbeit eine alternative Herangehensweise. Sie empfehlen einer Abkehr von der dichotomen Einteilung in faszilierende und inhibierende TMS-Effekte hin zur Messung der individuellen Variabilität von Moment zu Moment (engl.: moment-to-moment neural variability). Es gibt bereits Hinweise auf entsprechende Effekte im humanen Motorcortex, sodass dieses Vorgehen zukünftig für Fragen neuromotorischer Funktionen verwendet werden könnte. (250)

4.10 Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation

In dieser Arbeit konnte trotz positiver Hinweise weder ein statistisch signifikanter Stimulationseffekt auf die motorkortikale Exzitabilität und Inhibition noch die Induktion LTP-ähnlicher Plastizität nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den frühen Arbeiten von Nitsche und Paulus, die nach atDCS eine temporäre Steigerung der motorkortikalen Exzitabilität um bis zu 150 % zeigten (140, 169).

Vorarbeiten deuten auch auf eine Modulation der kortikalen Inhibition durch atDCS hin. In einer Untersuchung von Tremblay et al. führte atDCS bei Gesunden zu einer

Verkürzung der CSP und damit einer mutmaßlichen Reduktion GABA-B-vermittelter Inhibition (174). Damit im Einklang lieferten Stagg et al. Indizien für ein neuronales Korrelat. Mit MRS zeigten sie, dass tDCS polaritätsabhängig die motorkortikale Neurotransmitterkonzentration verändert und im Fall anodaler Stimulation zu einer lokalen Reduktion der GABA-Konzentration führt. (162)

Dem gegenüber reihen sich die vorliegenden Ergebnisse in eine Vielzahl neuerer Studien ein, die ein hohes Maß an interindividueller Variabilität und eine eingeschränkte Vorhersagbarkeit berichten (171, 246, 248, 251).

In ihrer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 schlussfolgerten Horvath et al., dass die tDCS zwar modulatorische Effekte auf die MEP-Amplitude aufweist, die Stärke der berichteten Effekte jedoch seit der Jahrtausendwende sukzessive abnahm. Anhaltspunkte für die Modulation kortikaler Inhibition oder verlässliche neuropsychologische Effekte fanden die Verfassenden hingegen nicht. (171)

Aktuell scheinen insbesondere die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen applizierter Stromstärke und Stimulationsdauer weitaus komplexer zu sein als früher angenommen (252, 253).

Beispielsweise kehrten sich die polaritätsspezifischen Effekte der tDCS in einer Arbeit von Monte-Silva et al. um, sobald die Stimulationszeit von 13 auf 26 Minuten verlängert wurde (251). Amman et al. zeigten wiederum einen signifikanten Effekt der atDCS auf die motorkortikale Exzitabilität bei einer Stimulationsintensität von 2 mA jedoch nicht bei 1 mA (254). Jacobson et al. kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass die „klassischen“ polaritätsabhängigen Effekte mit Fazilitation bei anodaler und Inhibition bei kathodaler tDCS im motorischen System nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 67 % auftreten (255). Analog dazu berichten aktuelle Studien einen substanziellen Anteil von Non-Respondern, der zwischen 20 und 50 % liegt (248, 252, 256, 257). Hinzu kommt eine wachsende Zahl von Arbeiten, die keine Effekte der atDCS bei Gesunden zeigt (251, 252, 258).

Beim Vergleich verschiedener Stimulationsintensitäten (1 mA, 2 mA) und -dauern (10 Minuten, 20 Minuten) konnten Tremblay et al. bei keiner der Kombinationen einen signifikanten Gruppeneffekt auf die motorkortikale Exzitabilität nachweisen (252). Zuvor kamen Chew et al. bei 10-minütiger Stimulation mit unterschiedlichen Stromstärken zwischen 0,2 mA und 2 mA zu den gleichen Ergebnissen (251).

Auch kürzlich veröffentlichte Studien konnten diese Ergebnisse reproduzieren. So fanden Jonker et al. bei 62 Gesunden nach 20-minütiger atDCS mit 2 mA keine Hinweise auf einen verlässlichen Stimulationseffekt (258). Ebenfalls führte eine individuelle Anpassung

der Stimulationsintensität anhand der basalen motorkortikalen Exzitabilität in den Arbeiten von Sallard et al. (253) und Pillen et al. (259) zu keinem signifikanten Effekt (253).

Bereits 2005 postulierten Nitsche et al., dass die akuten Effekte der tDCS auf unterschwelligen Veränderungen des Ruhemembranpotenzials beruhen und keinen Einfluss auf die RMT haben. Im Gegensatz dazu entsteht die Nachwirkung aufgrund veränderter synaptischer Aktivität durch Bahnung und Modulation der intrakortikalen Inhibition. (260)

Das Ausbleiben von Effekten der atDCS auf TMS-Parameter der kortikalen Inhibition widerspricht einerseits den Ergebnissen von Tremblay et al. (174), ist jedoch konsistent mit den Erkenntnissen von Horvath et al. (171). Im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen zeigten Wilke et al. magnetspektroskopisch keinen Stimulationseffekt auf die motorkortikale GABA-Konzentration (261).

Es wird angenommen, dass die teilweise gegensätzlichen Ergebnisse auf unterschiedliche Stimulationsbedingungen, interindividuelle Variabilität bzw. ihre Interaktion zurückzuführen sind (262).

Es ist bekannt, dass makro- und mikroanatomische Eigenschaften die elektrische Leitfähigkeit beeinflussen. Dazu zählen die Dicke von Schädeldecke und subkutanem Gewebe, die Liquormenge und lokale Unterschiede in der Leitfähigkeit. (262)

Vöröslakos et al. zeigten, dass der applizierte Strom zu 75 % durch den Schädelknochen und das Weichteilgewebe abgeschwächt wird (263). Daher ist anzunehmen, dass durch Variationen des Schädel-Cortex-Abstandes unterschiedlich starke Stimulationseffekte an den Neuronen entstehen, da aktuell in den meisten Stimulationsprotokollen einheitliche Stromstärken verwendet werden. Das kortikale Gyrus- und Sulcusmuster zeigt ebenfalls eine hohe interindividuelle Variabilität und beeinflusst in Abhängigkeit von der Orientierung der Neurone die polaritätsabhängigen Effekte (264). Als Einflussfaktor wird auch eine individuelle Organisation hemmender und erregender Neuronenkreise thematisiert (262). Aufgrund der Vielzahl anatomischer Variablen und der Verwendung standardisierter Stimulationsprotokolle ist zumindest bei einem Teil der Versuchspersonen ein Dosisversagen möglich (246).

Nicht auszuschließen ist ebenso ein Einfluss der Ausgangsfunktion bzw. ein potenzieller Ceiling-Effekt. Entsprechende Ergebnisse wurden in motorischen und kognitiven Untersuchungen beobachtet (262). Furuya et al. zeigten, dass bilaterale tDCS bei untrainierten Personen zu einer Verbesserung der Feinmotorik führte, wohingegen sich die Leistung bei professionellen Klavierspielenden verschlechterte (265). Ähnliche Effekte könnten auch bei den untersuchten Versuchspersonen aufgetreten sein, da sie durch die regelmäßige sportliche Aktivität mutmaßlich über ein überdurchschnittliches motorisches Trainingsniveau verfügten.

Zuletzt könnten auch Erregung, Aufmerksamkeit bzw. die Erwartung der Stimulation Einfluss auf die tDCS-Effekte nehmen. Insbesondere die Wahrnehmung der Stimulation an der Kopfhaut wird vielfach als Störgröße angegeben (266). Durch die kurzzeitige Stimulation zu Beginn der Scheinstimulation sollte in der vorliegenden Untersuchung eine weitgehende Verblindung der Teilnehmenden gewährleistet sein. Entsprechend war der Großteil der Personen nicht in der Lage, die atDCS von der Scheinstimulation zu unterscheiden. Ein Effekt durch erhöhte Erwartungshaltung und Aufmerksamkeit beim ersten Stimulationsdurchgang ist jedoch weder auszuschließen noch hinreichend zu kontrollieren.

Die genauen Wirkmechanismen der tDCS auf die Aktivität neuronaler Netzwerke sind bislang weitgehend ungeklärt. Insbesondere bleibt offen, ob tDCS die neuronale Aktivität direkt und linear moduliert oder ihre Wirkung über indirekte Effekte vermittelt wird. Aufgrund der hohen Heterogenität in der Literatur sind auf Gruppenebene Effekte auf die motorkortikale Exzitabilität und Inhibition nicht sicher ableitbar.

4.11 Limitationen

Die vorliegende Studie unterliegt einer Reihe von Limitationen. Zunächst wurde eine relativ kleine Studienpopulation untersucht. Obwohl die Stichprobe mit Blick auf Vergleichsarbeiten als umfangreich zu werten ist und die Teilnehmenden beider Versuchsgruppen sorgfältig zugeordnet und hinsichtlich möglicher Störfaktoren ausgewählt wurden, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse bei insgesamt hoher inter- und intraindividueller Variabilität eingeschränkt. Da alle Angaben zur Verletzungsgeschichte auf Selbstauskünften basierten, bleibt bezüglich der Anzahl und Schwere der SHTs ein Unsicherheitsfaktor. Zudem wurden die Messungen ausschließlich an zwei Zeitpunkten im chronischen Stadium durchgeführt.

Aufgrund fehlender Referenzmessungen im akuten Stadium bzw. der prämorbiden Phase können keine Aussagen über eine initiale Funktionsbeeinträchtigung getroffen werden. Es ist ebenfalls nicht auszuschließen, dass bei sehr variablen Traumamechanismen bereits im akuten Stadium bzw. davor eine große Heterogenität hinsichtlich der gemessenen Parameter bestand.

5 Schlussfolgerungen

5.1 Fazit

Wiederholte leichte SHTs im Sport sind aufgrund ihrer hohen Anzahl und des meist jungen Alters der betroffenen Personen von hoher wissenschaftlicher und sozioökonomischer Relevanz. Während sie einerseits mit mikrostrukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht werden, besteht aufgrund inkonsistenter Untersuchungsergebnisse aktuell kein Konsens über ihre Langzeitfolgen. Erschwerend kommt hinzu, dass es sich bei leichten SHTs um heterogene Verletzungen handelt, für die es über die akute Diagnostik hinaus keine verlässlichen und objektivierbaren Messparameter gibt. Ebenso kann sich die Rekonvaleszenz individuell gestalten, wodurch die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Verletzungen insbesondere im chronischen Stadium erschwert wird.

Obwohl nicht invasive Stimulationsverfahren in der In-vivo-Diagnostik und Behandlung neurologischer und psychischer Erkrankungen etabliert sind, bleibt ihr Nutzen bei leichten SHTs im chronischen Stadium unklar. So liefert die TMS beschränkt Hinweise auf anhaltende neurophysiologische Veränderungen mit nicht eindeutiger klinischer Relevanz. Gleiches gilt für die atDCS. Während ihre neuromodulatorische Wirkung bei verschiedenen Personengruppen und Erkrankungen gezeigt werden konnte, scheint ihr Effekt bei Personen im chronischen Stadium nach wiederholten leichten SHTs limitiert zu sein.

In der vorliegenden Arbeit konnten die Nullhypothesen hinsichtlich der Effekte der tDCS nicht verworfen werden. Diese Ergebnisse stehen zwar im Widerspruch zu älteren Publikationen, sind jedoch im Einklang mit einer Vielzahl aktueller Arbeiten.

Neben der ausgeprägten Heterogenität des Krankheitsbildes und seiner Verläufe unterliegen nicht invasive Stimulationsverfahren zahlreichen individuellen und untersuchungsabhängigen Einflussfaktoren. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität wider, die bereits vielfach thematisiert wurde und eine Herausforderung für bisherige und zukünftige Untersuchungen leichter SHTs darstellt.

5.2 Ausblick

Das Wissen über langfristige pathologische Prozesse im menschlichen Gehirn nach wiederholten leichten SHTs und die Wirkungsweise nicht invasiver Verfahren zur Hirnstimulation bleibt weiterhin unvollständig. Die Heterogenität der Verletzungen sowie die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität und Inkonsistenz der Stimulationseffekte stellen die wichtigsten Herausforderungen dar und bedürfen weiterer Forschung.

Hinsichtlich besserer Vergleich- und Reproduzierbarkeit sowie Transparenz von Untersuchungsergebnissen ist eine weitere Standardisierung erforderlich. Diese betrifft einerseits die Definition des leichten SHT als auch die Verwendung nicht invasiver Stimulationsverfahren. Weitere Forschung sollte sich mit der hohen intra- und interindividuellen Variabilität auseinandersetzen und kontrollierbare Störgrößen identifizieren. Die Heterogenität der Verletzungen und Verläufe kann mit Hilfe von größeren Studienpopulationen und longitudinalen Studiendesigns mit prämorbiden Messungen adressiert werden.

In absehbarer Zukunft ist ebenfalls wahrscheinlich, dass Biomarker für die Schwere und Verläufe von leichten SHTs verfügbar werden und zu einer vermehrten Objektivierbarkeit führen. Ebenso können multimodale Studiendesigns durch Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden wertvolle Erkenntnisse liefern. Methodologisch sollte der Schwerpunkt auf der Vereinheitlichung sowie Erweiterung der nicht invasiven Stimulationsmethoden um Navigationssysteme und fortgeschrittene Bildgebung liegen.

Literaturverzeichnis

1 Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrime MG, Rubiano AM, Rosenfeld JV, Park KB. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. Journal of Neurosurgery JNS. 2019;130(4):1080.

2 Pfister T, Pfister K, Hagel B, Ghali WA, Ronksley PE. The incidence of concussion in youth sports: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Sports Medicine. 2016;50(5):292-7.

3 Prien A, Grafe A, Rössler R, Junge A, Verhagen E. Epidemiology of Head Injuries Focusing on Concussions in Team Contact Sports: A Systematic Review. Sports Med. 2018;48(4):953-69.

4 Daneshvar DH, Nowinski CJ, McKee AC, Cantu RC. The epidemiology of sport-related concussion. Clin Sports Med. 2011;30(1):1-vii.

5 Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2018 [updated 05.09.2020. Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/.

6 Kelly JP, Nichols JS, Filley CM, Lillehei KO, Rubinstein D, Kleinschmidt-DeMasters BK. Concussion in Sports: Guidelines for the Prevention of Catastrophic Outcome. JAMA. 1991;266(20):2867-9.

7 De Beaumont L, Henry LC, Gosselin N. Long-term functional alterations in sports concussion. Neurosurg Focus. 2012;33(6):E8: 1-7.

8 Mannix R, Meehan WP, 3rd, Pascual-Leone A. Sports-related concussions - media, science and policy. Nat Rev Neurol. 2016;12(8):486-90.

9 Cantarero G, Choynowski J, St Pierre M, Anaya M, Statton M, Stokes W, Capaldi V, Chib V, Celnik P. Repeated Concussions Impair Behavioral and Neurophysiological Changes in the Motor Learning System. Neurorehabil Neural Repair. 2020;34(9):804-13.

10 Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, Chau A, Portelli JN, Grafman J. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. Lancet Neurol. 2012;11(12):1103-12.

11 De Beaumont L, Théoret H, Mongeon D, Messier J, Leclerc S, Tremblay S, Ellemberg D, Lassonde M. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. Brain. 2009;132(Pt 3):695-708.

12 Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, McCrea M, Cantu RC, Randolph C, Jordan BD. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. Neurosurgery. 2005;57(4):719-26; discussion -26.

13 Theriault M, De Beaumont L, Tremblay S, Lassonde M, Jolicoeur P. Cumulative effects of concussions in athletes revealed by electrophysiological abnormalities on visual working memory. J Clin Exp Neuropsychol. 2011;33(1):30-41.

14 Scott E, Kidgell DJ, Frazer AK, Pearce AJ. The Neurophysiological Responses of Concussive Impacts: A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation Studies. Front Hum Neurosci. 2020;14:306-.

15 Strain JF, Womack KB, Didehbani N, Spence JS, Conover H, Hart J, Jr., Kraut MA, Cullum CM. Imaging Correlates of Memory and Concussion History in Retired National Football League Athletes. JAMA Neurol. 2015;72(7):773-80.

16 Chun IY, Mao X, Breedlove EL, Leverenz LJ, Nauman EA, Talavage TM. DTI Detection of Longitudinal WM Abnormalities Due to Accumulated Head Impacts. Dev Neuropsychol. 2015;40(2):92-7.

17 Wu Y-C, Harezlak J, Elsaid NMH, Lin Z, Wen Q, Mustafi SM, Riggen LD, Koch KM, Nencka AS, Meier TB, Mayer AR, Wang Y, Giza CC, DiFiori JP, Guskiewicz KM, Mihalik JP, LaConte SM, Duma SM, Broglio SP, Saykin AJ, McCrea MA, McAllister TW. Longitudinal white-matter abnormalities in sports-related concussion: A diffusion MRI study. Neurology. 2020;95(7):e781-e92.

18 Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, McCrea M, Harding HP, Jr., Matthews A, Mihalik JR, Cantu RC. Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(6):903-9.

19 Vos BC, Nieuwenhuijsen K, Sluiter JK. Consequences of Traumatic Brain Injury in Professional American Football Players: A Systematic Review of the Literature. Clin J Sport Med. 2018;28(2):91-9.

20 Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, Pieper CF, Bullock T, Boeve BF, Miller BL, Guskiewicz KM, Berger MS, Kramer JH, Welsh-Bohmer KA. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. J Neurosurg. 2016;124(2):511-26.

21 Guskiewicz KM, McCrea M, Marshall SW, Cantu RC, Randolph C, Barr W, Onate JA, Kelly JP. Cumulative Effects Associated With Recurrent Concussion in Collegiate Football PlayersThe NCAA Concussion Study. JAMA. 2003;290(19):2549-55.

22 Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, Abdolmohammadi B, Alvarez VE, Huber BR, Alosco ML, Solomon TM, Nowinski CJ, McHale L, Cormier KA, Kubilus CA, Martin BM, Murphy L, Baugh CM, Montenigro PH, Chaisson CE, Tripodis Y, Kowall NW, Weuve J, McClean MD, Cantu RC, Goldstein LE, Katz DI, Stern RA, Stein TD, McKee AC. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. Jama. 2017;318(4):360-70.

23 Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. Am J Epidemiol. 2007;166(7):810-6.

24 Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2013;28(9):1222-9.

25 Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, Phillips C, Gau BA, Welsh-Bohmer KA, Burke JR, Guralnik JM, Breitner JC. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. Neurology. 2000;55(8):1158-66.

26 Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? Arch Neurol. 2012;69(10):1245-51.

27 Yengo-Kahn AM, Kelly PD, Liles DC, McKeithan LJ, Grisham CJ, Khan MS, Lee T, Kuhn AW, Bonfield CM, Zuckerman SL. The cost of a single concussion in American high school football: a retrospective cohort study. Concussion. 2020;5(4):CNC81-CNC.

28 Neurochirurgie DGf. AWMF-LEITLINIE: SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA IM ERWACHSENENALTER (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 008/001). 2015. p. 110.

29 Eurostat. Statistics on sport participation: Eurostat; 2020 [updated November 2020. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Statistics_on_sport_participation.

30 SPORTS AND HEALTH IN AMERICA. Robert Wood Johnson Foundation Harvard T.H. Chan School of Public Health; 2015.

31 Gänsslen A, Schmehl I. Leichtes Schädel-Hirn-Trauma im Sport Handlungsempfehlung. Köln Sportverlag Strauß 2015. 7 p.

32 Baldwin GT, Breiding MJ, Dawn Comstock R. Epidemiology of sports concussion in the United States. Handb Clin Neurol. 2018;158:63-74.

33 Coronado VG, Haileyesus T, Cheng TA, Bell JM, Haarbauer-Krupa J, Lionbarger MR, Flores-Herrera J, McGuire LC, Gilchrist J. Trends in Sports- and Recreation-Related Traumatic Brain Injuries Treated in US Emergency Departments: The National Electronic Injury Surveillance System-All Injury Program (NEISS-AIP) 2001-2012. J Head Trauma Rehabil. 2015;30(3):185-97.

34 Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. J Head Trauma Rehabil. 2006;21(5):375-8.

35 McCrea M, Hammeke T, Olsen G, Leo P, Guskiewicz K. Unreported concussion in high school football players: implications for prevention. Clin J Sport Med. 2004;14(1):13-7.

36 Kerr ZY, Register-Mihalik JK, Kay MC, DeFreese JD, Marshall SW, Guskiewicz KM. Concussion Nondisclosure During Professional Career Among a Cohort of Former National Football League Athletes. Am J Sports Med. 2018;46(1):22-9.

37 Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, Guskiewicz KM, Halstead M, Herring SA, Kutcher JS, Pana A, Putukian M, Roberts WO. American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport. British Journal of Sports Medicine. 2013;47(1):15-26.

38 Clay MB, Glover KL, Lowe DT. Epidemiology of concussion in sport: a literature review. J Chiropr Med. 2013;12(4):230-51.

39 Choe MC. The Pathophysiology of Concussion. Current Pain and Headache Reports. 2016;20(6):42.

40 Harmon KG, Clugston JR, Dec K, Hainline B, Herring SA, Kane S, Kontos AP, Leddy JJ, McCrea MA, Poddar SK, Putukian M, Wilson JC, Roberts WO. American Medical Society for Sports Medicine Position Statement on Concussion in Sport. Clinical Journal of Sport Medicine. 2019;29(2):87-100.

41 Theadom A, Mahon S, Hume P, Starkey N, Barker-Collo S, Jones K, Majdan M, Feigin VL. Incidence of Sports-Related Traumatic Brain Injury of All Severities: A Systematic Review. Neuroepidemiology. 2020;54(2):192-9.

42 Pietrosimone B, Golightly YM, Mihalik JP, Guskiewicz KM. Concussion Frequency Associates with Musculoskeletal Injury in Retired NFL Players. Med Sci Sports Exerc. 2015;47(11):2366-72.

43 Marar M, McIlvain NM, Fields SK, Comstock RD. Epidemiology of concussions among United States high school athletes in 20 sports. Am J Sports Med. 2012;40(4):747-55.

44 Veliz P, Eckner JT, Zdroik J, Schulenberg JE. Lifetime Prevalence of Self-Reported Concussion Among Adolescents Involved in Competitive Sports: A National U.S. Study. J Adolesc Health. 2019;64(2):272-5.

45 Koerte IK, Schultz V, Sydnor VJ, Howell DR, Guenette JP, Dennis E, Kochsiek J, Kaufmann D, Sollmann N, Mondello S, Shenton ME, Lin AP. Sex-Related Differences in the Effects of Sports-Related Concussion: A Review. J Neuroimaging. 2020;30(4):387-409.

46 McCrory P, Meeuwisse W, Dvorak J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, Cantu RC, Cassidy D, Echemendia RJ, Castellani RJ, Davis GA, Ellenbogen R, Emery C, Engebretsen L, Feddermann-Demont N, Giza CC, Guskiewicz KM, Herring S, Iverson GL, Johnston KM, Kissick J, Kutcher J, Leddy JJ, Maddocks D, Makdissi M, Manley GT, McCrea M, Meehan WP, Nagahiro S, Patricios J, Putukian M, Schneider KJ, Sills A, Tator CH, Turner M, Vos PE. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. British Journal of Sports Medicine. 2017;51(11):838-47.

47 Cochrane GD, Owen M, Ackerson JD, Hale MH, Gould S. Exploration of US men's professional sport organization concussion policies. Phys Sportsmed. 2017;45(2):178-83.

48 Zhang AL, Sing DC, Rugg CM, Feeley BT, Senter C. The Rise of Concussions in the Adolescent Population. Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 2016;4(8):2325967116662458.

49 Hsu WK. Ongoing study shows continued increase in concussions among high school athletes www.aaos.org: American Academy of Orthopaedic Surgeons 2020 [

50 Lefevre-Dognin C, Cogné M, Perdrieau V, Granger A, Heslot C, Azouvi P. Definition and epidemiology of mild traumatic brain injury. Neurochirurgie. 2021;67(3):218-21.

51 Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, Borg J. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. J Rehabil Med. 2005;37(3):137-41.

52 WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics https://icd.who.int/2020 [updated 09/2020.

53 Masuhr KF. Neurologie : 147 Tabellen / Karl F. Masuhr ; Florian Masuhr ; Marianne Neumann. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Masuhr F, Neumann M, editors. Stuttgart: Stuttgart : Thieme; 2013. 607 S. : ; zahlr. Ill., graph. Darst. p.

54 Rosario-Concepcion RA, Romeu-Mejia RA, Pagan-Rosado RD, Maynard JR. Concussion Grading and Prognostic Factors. In: Patel DS, editor. Concussion Management for Primary Care : Evidence Based Answers to Cases and Questions. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 20-8.

55 Echemendia RJ, Meeuwisse W, McCrory P, Davis GA, Putukian M, Leddy J, Makdissi M, Sullivan SJ, Broglio SP, Raftery M, Schneider K, Kissick J, McCrea M, Dvořák J, Sills AK, Aubry M, Engebretsen L, Loosemore M, Fuller G, Kutcher J, Ellenbogen R, Guskiewicz K, Patricios J, Herring S. The Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (SCAT5): Background and rationale. Br J Sports Med. 2017;51(11):848-50.

56 The New Generation Of Sport Concussion Tools [Available from: https://www.concussioninsportgroup.com/scat-tools/.

57 Smits M, Hunink MGM, Nederkoorn PJ, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, Hofman PAM, Twijnstra A, de Haan GG, Tanghe HLJ, Dippel DWJ. A history of loss of consciousness or post-traumatic amnesia in minor head injury: "conditio sine qua non" or one of the risk factors? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(12):1359-64.

58 Halstead ME, Walter KD. American Academy of Pediatrics. Clinical report--sport-related concussion in children and adolescents. Pediatrics. 2010;126(3):597-615.

59 McCrea M, Guskiewicz KM, Marshall SW, Barr W, Randolph C, Cantu RC, Onate JA, Yang J, Kelly JP. Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. Jama. 2003;290(19):2556-63.

60 O'Connor KL, Baker MM, Dalton SL, Dompier TP, Broglio SP, Kerr ZY. Epidemiology of Sport-Related Concussions in High School Athletes: National Athletic Treatment, Injury and Outcomes Network (NATION), 2011-2012 Through 2013-2014. J Athl Train. 2017;52(3):175-85.

61 Meehan WP, 3rd, d'Hemecourt P, Comstock RD. High school concussions in the 2008-2009 academic year: mechanism, symptoms, and management. Am J Sports Med. 2010;38(12):2405-9.

62 Neurocognitive and Psychiatric Symptoms following Mild Traumatic Brain Injury. In: Cole WR, Bailie JM, editors. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group
© 2016 by Taylor & Francis Group, LLC.; 2016.

63 Iverson GL, Lange RT. Mild Traumatic Brain Injury. In: Schoenberg MR, Scott JG, editors. The Little Black Book of Neuropsychology. 1 ed: Springer; 2011. p. 697-720.

64 Kamins J, Bigler E, Covassin T, Henry L, Kemp S, Leddy JJ, Mayer A, McCrea M, Prins M, Schneider KJ, Valovich McLeod TC, Zemek R, Giza CC. What is the physiological time to recovery after concussion? A systematic review. Br J Sports Med. 2017;51(12):935-40.

65 Iverson GL, Gardner AJ, Terry DP, Ponsford JL, Sills AK, Broshek DK, Solomon GS. Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. Br J Sports Med. 2017;51(12):941-8.

66 Zuckerman SL, Lee YM, Odom MJ, Solomon GS, Forbes JA, Sills AK. Recovery from sports-related concussion: Days to return to neurocognitive baseline in adolescents versus young adults. Surg Neurol Int. 2012;3:130.

67 Baker JG, Leddy JJ, Darling SR, Shucard J, Makdissi M, Willer BS. Gender Differences in Recovery From Sports-Related Concussion in Adolescents. Clin Pediatr (Phila). 2016;55(8):771-5.

68 Spittler J, Kolar L. Post-concussion Syndrome. In: Patel DS, editor. Concussion Management for Primary Care: Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 159.

69 Polinder S, Cnossen MC, Real RGL, Covic A, Gorbunova A, Voormolen DC, Master CL, Haagsma JA, Diaz-Arrastia R, von Steinbuechel N. A Multidimensional Approach to Post-concussion Symptoms in Mild Traumatic Brain Injury. Frontiers in Neurology. 2018;9(1113).

70 Iverson GL, Lange RT. Post-Concussion Syndrome In: Schoenberg MR, Scott JG, editors. The Little Black Book of Neuropsychology. 1: Springer; 2011. p. 745-63.

71 Dwyer B, Katz DI. Postconcussion syndrome. In: Hainline B, Stem RA, editors. Handbook of Clinical Neurology. 158: Elsevier B.V. ; 2018. p. 163-78.

72 Romeu-Mejia R, Giza CC, Goldman JT. Concussion Pathophysiology and Injury Biomechanics. Curr Rev Musculoskelet Med. 2019;12(2):105-16.

73 Verboon LN, Patel HC, Greenhalgh AD. The Immune System's Role in the Consequences of Mild Traumatic Brain Injury (Concussion). Front Immunol. 2021;12:620698-.

74 Karceski S. The link between concussion and inflammation. Neurology. 2019;93(5):e526-e9.

75 Rathbone AT, Tharmaradinam S, Jiang S, Rathbone MP, Kumbhare DA. A review of the neuro- and systemic inflammatory responses in post concussion symptoms: Introduction of the "post-inflammatory brain syndrome" PIBS. Brain Behav Immun. 2015;46:1-16.

76 Abrahams S, Fie SM, Patricios J, Posthumus M, September AV. Risk factors for sports concussion: an evidence-based systematic review. British Journal of Sports Medicine. 2014;48(2):91-7.

77 Swaine BR, Tremblay C, Platt RW, Grimard G, Zhang X, Pless IB. Previous head injury is a risk factor for subsequent head injury in children: a longitudinal cohort study. Pediatrics. 2007;119(4):749-58.

78 Zemper ED. Two-year prospective study of relative risk of a second cerebral concussion. Am J Phys Med Rehabil. 2003;82(9):653-9.

79 Ledreux A, Pryhoda MK, Gorgens K, Shelburne K, Gilmore A, Linseman DA, Fleming H, Koza LA, Campbell J, Wolff A, Kelly JP, Margittai M, Davidson BS, Granholm A-C. Assessment of Long-Term Effects of Sports-Related Concussions: Biological Mechanisms and Exosomal Biomarkers. Frontiers in neuroscience. 2020;14:761-.

80 Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, Guskiewicz KM, Bailes J, Cantu RC, Castellani RJ, Turner M, Jordan BD, Randolph C, Dvořák J, Hayden KA, Tator CH, McCrory P, Iverson GL. A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. Br J Sports Med. 2017;51(12):969-77.

81 Cunningham J, Broglio SP, O'Grady M, Wilson F. History of Sport-Related Concussion and Long-Term Clinical Cognitive Health Outcomes in Retired Athletes: A Systematic Review. J Athl Train. 2020;55(2):132-58.

82 Ford JH, Giovanello KS, Guskiewicz KM. Episodic memory in former professional football players with a history of concussion: an event-related functional neuroimaging study. J Neurotrauma. 2013;30(20):1683-701.

83 Vynorius KC, Paquin AM, Seichepine DR. Lifetime Multiple Mild Traumatic Brain Injuries Are Associated with Cognitive and Mood Symptoms in Young Healthy College Students. Frontiers in Neurology. 2016;7.

84 Kerr ZY, Marshall SW, Harding HP, Jr., Guskiewicz KM. Nine-year risk of depression diagnosis increases with increasing self-reported concussions in retired professional football players. Am J Sports Med. 2012;40(10):2206-12.

85 Didehbani N, Munro Cullum C, Mansinghani S, Conover H, Hart J, Jr. Depressive symptoms and concussions in aging retired NFL players. Arch Clin Neuropsychol. 2013;28(5):418-24.

86 Iverson GL. Retired National Football League Players are Not at Greater Risk for Suicide. Arch Clin Neuropsychol. 2020;35(3):332-41.

87 Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. Neurology. 2012;79(19):1970-4.

88 Mackay DF, Russell ER, Stewart K, MacLean JA, Pell JP, Stewart W. Neurodegenerative Disease Mortality among Former Professional Soccer Players. N Engl J Med. 2019;381(19):1801-8.

89 Nguyen VT, Zafonte RD, Chen JT, Kponee-Shovein KZ, Paganoni S, Pascual-Leone A, Speizer FE, Baggish AL, Taylor HA, Jr., Nadler LM, Courtney TK, Connor A, Weisskopf MG. Mortality Among Professional American-Style Football Players and Professional American Baseball Players. JAMA Netw Open. 2019;2(5):e194223-e.

90 Daneshvar DH, Mez J, Alosco ML, Baucom ZH, Mahar I, Baugh CM, Valle JP, Weuve J, Paganoni S, Cantu RC, Zafonte RD, Stern RA, Stein TD, Tripodis Y, Nowinski CJ, McKee AC. Incidence of and Mortality From Amyotrophic Lateral Sclerosis in National Football League Athletes. JAMA Netw Open. 2021;4(12):e2138801-e.

91 Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. Mol Cell Neurosci. 2015;66(Pt B):75-80.

92 Gardner RC, Byers AL, Barnes DE, Li Y, Boscardin J, Yaffe K. Mild TBI and risk of Parkinson disease: A Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Study. Neurology. 2018;90(20):e1771-e9.

93 MARTLAND HS. PUNCH DRUNK. Journal of the American Medical Association. 1928;91(15):1103-7.

94 McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, Alvarez VE. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. Brain Pathol. 2015;25(3):350-64.

95 McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, Litvan I, Perl DP, Stein TD, Vonsattel JP, Stewart W, Tripodis Y, Crary JF, Bieniek KF, Dams-O'Connor K, Alvarez VE, Gordon WA. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. Acta Neuropathol. 2016;131(1):75-86.

96 Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. Neurosurgery. 2005;57(1):128-34; discussion -34.

97 McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol. 2009;68(7):709-35.

98 McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain. 2013;136(Pt 1):43-64.

99 Stein TD, Montenigro PH, Alvarez VE, Xia W, Crary JF, Tripodis Y, Daneshvar DH, Mez J, Solomon T, Meng G, Kubilus CA, Cormier KA, Meng S, Babcock K, Kiernan P, Murphy L, Nowinski CJ, Martin B, Dixon D, Stern RA, Cantu RC, Kowall NW, McKee AC. Beta-amyloid deposition in chronic traumatic encephalopathy. Acta Neuropathol. 2015;130(1):21-34.

100 Mez J, Daneshvar DH, Abdolmohammadi B, Chua AS, Alosco ML, Kiernan PT, Evers L, Marshall L, Martin BM, Palmisano JN, Nowinski CJ, Mahar I, Cherry JD, Alvarez VE, Dwyer B, Huber BR, Stein TD, Goldstein LE, Katz DI, Cantu RC, Au R, Kowall NW, Stern RA, McClean MD, Weuve J, Tripodis Y, McKee AC. Duration of American Football Play and Chronic Traumatic Encephalopathy. Ann Neurol. 2020;87(1):116-31.

101 McKee AC, Mez J, Abdolmohammadi B, Butler M, Huber BR, Uretsky M, Babcock K, Cherry JD, Alvarez VE, Martin B, Tripodis Y, Palmisano JN, Cormier KA, Kubilus CA, Nicks R, Kirsch D, Mahar I, McHale L, Nowinski C, Cantu RC, Stern RA, Daneshvar D, Goldstein LE, Katz DI, Kowall NW, Dwyer B, Stein TD, Alosco ML. Neuropathologic and Clinical Findings in Young Contact Sport Athletes Exposed to Repetitive Head Impacts. JAMA Neurology. 2023.

102 Tagge CA, Fisher AM, Minaeva OV, Gaudreau-Balderrama A, Moncaster JA, Zhang X-L, Wojnarowicz MW, Casey N, Lu H, Kokiko-Cochran ON, Saman S, Ericsson M, Onos KD, Veksler R, Senatorov VV, Jr., Kondo A, Zhou XZ, Miry O, Vose LR, Gopaul KR, Upreti C, Nowinski CJ, Cantu RC, Alvarez VE, Hildebrandt AM, Franz ES, Konrad J, Hamilton JA, Hua N, Tripodis Y, Anderson AT, Howell GR, Kaufer D, Hall GF, Lu KP, Ransohoff RM, Cleveland RO, Kowall NW, Stein TD, Lamb BT, Huber BR, Moss WC, Friedman A, Stanton PK, McKee AC, Goldstein LE. Concussion, microvascular injury, and early tauopathy in young athletes after impact head injury and an impact concussion mouse model. Brain : a journal of neurology. 2018;141(2):422-58.

103 Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion. Neurosurgery. 2014;75 Suppl 4(0 4):S24-33.

104 Harriott AM, Takizawa T, Chung DY, Chen S-P. Spreading depression as a preclinical model of migraine. The Journal of Headache and Pain. 2019;20(1):45.

105 Bouley J, Chung DY, Ayata C, Brown RH, Jr., Henninger N. Cortical Spreading Depression Denotes Concussion Injury. J Neurotrauma. 2019;36(7):1008-17.

106 Pacheco JM, Hines-Lanham A, Stratton C, Mehos CJ, McCurdy KE, Pinkowski NJ, Zhang H, Shuttleworth CW, Morton RA. Spreading Depolarizations Occur in Mild Traumatic Brain Injuries and Are Associated with Postinjury Behavior. eNeuro. 2019;6(6).

107 Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. Surg Neurol Int. 2011;2:107.

108 Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? Front Neurosci. 2015;9:469.

109 Yi J-H, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. Neurochem Int. 2006;48(5):394-403.

110 Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2015;15(5):27.

111 De Beaumont L, Tremblay S, Poirier J, Lassonde M, Théoret H. Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. Cereb Cortex. 2012;22(1):112-21.

112 Tremblay S, Beaulé V, Proulx S, Tremblay S, Marjańska M, Doyon J, Lassonde M, Théoret H. Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. Clin Neurophysiol. 2014;125(7):1371-9.

113 De Beaumont L, Mongeon D, Tremblay S, Messier J, Prince F, Leclerc S, Lassonde M, Théoret H. Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. J Athl Train. 2011;46(3):234-40.

114 Tremblay S, de Beaumont L, Lassonde M, Théoret H. Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes. J Neurotrauma. 2011;28(4):493-502.

115 Hosie KA, King AE, Blizzard CA, Vickers JC, Dickson TC. Chronic excitotoxin-induced axon degeneration in a compartmented neuronal culture model. ASN Neuro. 2012;4(1).

116 Purkayastha S, Sorond FA, Lyng S, Frantz J, Murphy MN, Hynan LS, Sabo T, Bell KR. Impaired Cerebral Vasoreactivity Despite Symptom Resolution in Sports-Related Concussion. J Neurotrauma. 2019;36(16):2385-90.

117 Clark AL, Weigand AJ, Bangen KJ, Merritt VC, Bondi MW, Delano-Wood L. Repetitive mTBI is associated with age-related reductions in cerebral blood flow but not cortical thickness. J Cereb Blood Flow Metab. 2021;41(2):431-44.

118 Edwards G, 3rd, Moreno-Gonzalez I, Soto C. Amyloid-beta and tau pathology following repetitive mild traumatic brain injury. Biochem Biophys Res Commun. 2017;483(4):1137-42.

119 Yang ST, Hsiao IT, Hsieh CJ, Chiang YH, Yen TC, Chiu WT, Lin KJ, Hu CJ. Accumulation of amyloid in cognitive impairment after mild traumatic brain injury. J Neurol Sci. 2015;349(1-2):99-104.

120 Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ, Fossati S. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. EBioMedicine. 2018;28:21-30.

121 Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Traumatic brain injury and amyloid-β pathology: a link to Alzheimer's disease? Nat Rev Neurosci. 2010;11(5):361-70.

122 Katsumoto A, Takeuchi H, Tanaka F. Tau Pathology in Chronic Traumatic Encephalopathy and Alzheimer's Disease: Similarities and Differences. Front Neurol. 2019;10:980.

123 Montagne A, Nation DA, Pa J, Sweeney MD, Toga AW, Zlokovic BV. Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2016;131(5):687-707.

124 Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. Neuropsychopharmacology. 2008;33(1):18-41.

125 Hebb DO. The organization of behavior: A neuropsychological theory. . New York: John Wiley and Sons, Inc.; 1949. 335 p.

126 Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(6).

127 Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain: Mechanisms from Animal and Experimental Models. Neuroscientist. 2017;23(1):82-94.

128 Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. Science. 2000;290(5491):533-6.

129 Cash RF, Murakami T, Chen R, Thickbroom GW, Ziemann U. Augmenting Plasticity Induction in Human Motor Cortex by Disinhibition Stimulation. Cereb Cortex. 2016;26(1):58-69.

130 McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABAB receptor agonist baclofen. Exp Brain Res. 2007;180(1):181-6.

131 Trepel C, Racine RJ. GABAergic modulation of neocortical long-term potentiation in the freely moving rat. Synapse. 2000;35(2):120-8.

132 Chebib M, Johnston GA. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26(11):937-40.

133 Terunuma M. Diversity of structure and function of GABA(B) receptors: a complexity of GABA(B)-mediated signaling. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2018;94(10):390-411.

134 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985;1(8437):1106-7.

135 Weyh T, Siebner HR. Hirnstimulation — Technische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U, editors. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 17-26.

136 Mense S. Duale Reihe Anatomie. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G, editors. 4., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 1182-4.

137 Das TMS-Buch. Heidelberg: Springer Berlin; 2007. 652 p.

138 Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol. 2003;2(3):145-56.

139 Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, Pascual-Leone A, Rosenow F, Rothwell JC, Ziemann U. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. Brain Stimul. 2008;1(3):151-63.

140 Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol. 2000;527 Pt 3(Pt 3):633-9.

141 Kaelin-Lang A. Motorisch evozierte Potenziale – Eine Einführung. In: Hartwig Roman Siebner UZ, editor. Das TMS-Buch. Heidelberg: Springer Berlin; 2007. p. 60-8
.

142 Lefebvre G, Tremblay S, Théoret H. Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Brain Inj. 2015;29(9):1032-43.

143 Awiszus F, Feistner H. Kortikale Reizschwelle. In: Siebner HR, Ziemann U, editors. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 149-58.

144 Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994;91(2):79-92.

145 Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:97-103.

146 Škarabot J, Mesquita RNO, Brownstein CG, Ansdell P. Myths and Methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? Exp Physiol. 2019;104(5):635-42.

147 Orth M, Benecke R. Kortikale Innervationsstille. In: Siebner HR, Ziemann U, editors. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 159-65.

148 Hupfeld KE, Swanson CW, Fling BW, Seidler RD. TMS-induced silent periods: A review of methods and call for consistency. J Neurosci Methods. 2020;346:108950.

149 Ziemann U. Gepaarte assoziative Stimulation. In: Siebner HR, Ziemann U, editors. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 513-22.

150 Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. Brain. 2000;123 Pt 3:572-84.

151 Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron. 2007;55(2):187-99.

152 Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. J Physiol. 2002;543(Pt 2):699-708.

153 Volz MS, Finke C, Harms L, Jurek B, Paul F, Flöel A, Prüss H. Altered paired associative stimulation-induced plasticity in NMDAR encephalitis. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(2):101-13.

154 De Beaumont L, Tremblay S, Henry LC, Poirier J, Lassonde M, Théoret H. Motor system alterations in retired former athletes: the role of aging and concussion history. BMC Neurol. 2013;13:109.

155 Reilly N, Prebor J, Moxey J, Schussler E. Chronic impairments of static postural stability associated with history of concussion. Exp Brain Res. 2020;238(12):2783-93.

156 Meehan SK, Mirdamadi JL, Martini DN, Broglio SP. Changes in Cortical Plasticity in Relation to a History of Concussion during Adolescence. Front Hum Neurosci. 2017;11:5.

157 Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Elron M, Feinsod M. Altered excitability of the motor cortex after minor head injury revealed by transcranial magnetic stimulation. Acta Neurochir (Wien). 1998;140(5):467-72.

158 Tallus J, Lioumis P, Hämäläinen H, Kähkönen S, Tenovuo O. Long-lasting TMS motor threshold elevation in mild traumatic brain injury. Acta Neurol Scand. 2012;126(3):178-82.

159 Major BP, Rogers MA, Pearce AJ. Using transcranial magnetic stimulation to quantify electrophysiological changes following concussive brain injury: a systematic review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(4):394-405.

160 De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Théoret H. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. Neurosurgery. 2007;61(2):329-36; discussion 36-7.

161 Kolasinski J, Hinson EL, Divanbeighi Zand AP, Rizov A, Emir UE, Stagg CJ. The dynamics of cortical GABA in human motor learning. J Physiol. 2019;597(1):271-82.

162 Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. J Neurosci. 2009;29(16):5202-6.

163 Stagg CJ, Jayaram G, Pastor D, Kincses ZT, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. Neuropsychologia. 2011;49(5):800-4.

164 Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. Brain. 2002;125(Pt 10):2238-47.

165 Dissanayaka T, Zoghi M, Farrell M, Egan GF, Jaberzadeh S. Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. Eur J Neurosci. 2017;46(4):1968-90.

166 Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. J Physiol. 1964;172(3):369-82.

167 Purpura DP, McMurtry JG. INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. J Neurophysiol. 1965;28:166-85.

168 Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. Suppl Clin Neurophysiol. 2003;56:255-76.

169 Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. Neurology. 2001;57(10):1899-901.

170 Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. Eur J Neurosci. 2004;19(10):2720-6.

171 Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. Neuropsychologia. 2015;66:213-36.

172 Antonenko D, Schubert F, Bohm F, Ittermann B, Aydin S, Hayek D, Grittner U, Flöel A. tDCS-Induced Modulation of GABA Levels and Resting-State Functional Connectivity in Older Adults. J Neurosci. 2017;37(15):4065-73.

173 Zhao X, Ding J, Pan H, Zhang S, Pan D, Yu H, Ye Z, Hua T. Anodal and cathodal tDCS modulate neural activity and selectively affect GABA and glutamate syntheses in the visual cortex of cats. J Physiol. 2020;598(17):3727-45.

174 Tremblay S, Beaulé V, Lepage JF, Théoret H. Anodal transcranial direct current stimulation modulates GABAB-related intracortical inhibition in the M1 of healthy individuals. Neuroreport. 2013;24(1):46-50.

175 Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. J Cogn Neurosci. 2003;15(4):619-26.

176 Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. Neuroimage. 2014;85 Pt 3:934-47.

177 Rudroff T, Workman CD. Transcranial Direct Current Stimulation as a Treatment Tool for Mild Traumatic Brain Injury. Brain Sci. 2021;11(6).

178 Müller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. Exp Brain Res. 2008;187(3):467-75.

179 Glass GV, Peckham PD, Sanders JR. Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. Review of Educational Research. 1972;42(3):237-88.

180 Harwell MR, Rubinstein EN, Hayes WS, Olds CC. Summarizing Monte Carlo Results in Methodological Research: The One- and Two-Factor Fixed Effects ANOVA Cases. Journal of Educational Statistics. 1992;17(4):315-39.

181 Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The Importance of the Normality Assumption in Large Public Health Data Sets. Annual Review of Public Health. 2002;23(Volume 23, 2002):151-69.

182 Girden E. ANOVA. Thousand Oaks, California1992. Available from: https://methods.sagepub.com/book/anova.

183 Bailes JE, Cantu RC. Head injury in athletes. Neurosurgery. 2001;48(1):26-45; discussion -6.

184 McKinlay A, Horwood LJ, Fergusson DM. Accuracy of Self-report as a Method of Screening for Lifetime Occurrence of Traumatic Brain Injury Events that Resulted in Hospitalization. Journal of the International Neuropsychological Society. 2016;22(7):717-23.

185 de Goede AA, ter Braack EM, van Putten MJAM. Accurate Coil Positioning is Important for Single and Paired Pulse TMS on the Subject Level. Brain Topography. 2018;31(6):917-30.

186 Jung NH, Delvendahl I, Kuhnke NG, Hauschke D, Stolle S, Mall V. Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. Brain Stimul. 2010;3(2):87-94.

187 Julkunen P, Säisänen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, Könönen M. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. Neuroimage. 2009;44(3):790-5.

188 Schönfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. Brain Topogr. 2005;17(4):253-9.

189 Richter L, Trillenberg P, Schweikard A, Schlaefer A. Stimulus intensity for hand held and robotic transcranial magnetic stimulation. Brain Stimul. 2013;6(3):315-21.

190 Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Farhat WH, Lefaucheur JP. The Hand Motor Hotspot is not Always Located in the Hand Knob: A Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. Brain Topogr. 2016;29(4):590-7.

191 Kim H, Kim J, Lee HJ, Lee J, Na Y, Chang WH, Kim YH. Optimal stimulation site for rTMS to improve motor function: Anatomical hand knob vs. hand motor hotspot. Neurosci Lett. 2021;740:135424.

192 Héroux ME, Taylor JL, Gandevia SC. The Use and Abuse of Transcranial Magnetic Stimulation to Modulate Corticospinal Excitability in Humans. PLoS One. 2015;10(12):e0144151.

193 Pearce AJ, Kidgell DJ, Tommerdahl MA, Frazer AK, Rist B, Mobbs R, Batchelor J, Buckland ME. Chronic Neurophysiological Effects of Repeated Head Trauma in Retired Australian Male Sport Athletes. Front Neurol. 2021;12:633320.

194 Meehan WP, 3rd, Zhang J, Mannix R, Whalen MJ. Increasing recovery time between injuries improves cognitive outcome after repetitive mild concussive brain injuries in mice. Neurosurgery. 2012;71(4):885-91.

195 Karton C, Blaine Hoshizaki T. Concussive and subconcussive brain trauma: the complexity of impact biomechanics and injury risk in contact sport. Handb Clin Neurol. 2018;158:39-49.

196 O'Connor KL, Rowson S, Duma SM, Broglio SP. Head-Impact-Measurement Devices: A Systematic Review. J Athl Train. 2017;52(3):206-27.

197 Crisco JJ, Fiore R, Beckwith JG, Chu JJ, Brolinson PG, Duma S, McAllister TW, Duhaime AC, Greenwald RM. Frequency and location of head impact exposures in individual collegiate football players. J Athl Train. 2010;45(6):549-59.

198 Mainwaring L, Ferdinand Pennock KM, Mylabathula S, Alavie BZ. Subconcussive head impacts in sport: A systematic review of the evidence. Int J Psychophysiol. 2018;132(Pt A):39-54.

199 Yuen TJ, Browne KD, Iwata A, Smith DH. Sodium channelopathy induced by mild axonal trauma worsens outcome after a repeat injury. J Neurosci Res. 2009;87(16):3620-5.

200 Stemper BD, Shah A, Chiariello R, McCarthy C, Jessen K, Sarka B, Seifert J, Budde MD, Wang K, Olsen CM, McCrea M. A Preclinical Rodent Model for Repetitive Subconcussive Head Impact Exposure in Contact Sport Athletes. Front Behav Neurosci. 2022;16:805124.

201 Roberts AL, Pascual-Leone A, Speizer FE, Zafonte RD, Baggish AL, Taylor H, Jr., Nadler LM, Courtney TK, Connor A, Grashow R, Stillman AM, Marengi DA, Weisskopf MG. Exposure to American Football and Neuropsychiatric Health in Former National Football League Players: Findings From the Football Players Health Study. Am J Sports Med. 2019;47(12):2871-80.

202 Daneshvar DH, Nair ES, Baucom ZH, Rasch A, Abdolmohammadi B, Uretsky M, Saltiel N, Shah A, Jarnagin J, Baugh CM, Martin BM, Palmisano JN, Cherry JD, Alvarez VE, Huber BR, Weuve J, Nowinski CJ, Cantu RC, Zafonte RD, Dwyer B, Crary JF, Goldstein LE, Kowall NW, Katz DI, Stern RA, Tripodis Y, Stein TD, McClean MD, Alosco ML, McKee AC, Mez J. Leveraging football accelerometer data to quantify associations between repetitive head impacts and chronic traumatic encephalopathy in males. Nat Commun. 2023;14(1):3470.

203 Di Virgilio TG, Hunter A, Wilson L, Stewart W, Goodall S, Howatson G, Donaldson DI, Ietswaart M. Evidence for Acute Electrophysiological and Cognitive Changes Following Routine Soccer Heading. EBioMedicine. 2016;13:66-71.

204 Di Virgilio TG, Ietswaart M, Wilson L, Donaldson DI, Hunter AM. Understanding the Consequences of Repetitive Subconcussive Head Impacts in Sport: Brain Changes and Dampened Motor Control Are Seen After Boxing Practice. Front Hum Neurosci. 2019;13:294.

205 Delaney JS, Al-Kashmiri A, Correa JA. Mechanisms of injury for concussions in university football, ice hockey, and soccer. Clin J Sport Med. 2014;24(3):233-7.

206 Parker KN, Donovan MH, Smith K, Noble-Haeusslein LJ. Traumatic Injury to the Developing Brain: Emerging Relationship to Early Life Stress. Front Neurol. 2021;12:708800.

207 Alosco ML, Kasimis AB, Stamm JM, Chua AS, Baugh CM, Daneshvar DH, Robbins CA, Mariani M, Hayden J, Conneely S, Au R, Torres A, McClean MD, McKee AC, Cantu RC, Mez J, Nowinski CJ, Martin BM, Chaisson CE, Tripodis Y, Stern RA. Age of first exposure to American football and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes. Transl Psychiatry. 2017;7(9):e1236.

208 Caccese JB, Iverson GL, Cameron KL, Houston MN, McGinty GT, Jackson JC, O'Donnell P, Pasquina PF, Broglio SP, McCrea M, McAllister T, Buckley TA. Estimated Age of First Exposure to Contact Sports Is Not Associated with Greater Symptoms or Worse Cognitive Functioning in Male U.S. Service Academy Athletes. J Neurotrauma. 2020;37(2):334-9.

209 Stamm JM, Bourlas AP, Baugh CM, Fritts NG, Daneshvar DH, Martin BM, McClean MD, Tripodis Y, Stern RA. Age of first exposure to football and later-life cognitive impairment in former NFL players. Neurology. 2015;84(11):1114-20.

210 Alosco ML, Stern RA. Youth Exposure to Repetitive Head Impacts From Tackle Football and Long-term Neurologic Outcomes: A Review of the Literature, Knowledge Gaps and Future Directions, and Societal and Clinical Implications. Semin Pediatr Neurol. 2019;30:107-16.

211 Moody JN, Hayes JP, Buckley TA, Schmidt JD, Broglio SP, McAllister TW, McCrea M, Pasquina PF, Caccese JB. Age of First Concussion and Cognitive, Psychological, and Physical Outcomes in NCAA Collegiate Student Athletes. Sports Med. 2022;52(11):2759-73.

212 Lempke LB, Walton SR, Brett BL, Chandran A, DeFreese JD, Mannix R, Echemendia RJ, McCrea MA, Guskiewicz KM, Meehan WP, 3rd, Kerr ZY. Relating American Football Age of First Exposure to Patient-Reported Outcomes and Medical Diagnoses Among Former National Football League Players: An NFL-LONG study. Sports Med. 2023;53(5):1073-84.

213 Sariaslan A, Sharp DJ, D'Onofrio BM, Larsson H, Fazel S. Long-Term Outcomes Associated with Traumatic Brain Injury in Childhood and Adolescence: A Nationwide Swedish Cohort Study of a Wide Range of Medical and Social Outcomes. PLoS Med. 2016;13(8):e1002103.

214 Gornall A, Takagi M, Morawakage T, Liu X, Anderson V. Mental health after paediatric concussion: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Sports Medicine. 2021;55(18):1048-58.

215 Gagner C, Dégeilh F, Bernier A, Beauchamp MH. Persistent Changes in Child Behavior After Early Mild Traumatic Brain Injury. Journal of Pediatric Psychology. 2019;45(1):50-60.

216 Dalecki M, Albines D, Macpherson A, Sergio LE. Prolonged cognitive-motor impairments in children and adolescents with a history of concussion. Concussion. 2016;1(3):Cnc14.

217 Crasta JE, Nebel MB, Svingos A, Tucker RN, Chen HW, Busch T, Caffo BS, Stephens J, Suskauer SJ. Rethinking recovery in adolescent concussions: Network-level functional connectivity alterations associated with motor deficits. Hum Brain Mapp. 2023;44(8):3271-82.

218 Lee Jeong B, Affeldt Bethann M, Gamboa Y, Hamer M, Dunn Jeff F, Pardo Andrea C, Obenaus A. Repeated Pediatric Concussions Evoke Long-Term Oligodendrocyte and White Matter Microstructural Dysregulation Distant from the Injury. Developmental Neuroscience. 2018;40(4):358-75.

219 Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. Clin Neurophysiol. 2002;113(7):1165-71.

220 Osnabruegge M, Kanig C, Schwitzgebel F, Litschel K, Seiberl W, Mack W, Schecklmann M, Schoisswohl S. On the reliability of motor evoked potentials in hand muscles of healthy adults: a systematic review. Front Hum Neurosci. 2023;17:1237712.

221 Sollmann N, Tanigawa N, Bulubas L, Sabih J, Zimmer C, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. Clinical Factors Underlying the Inter-individual Variability of the Resting Motor Threshold in Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping. Brain Topography. 2017;30(1):98-121.

222 Bell SJ, Lauer A, Lench DH, Hanlon CA. Visual Attention Affects the Amplitude of the Transcranial Magnetic Stimulation-associated Motor-evoked Potential: A Preliminary Study With Clinical Utility. J Psychiatr Pract. 2018;24(4):220-9.

223 Janssens SEW, Sack AT. Spontaneous Fluctuations in Oscillatory Brain State Cause Differences in Transcranial Magnetic Stimulation Effects Within and Between Individuals. Front Hum Neurosci. 2021;15:802244.

224 Goetz SM, Luber B, Lisanby SH, Peterchev AV. A novel model incorporating two variability sources for describing motor evoked potentials. Brain Stimul. 2014;7(4):541-52.

225 Scott E, Kidgell DJ, Frazer AK, Pearce AJ. The Neurophysiological Responses of Concussive Impacts: A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation Studies. Front Hum Neurosci. 2020;14.

226 Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70(5):580-7.

227 Powers KC, Cinelli ME, Kalmar JM. Cortical hypoexcitability persists beyond the symptomatic phase of a concussion. Brain Inj. 2014;28(4):465-71.

228 De Beaumont L, Théoret H, Mongeon D, Messier J, Leclerc S, Tremblay S, Ellemberg D, Lassonde M. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. Brain. 2009;132(3):695-708.

229 Hermsen AM, Haag A, Duddek C, Balkenhol K, Bugiel H, Bauer S, Mylius V, Menzler K, Rosenow F. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. J Neurol Sci. 2016;362:209-16.

230 Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rösler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 2004;115(4):812-9.

231 McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, George MS. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. Biol Psychiatry. 2001;49(5):454-9.

232 Rosso C, Lamy JC. Does Resting Motor Threshold Predict Motor Hand Recovery After Stroke? Front Neurol. 2018;9:1020.

233 Henry LC, Tremblay S, Boulanger Y, Ellemberg D, Lassonde M. Neurometabolic changes in the acute phase after sports concussions correlate with symptom severity. J Neurotrauma. 2010;27(1):65-76.

234 Henry LC, Tremblay S, Leclerc S, Khiat A, Boulanger Y, Ellemberg D, Lassonde M. Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. BMC Neurol. 2011;11:105.

235 Yasen AL, Smith J, Christie AD. Glutamate and GABA concentrations following mild traumatic brain injury: a pilot study. J Neurophysiol. 2018;120(3):1318-22.

236 Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. J Neurol Sci. 1993;114(2):216-22.

237 Pearce AJ, Rist B, Fraser CL, Cohen A, Maller JJ. Neurophysiological and cognitive impairment following repeated sports concussion injuries in retired professional rugby league players. Brain Inj. 2018;32(4):498-505.

238 Yasen AL, Lim MM, Weymann KB, Christie AD. Excitability, Inhibition, and Neurotransmitter Levels in the Motor Cortex of Symptomatic and Asymptomatic Individuals Following Mild Traumatic Brain Injury. Front Neurol. 2020;11:683.

239 Pauhl A, Yasen A, Christie A. Corticospinal Excitability and Inhibition Are Not Different between Concussed Males and Females. Brain Sci. 2022;12(7).

240 Zeugin D, Ionta S. Anatomo-Functional Origins of the Cortical Silent Period: Spotlight on the Basal Ganglia. Brain Sci. 2021;11(6).

241 Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(5):27.

242 Wilke S, List J, Mekle R, Lindenberg R, Bukowski M, Ott S, Schubert F, Ittermann B, Flöel A. No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. Journal of Neurotrauma. 2016;34(2):281-90.

243 Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger KA, Fry B, Fan JB, Schaffner SF, Waggoner SG, Tahl AR, Sklar P. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. Mol Psychiatry. 2010;15(8):810-5.

244 Stokes W, Runnalls K, Choynowki J, St Pierre M, Anaya M, Statton MA, Celnik PA, Cantarero G. Altered corticomotor latencies but normal motor neuroplasticity in concussed athletes. J Neurophysiol. 2020;123(5):1600-5.

245 Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. J Neurophysiol. 2004;92(1):66-72.

246 López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. Brain Stimul. 2014;7(3):372-80.

247 Fratello F, Veniero D, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Moroni F, Pellicciari MC, Bertini M, Rossini PM, De Gennaro L. Modulation of corticospinal excitability by paired associative stimulation: reproducibility of effects and intraindividual reliability. Clin Neurophysiol. 2006;117(12):2667-74.

248 Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. Brain Stimulation. 2014;7(3):468-75.

249 Guerra A, López-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies. Neuroscience Letters. 2020;719:133332.

250 Goldsworthy MR, Müller-Dahlhaus F, Ridding MC, Ziemann U. Inter-subject variability of LTD-like plasticity in human motor cortex: a matter of preceding motor activation. Brain Stimul. 2014;7(6):864-70.

251 Chew T, Ho K-A, Loo CK. Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. Brain Stimulation. 2015;8(6):1130-7.

252 Tremblay S, Larochelle-Brunet F, Lafleur LP, El Mouderrib S, Lepage JF, Théoret H. Systematic assessment of duration and intensity of anodal transcranial direct current stimulation on primary motor cortex excitability. Eur J Neurosci. 2016;44(5):2184-90.

253 Sallard E, Rohrbach JL, Brandner C, Place N, Barral J. Individualization of tDCS intensity according to corticospinal excitability does not improve stimulation efficacy over the primary motor cortex. Neuroimage: Reports. 2021;1(3):100028.

254 Ammann C, Lindquist MA, Celnik PA. Response variability of different anodal transcranial direct current stimulation intensities across multiple sessions. Brain Stimulation. 2017;10(4):757-63.

255 Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. Exp Brain Res. 2012;216(1):1-10.

256 López-Alonso V, Fernández-del-Olmo M, Costantini A, Gonzalez-Henriquez JJ, Cheeran B. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. Clinical Neurophysiology. 2015;126(12):2342-7.

257 Strube W, Bunse T, Malchow B, Hasan A. Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation. Neural Plast. 2015;2015:530423.

258 Jonker ZD, Gaiser C, Tulen JHM, Ribbers GM, Frens MA, Selles RW. No effect of anodal tDCS on motor cortical excitability and no evidence for responders in a large double-blind placebo-controlled trial. Brain Stimul. 2021;14(1):100-9.

259 Pillen S, Knodel N, Hermle D, Hanke M, Ziemann U, Bergmann TO. No robust online effects of transcranial direct current stimulation on corticospinal excitability. Brain Stimul. 2022;15(5):1254-68.

260 Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Paulus W, Tergau F. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. J Physiol. 2005;568(Pt 1):291-303.

261 Wilke S, List J, Mekle R, Lindenberg R, Bukowski M, Ott S, Schubert F, Ittermann B, Flöel A. No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2017;34(2):281-90.

262 Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. Front Cell Neurosci. 2015;9:181.

263 Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, Zombori T, Oliva A, Fernández-Ruiz A, Kozák G, Kincses ZT, Iványi B, Buzsáki G, Berényi A. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. Nat Commun. 2018;9(1):483.

264 Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, Bikson M. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. J Physiol. 2013;591(10):2563-78.

265 Furuya S, Klaus M, Nitsche MA, Paulus W, Altenmüller E. Ceiling effects prevent further improvement of transcranial stimulation in skilled musicians. J Neurosci. 2014;34(41):13834-9.

266 Vergallito A, Feroldi S, Pisoni A, Romero Lauro LJ. Inter-Individual Variability in tDCS Effects: A Narrative Review on the Contribution of Stable, Variable, and Contextual Factors. Brain Sci. 2022;12(5).

Anhang

Einschlusskriterien
Kontrollen und Patienten
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren - Regelmäßige sportliche Aktivität
Patienten
- > 2 SHT in der Anamnese (> 6 Monate vor Studienteilnahme)
Ausschlusskriterien
- Verdacht auf Alkohol -oder Drogenabusus - akuter Nikotinentzug - Nikotinkonsum > 15 Zigaretten pro Tag - Alkoholkonsum > 50 g pro Tag - unbehandelte schwere arterielle Hypertonie - unbehandelter hochgradiger Diabetes - Tumorleiden - abgelaufene zerebrale Insulte - hochgradiges Asthma - hochgradige Hörstörung - hochgradig eingeschränkter Visus - Anhalt für eine schwere Depression - Anhalt für eine schwere Psychose - Anhalt für Gedächtnisstörungen bzw. kognitive Einschränkungen - Anhalt für ein Parkinsonoid - Einnahme von psychoaktiven Medikamenten - Epilepsie (selbst oder in der Familie) - Herzschrittmacher oder implantierte Medikamentenpumpen - nicht MRT-fähige Implantate bzw. Metall (Schrauben, Clips oder Splitter) - Bei Frauen: Anhalt für Schwangerschaft

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Karol Bukowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss anodaler transkranieller Gleichstromstimulation auf die neuronale Plastizität bei Menschen mit repetitiven leichten Schädel-Hirn-Traumata“ (Effects of anodal transcranial direct current stimulation on neuronal plasticity in individuals with repetitive mild traumatic brain injury) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

List J, Ott S, Bukowski M, Lindenberg R, Flöel A. Cognitive function and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle-aged adults. Front Hum Neurosci. 2015 May 21;9:228. doi: 10.3389/fnhum.2015.00228. PMID: 26052275; PMCID: PMC4440350.

Wilke S, List J, Mekle R, Lindenberg R, Bukowski M, Ott S, Schubert F, Ittermann B, Flöel A. No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2017 Jan 15;34(2):281-290. doi: 10.1089/neu.2016.4399. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27393381.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Flöel für die Überlassung des hoch spannenden Promotionsthemas und die Bereitstellung aller dafür notwendigen Ressourcen. Ihre fachliche Expertise und fortwährende Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich meinem Betreuer PD Dr. Jonathan List für die fachliche Anleitung, konstruktive Rückmeldung und Unterstützung. Seine unermüdliche Hilfe, freundliche und geduldige Art sowie ein stets offenes Ohr in allen Phasen haben mir wesentlich bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen.

Mein tiefster Dank gilt auch meiner Familie, ohne deren bedingungslose Unterstützung, Ermutigung und Geduld dieser Weg nicht möglich gewesen wäre.