

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation auf das motorische
Lernen bei Patienten mit wiederholten Schädelhirntraumen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Bettina Ott

aus Tettwang im Allgäu

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in "Cognitive and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle aged adults" von List, J., Ott, S., Bukowski, M., Lindenberg, R., Flöel, A., 2015, *Frontiers in Human Neuroscience*, veröffentlicht. Dies betrifft die Ergebnisse des Gruppenvergleichs der kognitiven Testungen.

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung	6
2 Abstract	7
3 Einleitung	8
3.1 <i>Das Schädelhirntrauma</i>	8
3.1.1 Allgemeines	8
3.1.2 Kenntnisstand zur Pathophysiologie	11
3.1.3 Akute und chronische Folgen.....	14
3.1.3.1 Das Post-Concussion-Syndrom.....	15
3.1.3.2 Das Second-Impact-Syndrom	16
3.1.3.3 Die chronisch-traumatische Enzephalopathie	17
3.1.4 Schädelhirntraumen als prädisponierender Faktor zur Demenzentwicklung	18
3.1.5 Die Rolle meiner wissenschaftlichen Arbeit	19
3.2 <i>Motorisches Lernen</i>	20
3.2.1 Physiologische Grundlagen.....	20
3.3 <i>Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)</i>	23
3.3.1 Prinzipien der tDCS	23
3.3.2 Effekte der tDCS auf das Lernen	28
4 Fragestellung	29
4.1 <i>Fragestellungen</i>	29
4.2 <i>Operationalisierung der Fragestellungen</i>	29
4.3 <i>Überblick über die Testinstrumente</i>	30
4.4 <i>Nutzen der Studie im soziokulturellen, wissenschaftlichen und klinischen Kontext</i>	31
5 Probanden, Material und Methodik	32
5.1 <i>Formale Kriterien</i>	32
5.2 <i>Studiendesign und -ablauf</i>	32
5.2.1 Rekrutierung und Teilnahmebedingungen	33
5.2.2 Probanden	35
5.3 <i>Methoden</i>	36
5.3.1 Neuropsychologische Testung	36
5.3.1.1 Beck's Depression Inventar (BDI)	36
5.3.1.2 Fragebogen zur Handpräferenz nach Oldfield	37
5.3.1.3 Mini-Mental Status Test (MMST)	37
5.3.1.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	38
5.3.1.5 Trail Making Test (TMT)	39
5.3.1.6 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	39
5.3.1.7 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts.....	40
5.3.1.8 Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF).....	41
5.3.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	43
5.3.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	44
5.3.4 Motorische Aufgaben.....	45
5.3.4.1 Force Motortask	45
5.3.4.2 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT).....	47
5.4 <i>Statistische Auswertung</i>	48
6 Ergebnisse	49
6.1 <i>Kognitive Funktionen</i>	49
6.2 <i>Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung</i>	50
6.3 <i>Motorische Aufgaben</i>	51
6.3.1 Force Motortask	51
6.3.2 Serielle Reaktionszeitaufgabe	60

6.4	<i>Zusammenfassung der Studienergebnisse</i>	63
6.5	<i>Studienabbruch</i>	64
7	Diskussion	65
7.1	<i>Überprüfung der Hypothesen</i>	65
7.2	<i>Diskussion der Ergebnisse im aktuellen wissenschaftlichen Kontext</i>	65
7.2.1	Diskussion der kognitiven Ergebnisse	65
7.2.2	Diskussion der motorischen Ergebnisse und der Stimulationseffekte	69
7.2.3	Ausblick	75
7.2.4	Schlussfolgerung	76
7.3	<i>Methodenkritische Anmerkungen</i>	77
8	Literaturverzeichnis	79
9	Eidesstattliche Versicherung	93
10	Lebenslauf	95
11	Publikationsliste	98
12	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
AMPA	Aminomethylphosphonsäure, Aminomethylphosphonic Acid
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
BDI	Beck's Depression Inventar
CTE	Chronisch-traumatische Enzephalopathie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
GABA	Gamma-Aminobutyric acid, gamma Aminobuttersäure
HD-tDCS	High-definition tDCS
LTP	Long-term potentiation
e-LTP	early long-term potentiation
l-LTP	late long-term potentiation
MMST	Mini-Mental Status Test
NCRC	NeuroCure Clinical Research Center
NFT	Neurofibrillary tangles
NFL	Neurofilament light polypeptide
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PCS	Post Concussion Syndrom
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure
SIS	Second-Impact-Syndrom
SHT	Schädelhirntrauma
SMA	Supplementär motorischer Kortex
SRTT	Serial Reaction Time Task
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TBI	Traumatic brain injury
TMT	Trail Making Test
TMS	Transcranial magnetic stimulation
tDCS	Transcranial direct current stimulation
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Sportler, die repetitiv milde Schädelhirntraumen (SHT) erlitten haben, zeigen neben neurokognitiven und motorischen Defizite auch ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung (McKee et al. 2009, Tremblay et al. 2012, Deak et al. 2016), wie auch eine erhöhte GABA-erge Aktivität mit entsprechender Inhibition der LTP (Tremblay et al. 2011). Eine verminderte LTP führt bei Personen mit repetitiven SHTs zu einer Verminderung des motorischen Lernens (De Beaumont et al. 2012). Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine nicht-invasive und sichere Methode zur Neuromodulation (Poreizs et al. 2007) und führt zu einer Verminderung von GABA-ergen neuronalen Funktionen (Stagg et al. 2011b, Stagg et al. 2011d). Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, (1) ob bei jungen klinisch gesunden Probanden, die repetitive milde SHTs im Rahmen von sportlichen Aktivitäten erlitten haben, subklinische kognitive und motorische Defizite vorliegen und (2) ob anodale tDCS über dem primären Motorkortex zu einer Verbesserung der motorischen Lernfähigkeit führt. Insgesamt wurden 35 junge Probanden (20 gesunde Kontrollprobanden und 15 Probanden mit mindestens zwei milden SHTs im Rahmen einer sportlichen Aktivität) untersucht. Neben einer neurokognitiven Testung erfolgten in einem einwöchigen Abstand zwei Sitzungen mit motorischen Testungen. Zuerst wurde jeweils das explizite motorische Lernen, mittels Force Motortask, und dann das implizite Lernen, mittels Serial Reaction Time Task (SRTT), getestet. Nach randomisierter Zuteilung erfolgte an einem Termin eine anodale und am anderen Termin eine Scheinstimulation über dem linken primären motorischen Kortex während dem Force Motortask.

In der Patientengruppe zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante kognitive Defizite im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses ($p = 0,04$) und der verbalen Flüssigkeit ($p < 0,05$). Desweiteren wurde durch die anodale Stimulation das explizite Lernen inhibiert ($p = 0,02$). Anodale offline tDCS führt zu einer initialen, nicht signifikanten Verbesserung des impliziten motorischen Lernens. Anodale tDCS zeigte in der Kontrollgruppe weder auf das explizierte noch das implizierte Lernen einen Effekt.

Dies ist die erste Studie, die den stimulatorischen Effekt auf das motorische Lernen von Probanden, die repetitiv milde SHTs erlitten haben, untersucht. Es sind somit zukünftig weitere Forschungen zur Pathophysiologie und möglichen chronischen Folgezuständen nach repetitiven milden SHTs, sowie zum Einfluss anodaler tDCS auf motorische Fähigkeiten in dieser Probandengruppe nötig.

2 Abstract

Athletes with repetitive mild concussion show neurocognitive and motor deficits, as well as a higher risk to develop a neurodegenerative disease later in life (McKe et al. 2009, Tremblay et al. 2012, Deak et al. 2016) and a GABA-associated inhibition of LTP has been shown in concussed athletes (Tremblay et al. 2011). The inhibition of LTP is linked to the decline in motor skill learning in concussed athletes (De Beaumont et al. 2012). Transcranial direct current stimulation is a non-invasive and safe method for neuromodulation (Poreizs et al. 2006). Anodal tDCS is shown to reduce the concentration of GABA (Stagg et al. 2011). We examined, whether (1) clinically healthy and young athletes that sustained repetitive mTBI during sports, show neurocognitive or motor skill learning deficits and (2) whether motor deficits could be improved by anodal tDCS over the left primary motor cortex. Therefore we examined 40 athletes (23 healthy controls, 17 athletes with at least 2 concussions). Besides neurocognitive testing, two motor tasks on two separate sessions one week apart were performed. First the Force Motortask with a visually directed intentioned abduction of the thumb and second the serial reaction time task (SRTT). By conducting the Force Motortask we test explicit and by the SRTT implicit motor learning. After randomised order anodal transcranial direct current stimulation was administered during the first session and sham stimulation on the second.

Significant deficits have been shown in neurocognitive testing in short-term memory ($p = 0,04$) and verbal fluency ($p < 0,05$). Healthy athletes without concussion did not benefit from anodal tDCS concerning motor learning in comparison to sham stimulation. The concussed group showed differential stimulatory effects. Anodal online tDCS inhibits explicit motor learning ($p = 0,02$), but does not significantly improve as offline stimulation implicit motor learning.

Apart from the mixed results of previous studies concerning effects of anodal tDCs on motor skill acquisition in healthy subjects, this was the first study to examine subclinically concussed young athletes for stimulatory effects of anodal tDCS on motor learning. Further studies have to be conducted to test subclinically concussed young athletes for motor deficits and possible intervention opportunities by anodal tDCS.

3 Einleitung

3.1 Das Schädelhirntrauma

In den letzten Jahren trat das Thema einer möglichen langfristigen kognitiven Einschränkung bei American Football Spielern in den USA in den Fokus von Wissenschaft und Medien. Durch wiederholte leichtgradige Schädelhirntraumen (SHTs) im Verlauf einer professionellen sportlichen Laufbahn mit klinisch unauffälligem Befund stellt sich die Frage, inwiefern die neuronale Funktions- und Arbeitsweise verändert wird. Sollten sich langfristige Einschränkungen in kognitiven Funktionen darstellen lassen, hat dies sowohl kurz- und langfristige Folgen für die Karriere und den Gesundheitszustand des Individuums, als auch für die Gesellschaft im Rahmen der medizinisch-präventiven und therapeutischen Versorgung.

Bei meiner wissenschaftlichen Arbeit testete ich Personen, die mehrere SHTs niedrigen Grades erlitten hatten und sich in der chronischen Phase danach befanden. Dies hatte zum Ziel, nicht die Veränderungen und Einschränkungen in der akuten Krankheitsphase zu betrachten, sondern mögliche langfristigen Anpassungen und Veränderung der neuronalen Funktionsweise zu untersuchen.

3.1.1 Allgemeines

Die Schädelhirnverletzung, auch Schädelhirntrauma (SHT) genannt, wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) als eine Folge einer äußeren Gewalteinwirkung auf den Schädel und/oder das Gehirn definiert. Die vereinfachte Definition beschreibt eine primäre, direkt entstandene Zerstörung des Hirngewebes, die als Ausgangspunkt für sekundäre Verletzungsfolgen gilt. Eine Intervention in Form von medizinischer Therapie soll zur Prävention dieser sekundären Folgen eingesetzt werden.

Primäre Traumaschäden lassen sich in Läsionen der unterschiedlichen Gewebe, wie Hirnsubstanz mit Hirnhäuten, Gefäße, Weichteil- und knöchernen Verletzungen unterteilen. Sekundäre Verletzungsfolgen beschreiben im Gegensatz dazu die Veränderungen im menschliche Organismus nach dem eigentlichen Trauma, sowie auch dessen primären Schädigungsfolgen. Dies beinhaltet neben direkt im klinischen Alltag messbaren

Veränderungen, wie einem erhöhten Hirndruck, auch Alterationen in der Kognition, auf die ich mich in dieser wissenschaftlichen Arbeit fokussiere.

International werden unterschiedliche Definitionen des SHTs verwendet. Die Arbeitsgruppe "The Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health" definiert Schädelhirntrauma (traumatic brain injury) als Alteration der Hirnfunktion oder als Kausalität für eine zerebrale Pathologie, die durch eine von außen kommende Krafteinwirkung hervorgerufen wurden (Menon et al. 2010). Der Terminus mild traumatic brain injury (mildTBI) wird klassischerweise als mildes SHT ohne eine detektierbare Pathologie bezeichnet (Williams et al 2012). Symptome, wie zum Beispiel eine verwaschene Sprache, Konzentrationsschwierigkeiten, Gangstörungen und verlangsamtes Antworten können damit einhergehen. Charakterisiert wird es durch einen GCS (Glasgow-Coma-Scale)-Score größer 13 (von maximal 15 zu erreichenden Punkten), einer posttraumatischen Amnesie, die unter 24 Stunden anhält und neurologischen Auffälligkeiten, wie Kopfschmerzen oder Diplopie (Williams et al. 2012). Die Existenz unterschiedlicher Definitionen lässt bereits auf ein breites Spektrum möglicher Ursachen, Mechanismen und klinische Präsentationen schließen. Im Zentrum der unterschiedlichen Definitionen steht die Schädigung von Nervengewebe. Ebenfalls ist anzumerken, dass keine Einigkeit der Anwendung der Begrifflichkeiten von SHT und mildTBI in europäischer bzw. angloamerikanischer wissenschaftlicher Literatur herrscht.

Im klinischen Alltag wird hauptsächlich der GCS zur Graduierung des SHTs verwendet. Andere Klassifikationen sind z.B. die retrospektive Einteilung nach Tönnis und Loew nach der Dauer der neurologischen Störungen und die klinische Einteilung nach offenem oder gedecktem SHT. Die Glasgow-Coma-Scale ist eine international anerkannte und im klinischen Alltag übliche Skala zur Einschätzung des Bewusstseinszustandes einer Person. Geprüft wird neben der Augenöffnung, das motorische und sprachliche Reaktionsvermögen. Allgemein lassen sich in drei unterschiedliche Schweregrade des Schädelhirntraumas, von leicht, mittel bis schwergradig, unterscheiden. Ein leichtes SHT wird dabei von einer GCS-Punktzahl von 13-15, ein mittleres SHT mit den Punkten 9-12 und ein schweres SHT mit einer Punktzahl kleiner als 8 definiert.

Die sozialmedizinische Datenlage zeigt sich ähnlich heterogen. Die DGNC spricht von einer Inzidenz von 0,4 Prozent pro Jahr in Deutschland mit persistierenden Folgeschäden bei 0,18 Prozent und vierzig Todesfälle auf 100.000 Einwohner im Jahr ohne die Angabe eines genauen

Jahres. Nach der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) kommt es pro Jahr zu 180 leichten SHTs (80% aller SHTs), bei einer Gesamtinzidenz von 225 (weitere 10% jeweils für mittleres und schweres SHT) je 100.000 Einwohner im Jahr 2012. Das Deutsche Ärzteblatt berichtet in seiner Ausgabe 12 im Jahr 2012 von einer Inzidenz von 332 je 100.000 Einwohnern und Jahr. Das Deutsche Ärzteblatt (Heft 12, Ausgabe 2010) beziffert hochgerechnet die gesamtgesellschaftlichen Kosten sowohl für die direkten als auch die indirekten Folgen mit 2,5 bis 3 Milliarden Euro pro Jahr.

Anzumerken ist die unterschiedliche Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten, die ein SHT erlitten haben, im Bezug auf die Art des Traumas bzw. des Auslösers. Personen, die ein SHT erleiden, sind der DGNC zufolge meist jung, sportlich aktiv und männlich. Risikosportarten sind unter anderem American Football, Rugby, Eishockey, Fussball und viele weitere.

Zu beachten ist weiterhin die möglicherweise hohe Dunkelziffer, vor allem im Bereich des leichtgradigen SHTs, wobei es eine große Bandbreite von Schätzungen gibt. Unter den Gründen für diese Unsicherheit findet sich mitunter auch in der Tatsache, dass die Personen, die ein leichtgradiges SHT erlitten haben, nicht in Einrichtungen des Gesundheitswesens gesehen werden, da Symptome nicht erkannt oder als zu geringfügig eingeschätzt werden.

Kardinalsymptom eines leichtgradigen SHTs sind fehlende oder sofort einsetzende Bewusstseinsstörung, sowie Aufhellung der Erinnerung nach spätestens einer bis zwei Stunden. Der sonstige neurologische Status ist dabei jedoch unauffällig. Die Dauer der Bewusstlosigkeit kann zwischen Minuten und Stunden liegen und gilt klinisch als verlässlicher Indikator für die Schwere des Kopftraumas. Das Spektrum von Symptomen umfasst z.B. Schmerzen im Nackenbereich, Kopfschmerzen, vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, aber auch Photo- und Phonophobie bis hin zum depressiven Syndrom mit depressiver Verstimmung, Schlafstörung oder Konzentrationsstörungen. Das chronische Stadium dieses klinischen Zustandes wird Post-Concussion-Syndrom bzw. posttraumatisches Syndrom genannt. Dies tritt in ca. 10-20% der Fälle auf. Die klinische Symptomatik besteht hierbei länger als 3-6 Monate fort (William et al. 2012).

3.1.2 Kenntnisstand zur Pathophysiologie

"A cerebral concussion is a clinical syndrome characterized by immediate and transient post-traumatic change in neural function, such as alteration of consciousness, disturbance of vision, equilibrium, etc. due to brain stem involvement" (Maroon et al. 2000).

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen sowohl die mechanischen als auch die neurophysiologischen und biochemischen Veränderungen, die im Rahmen eines SHTs ausgelöst werden.

Makroskopisch zeigen sich im Rahmen des SHTs unter anderem eine Akzeleration, eine Dezeleration und eine Rotation des Nervengewebes. Der mechanische Aspekt des Traumas wird von Shaw als eine Kombination von Akzeleration und Dezeleration von Hirngewebe beschrieben. Das zentrale Nervensystem ist ein Organ, umgeben vom Liquor cerebrospinalis, dessen Großhirnanteile beweglicher als Mesencephalon- oder Rhombencephalonanteile sind. Nach der vom ersten Newton'schen Gesetz beschriebenen Trägheit der beweglichen Anteile gegenüber der Abbremsung von nicht derart beweglichen Anteilen, führt ein Trauma zu Scherkräften innerhalb der Organstruktur. Das Hirngewebe wird durch das Trauma in Bewegung gesetzt (Shaw 2002). Weiterhin kommt es zu Rotationsbewegungen der zerebralen Hemisphären, die strukturell eine Deafferenzierung des Kortex für eine bestimmte Zeit bedeuten. Dieser Zustand soll unter anderem zur Bewusstseinsstörung führen. Diffuse, durch mechanische Kräfte getriggerte Depolarisation und die synchronisierte Entladung kortikaler Neurone stehen im Mittelpunkt der sogenannten "convulsive theory". Shaw beschreibt mehrere diskutierte Hypothesen zum Mechanismus der traumatischen Hirnverletzung. Die "convulsive theory" gilt zurzeit als am weitesten verbreitet und anerkannt (Shaw 2002). In diesem Rahmen wird das SHT mit einer Art von einem epileptischen Anfall verglichen.

Einflussgrößen des unmittelbaren Transfers kinetischer Energie sind vielfältig. Darunter fallen Größe, Geometrie, Form, Dicke des Schädels, ebenso wie Richtung der Krafteinwirkung, Beweglichkeit zwischen Körper und Kopf. Shaw formuliert weiterhin Voraussetzungen für diesen Energietransfer: Die Kraft des Schlags muss einzeln, endlich und genügend von Kopf und Gehirn aufgenommen werden. Dieser Übergang führt zu intrakraniellm Stress in Form von Zug- und Scherkräften, die sich wellenförmig über das Gewebe hinweg ausbreiten. Verbunden ist dabei auch ein wellenförmig, transients erhöhter intrakranieller Druck.

Auch in der klinischen Praxis wird von Coup und Contrecoup gesprochen. Die unterschiedliche Pathomechanismen von Akzeleration im Bereich des Coups und Dezeleration im Bereich des Contrecoups sind bisher aber ungenügend bekannt. Es führt eine Kombination mehrerer Bewegungen und relativen Verschiebungen innerhalb des Organs zu dem Läsionsbild nach einer traumatischen Hirnverletzung (Shaw 2002).

Auf zellulärer Ebene werden Elektrolytverschiebungen, eine gestörte Homöostase mit Veränderungen im Metabolismus beschrieben. Vor allem zeige sich eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration mit anschließender Erregungshemmung. Diese wird für einen Bewusstseinsverlust verantwortlich gemacht. Um die Homöostase wiederherzustellen, folgt ein Zustand eines erhöhten metabolischen Umsatzes von Zucker, um energetisch aufwendige Pumpsysteme betreiben zu können. Dieser gesteigerte Metabolismus führt zur Akkumulation von Laktat, zu einer intrazellulärer Azidose und einem gedrosselten Blutfluss (Maroon et al. 2000, Henry et al. 2011, Shrey et al. 2011). Dieser zeigt sich direkt nach dem Trauma und die Dauer der Persistenz zeigt sich abhängig von dem Ausmaß der Schädigung (Shrey et al. 2011). Es folgt eine konträre Phase des Hypometabolismus mit verminderter Proteinbiosynthese und folgend einer gesteigerten Vulnerabilität von Zellen (Maroon et al. 2000). In der akuten, posttraumatischen Phase wurden mittels diverser, metabolischer Veränderungen Anhalte für eine reversible neuronale Dysfunktion gewonnen (Henry et al. 2011). Auch mechanische, direkte Schäden an Axonen mit einer pathologisch erhöhten Permeabilität und Verschiebung des Ionengleichgewichts werden als Pathogenitätsmechanismen diskutiert (Shaw 2002). Ling und Kollegen gehen von einer exzessiven Neurotransmitterfreisetzung durch das Trauma mit anschließender Ionenverschiebung zwischen intra- und extrazellulär aus, die mit einem intrazellulären Anstieg der Kalziumkonzentration einhergeht. Diese stößt intrazelluläre Signalkaskaden an, die zu einer Dearrangierung des Zytoskelett und somit zur weiteren axonalen Schäden führt (Ling et al. 2015).

Shaw beschreibt ebenfalls den Zustand vom Hypermetabolismus nach posttraumatischer globaler Exzitation und anschließender Inhibition. Im Rahmen der Exzitotoxizität kommt es vor allem durch die Störung des Calciumgleichgewichts mit Akkumulation von Calcium zu neuronalen Schäden, Degeneration und Zelltod (Shaw 2002). De Beaumont beschreibt die Kombination von Exzitotoxizität durch Glutamat und einem reduzierten zerebraler Blutfluss als Basis des Pathomechanismus des Schädelhirntraumas. Im Rahmen des reduzierten Blutflusses wird ein erhöhtes Level an GABA-SubtypB-Rezeptoren im Tiermodel beobachtet (De Beaumont

et al. 2011). Dieser Zustand sorgt für eine gewissen Resistenz oder Widerstandsfähigkeit gegenüber Episoden chronischer Ischämie durch Verminderung der Glutamat-vermittelten Exzitotoxizität (De Beaumont et al. 2011). Bezeichnet wird dieser Sachverhalt als ischämische Präkonditionierung.

Im Rahmen dieser protektiven Maßnahmen gegenüber der Glutamat-vermittelten Exzitotoxizität werden auch bei Menschen GABA-vermittelte Veränderungen festgestellt (Tremblay et al. 2011, De Beaumont et al. 2012). Eine erhöhte GABA-Konzentration nach SHT mit entsprechender LTP-Inhibition konnte im Tier- und Humanmodel gezeigt werden (Sick et al. 1998, Tremblay et al. 2011, De Beaumont et al. 2012). Eine SHT-assoziierte exzessive intrakortikale Inhibition durch GABA-erge Prozesse im primär motorischen Kortex führt zu einer Hemmung von LTP-ähnliche Mechanismen (De Beaumont et al. 2012). LTP-ähnliche Mechanismen stellen eine der neurophysiologischen Grundlagen des motorischen Lernens dar. Eine verminderte Fähigkeit zum impliziten motorischen Lernen zeigt sich hierbei als klinisches Korrelat (De Beaumont et al. 2012). Die Arbeitsgruppe um Tremblay konnte weiterhin zeigen, dass wiederholte SHTs zu einer GABA-B-Rezeptor medierten Dysfunktion der intrakortikalen Inhibition führen (Tremblay et al. 2011).

Eine erhöhte GABA-vermittelte Inhibition, die sich stabil und über Jahre anhaltend zeigt, kann somit als eine komplexe Interaktion und Reaktion des Gleichgewichts zwischen Exzitation und Inhibition nach dem Traumaereignis gewertet werden (Tremblay et al. 2011, De Beaumont et al. 2012).

Konträr hierzu zeigten Henry und Kollegen eine erniedrigte Glutamatkonzentration im primär motorischen Kortex in der akuten posttraumatischen Phase (Henry et al. 2011). Die Erniedrigung korreliert mit dem Ausmaß des Traumas und persistiert für etwa zwei bis zu vier Wochen (Henry et al. 2011).

Gegenstand der Forschung waren bisher vornehmlich Veränderungen in der akuten oder direkten postakuten Phase. Langfristige Alterationen im neuronalen Gewebe und Gleichgewicht wurden bisher unzureichend untersucht. Es lässt sich soweit nur mutmaßen, welche neurophysiologischen Veränderungen in der chronischen Phase nach Trauma zu einer subklinischen oder einer klinisch manifesten kognitiven Einschränkung führen.

3.1.3 Akute und chronische Folgen

Akute klinische Symptome, wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Diplopie oder Konzentrationsschwierigkeiten bilden sich meist innerhalb von Stunden bis Wochen nach dem Trauma zurück, meist jedoch nach circa 10 Tagen. Neben den klinischen Beschwerden können sich auch kognitive und neuropsychologische Auffälligkeiten, wie Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses und der Fähigkeit der verbalen Flüssigkeit, manifestieren. Die oben beschriebenen neurophysiologischen Veränderung lassen sich in neurokognitiven Testungen als schlechteres Abschneiden von Personen nach SHT im Vergleich zu gesunden Personen innerhalb der ersten Tage nach Trauma nachweisen (Maroon et al. 2000).

Neuropsychologisch finden sich bei Patienten unabhängig von der, seit dem Trauma vergangenen Zeitspanne, insgesamt geringe Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Fähigkeit zur Problemlösung. Diese Defizite präsentieren sich vor allem in Form einer vermehrten Interferenzanfälligkeit. Es ergibt sich demnach eine vermehrte Einschränkung bei Bewältigung multipler Aufgaben oder bei externer Ablenkung (Stuss et al. 1985). Ebenfalls zeigen sich langfristige Verhaltensänderungen im Sinne einer Depression, Agitation oder von aggressivem und auch suizidalen Verhalten (Henry et al. 2016).

Levin et al. (1994) fanden nach SHT besonders Auffälligkeiten im "Wisconsin Card Sorting Test" (einer Kategorisierungsaufgabe mit sich ändernden Regeln), im "Turm von London" (Wortflüssigkeit) und im Mosaiktest (komplexe visuokonstruktiven Aufgabe) sowohl bei Patienten mit einer fokalen, frontalen Kontusionen als auch bei Patienten ohne diese.

Bildmorphologisch zeigt sich ein heterogenes Bild. Bei Personen, die eine mildTBI erlitten haben, zeigen sich in circa 30 Prozent detektierbare Läsionen in der MR-Bildgebung. Bei Personen mit schwergradigen SHTs wurden ein insgesamt ein frontal und temporal betontes vermindertes Hirnvolumen, sowie eine Verminderung der weißen Substanz in den Bereichen Mesenzephalon, Corpus callosum, Corona radiata, aber auch in Bereichen von Hippothalamus, Thalamus und Amygdala gefunden (Shenton et al. 2012). Tremblay und Kollegen betrachten pathologisch erweiterte laterale Ventrikel als Zeichen des Verlusts von weißer Substanz periventrikulär (Tremblay et al. 2012). Henry und Kollegen beschreiben ebenfalls das Auftreten von Anomalitäten der weißen Hirnsubstanz in der chronischen Phase nach SHT, z.B. eine bilateral eine Volumenminderung des Hippocampus, die mit der Anzahl der Jahre im aktiven

Sport zunimmt. Es zeigen sich somit Hinweise, dass hippocampale Strukturen als frühe Indikatoren für eine traumatische Hirnschädigung dienen könnten (Henry et al. 2016).

Die Verbindung zwischen Auffälligkeiten in der weißen Hirnsubstanz und multiplen SHT ohne Bewusstseinsstörungen wird auch in nicht-kontakt Sportarten aufgezeigt (Henry et al. 2016). Das Ausmaß der Einschränkungen korreliert mit den pathologischen Veränderungen der Bildgebung (Tremblay et al. 2012).

Allgemein lässt sich bemerken, dass in der akuten Phase von einer schwachen Korrelation zwischen Pathologien, die im MRT zu detektieren sind und neuropsychologischen Auffälligkeiten in Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder exekutiven Funktionen zu sprechen ist (Williams et al. 2012). Wichtige Einflussfaktoren auf posttraumatische Auswirkungen sind die Schwere des Traumas und die Anzahl derer. Es gibt Hinweise, dass der Zeitpunkt der Manifestation zerebraler Veränderungen von der Schwere des Traumas abhängt. Bei moderaten und schweren SHTs zeigen sich nach einer bis drei Wochen nach dem Verletzungsereignis zerebrale Atrophiezeichen (Ling et al. 2013). Andererseits beschrieben Ross und Kollegen, dass schon bei moderaten Schädelhirntraumata sich Zeichen zerebraler Atrophie zeigen lassen. Es zeigte sich zwei Jahre nach dem Trauma eine ungewöhnlich schnell fortschreitende Atrophie des gesamten Hirnparenchyms, der zerebralen weißen Substanz und des Kleinhirns (Ross et al. 2012). Bei symptomatischen milden SHTs lassen sich diese Veränderungen nach sechs bis zwölf Monaten nachweisen (Ling et al. 2013).

Prädiktoren für schwerwiegende Traumafolgen sind unter anderem Auffälligkeiten in MRT-Bildgebungen, bereits stattgehabte Schädelhirntraumen, eine verlängerte posttraumatische Amnesie, jüngeres Alter und eine Persistenz initialer Symptome (William et al. 2012). Das Ausmaß der Erholung hängt einerseits vom Alter, andererseits auch von der Anzahl der stattgehabten Schädelhirntraumen ab. Es besteht möglicherweise ein kumulativer Effekt, vor allem im Bezug auf kognitive Einschränkungen (Gronwall et al. 1975, Williams et al. 2012). Vor allem die kognitiven Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeit, oder exekutive Funktionen zeigen eine größere Verzögerung bei der Erholung (Williams et al. 2012).

3.1.3.1 Das Post-Concussion-Syndrom

Bei einer bestimmten Gruppe persistieren die klinischen Symptome über Wochen bis zu Jahren. Dieses Phänomen wird als Post-Concussion-Syndrom (PCS) benannt (Williams et al. 2012). Bei bis zu 40 - 80% der Betroffenen kommt es zu einem derartigen PCS nach drei Monaten, bei

weiterhin 10 - 15% hält dieser Zustand für länger als ein Jahr an (Ling et al. 2015). Kognitive, emotionale oder psychische Symptome können ebenfalls auftreten. Die geschilderten Symptome sind aber keinesfalls spezifisch, sie finden sich auch bei vielen anderen Krankheiten, wie zum Beispiel bei Schmerzzuständen, Depression oder anderen.

Wenig Anhalt besteht zurzeit noch zu den Faktoren, die die Entstehung eines Post-Concussion-Syndroms nach einem SHT begünstigen. Als gesichert gilt, dass mit größerem Ausmaß des akuten Traumas und die Kombination mehrerer neurologischer Defizite mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Post-Concussion-Syndrom vergesellschaftet sind (Williams et al. 2012).

3.1.3.2 Das Second-Impact-Syndrom

Das Second-Impact-Syndrom (SIS) wird als Kombination aus mehrmaligen SHTs in Reihe definiert. Die aufeinanderfolgenden Traumen finden in diesem Sinne statt, bevor die Symptome des zuvor erlittenen SHTs sich regredient zeigen konnten. Die typische Konstellation zeigt ein leichtgradiges, zweites Trauma, das jedoch zu einer direkten, Bewusstseinsstörung führt. Pathophysiologisch werden verschiedene Erklärungsansätze beschrieben. Ein diffuses cerebrales Ödem wird einerseits als zugrundeliegende Pathologie benannt (Ling et al. 2015, Shrey et al. 2011). Eine wiederholte Krafteinwirkung soll durch einen lokalen kortikalen und subkortikalen sowie axonalen Schaden die allgemeine neuronale Vulnerabilität im Bezug auf weitere traumatische Ereignisse erhöhen (Blennow et al. 2012). Die Forschungsgruppe von Henry beschreibt posttraumatisch mikroskopische Auffälligkeiten in Form von geschwollenen axonalen Auftreibungen, auch Bulbs genannt. Diese Bulbs erweisen sich als immunreaktiv, d.h. sie triggern eine Immunreaktion. Das Auftreten dieser Bulbs, wie auch die pathologischen bildmorphologischen Veränderungen wie zuvor beschrieben, scheinen dabei unabhängig vom Bewusstseinszustand direkt posttraumatisch zu sein (Henry et al. 2016). Insgesamt bleiben sowohl die Definition bzw. die genaue Beschreibung und die zugrunde liegende Pathophysiologie nicht geklärt (Shrey et al. 2011).

In der akuten und subakuten Phase nach mehrfachen SHTs kann eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit eintreten (Maroon et al. 2000, Williams et al. 2012). Bei einer Anamnese von mehr als zwei stattgehabten SHTs zeigt sich eine Verbindung mit einer eingeschränkten Erholung bei schlechterem Abschneiden bei Aufmerksamkeit, visuomotorischem

Sprachvermögen, geteilter Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen (Williams et al. 2012). Henry und Kollegen beschreiben ebenfalls die Verbindung zwischen SHTs, die durch sportliche Aktivitäten verursacht wurden und einer langfristigen kognitiven Einschränkung (Henry et al. 2016). Personen, die wiederholt SHTs erlitten haben, zeigen Veränderungen in der zerebralen Plastizität mittels LTP und LTD. Eine gesteigerte GABAerge Inhibition und ein verminderter Lernerfolg im Rahmen sequenzieller motorischer Aufgaben konnten gezeigt werden (De Beaumont et al. 2011).

3.1.3.3 Die chronisch-traumatische Enzephalopathie

Millspaugh postuliert 1937 eine "Dementia pugilistica", die zuvor erstmals 1928 durch Martland als "Punch-drunk Syndrom" beschrieben wird. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, das sich mit langjähriger Latenz nach multiplen SHTs durch alterierte kognitive Funktionen, u.a. mit Konzentrationsstörungen, verlangsamter Sprache und Koordinationsstörungen manifestiert (McKee et al. 2009). Die Dementia pugilistica ist eine Unterform der chronisch traumatischen Enzephalopathie (CTE). Alle Ausprägungsformen des SHTs können zu diesem Krankheitsbild führen, wobei vor allem die Anzahl der erlittenen SHTs von Bedeutung scheint (Tremblay et al. 2012). Auch McKee und Kollegen beschreiben eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung in Verbindung zu äußeren Traumaeinwirkung (McKee et al. 2009).

Es wird titulierte, dass über 17 Prozent der Patienten, die mehrere SHTs in der Vorgeschichte zeigten, eine CTE im Verlauf entwickelten (McKee et al. 2009). Die Patienten leiden unter unspezifischen Symptomen, wie langsam progressive Einschränkungen in Gedächtnis, exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und sprachlichen Fähigkeiten.

Es deutet sich eine Verbindung zwischen einer CTE und einem erhöhten Risiko für Suizidalität an (Asken et al. 2016).

Die CTE wird histopathologisch durch charakteristisch frontal und temporal verteilte Tau-Ablagerungen definiert. Makroskopisch fallen eine Atrophie des cerebralen Kortex, des Lobus temporalis, des Diencephalons und der Corpora mamillaria, sowie eine Erweiterung der Seitenventrikel, teils in Kombination mit einem Cavum septum pellucidum mit oder ohne Fenestrationen auf (McKee et al. 2009, McKee et al. 2013, Tremblay et al. 2012, Ling et al. 2015). Histopathologisch lässt sich die CTE zu der Gruppe der Tauopathien einordnen (Asken et al. 2016, Blennow et al. 2012). Die Differenzierung von anderen Tauopathien, u.a. der Alzheimer Demenz, ist durch die unterschiedliche Lokalisation der histopathologischen

Ablagerungen möglich (McKee et al. 2009). Es zeigen sich spezifisch verteilte Ablagerungen von hyperphosphoryliertem Tau perivaskulär vornehmlich im frontalen und mediotemporalen Neokortex in Verbindung mit axonalen Läsionen subkortikal (McKee et al. 2013, McKee et al. 2009). Neurofibrilläre und astrozytäre Tangles, sowie intraneuronale und intragliale TDP-43 immunoreaktive Einschlüsse zeigen sich ebenfalls charakteristisch (McKee et al. 2013, Grinberg et al. 2016).

3.1.4 Schädelhirntraumen als prädisponierender Faktor zur Demenzentwicklung

Die Demenz wird als eine Erkrankung des zentralen Nervensystems definiert, die mit einer allgemeinen Störung der Leistungsfähigkeit und kognitiver Fähigkeiten des Gehirns einhergeht. Es steht zurzeit keine kausale Therapie zur Verfügung. Es lassen sich unterschiedliche Formen der Demenz entsprechend ihrer Ätiologie einteilen. Die Demenz von Alzheimer Typ (AD) ist die häufigste Form der chronischen neurodegenerativen Störung des Gedächtnisses (Henry et al. 2016, Deak et al. 2016). Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft spricht von einer Prävalenz von 1,6 Mio. Demenzerkrankten in Deutschland im Jahr 2014 und einer Inzidenz von 300 000 pro Jahr.

Patienten klagen vor allem über Gedächtnisstörungen mit Betonung des Neugedächtnisses. Die zweithäufigsten Beschwerden stellen Störungen von Aufmerksamkeit, Konzentration und Antrieb dar. Die Demenz schreitet langsam progredient fort und beeinträchtigt zunehmend das alltägliche Leben der Patienten. Das Spektrum möglicher Symptome reicht von einer Aphasie, Apraxie und Agnosie bis hin zu Persönlichkeitsveränderungen.

Teils schwierig ist die Abgrenzung im Rahmen eines normalen Alterungsprozesses und eines pathologischen Prozesses. Sowohl strukturelle Veränderungen neuronaler Gewebe, wie zum Beispiel der Volumenverlust von weißer und grauer Substanz und die Erweiterung der inneren und äußeren Ventrikelräume, wie auch die Ablagerung von NFT sind Zeichen eines normalen Alterns (Asken et al. 2016).

In den letzten Jahren zeigte unterschiedlichen Forschergruppen Verbindungen zwischen degenerativen neurokognitiven Erkrankungen und Gehirnerschütterungen in der Vorgeschichte (Gardner et al. 2015, Deak et al. 2016). Bereits ein leichtgradiges SHT in der Anamnese erhöht das Risiko im weiteren Verlauf eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Collins-Praino et al. 2017).

Mit der Persistenz klinischer Symptome, wiederholten SHTs in der Vorgeschichte und einem jungen Lebensalter erhöht sich das Risiko für persistierende kognitive Einschränkungen. Wiederholte SHTs sind nicht nur mit einem erhöhten Risiko für kognitive Leitungseinschränkungen, sondern auch mit einer erhöhten Prävalenz dementieller Erkrankungen verbunden (De Beaumont et al. 2011, DeKosky et al. 2010, Gardner et al. 2014, Smith et al. 2013). Es wird dabei angenommen, dass unter anderem eine vermehrte GABA-vermittelte Inhibition zerebrale Plastizität hemmt. Diese Hemmung der intrakortikaler Plastizität im primär motorischen Kortex führt unter anderem zu einer verminderten Lernfähigkeit motorischer Fähigkeiten (De Beaumont et al. 2011). Dies kann klinisch in motorischen Testungen wie dem SRTT beobachtet werden (De Beaumont et al. 2011). Die Grundlagen der Pathophysiologie sind ebenso wie die Gründe der GABA-Erhöhung bisher unzureichend bekannt (De Beaumont et al. 2011, Zimerman et al. 2010). Die Latenz zwischen den erlittenen Traumata und dem Beginn einer neurodegenerativen Erkrankung konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden und zeigt sich interindividuell unterschiedlich (Deak et al. 2016).

Welcher Subtyp von dem Formenkreis der dementiellen Erkrankungen durch SHTs hervorgerufen wird, ist ebenfalls bisher ungeklärt. Es gibt Hinweise, dass der Subtyp durch die Art des Traumas beeinflusst wird (Collins-Praino et al. 2017). Vermutungen legen ebenfalls nahe, dass bereits einmalig mittel- oder schwergradige SHTs eine Entwicklung einer Alzheimer Demenz befördern, wobei multiple leichte SHTs eher zu einer CTE führen (Collins-Praino et al. 2017). Es verdichten sich die Hinweise, dass ein traumatisches Ereignis zerebral eine neuroinflammatorische Phase mit Ablagerung von Tau-Proteinen auslöst. Diese Neuroinflammation halte über das Ereignis hinaus an und ist potentiell reversibel (Collins-Praino et al. 2017, Cherry et al. 2016).

3.1.5 Die Rolle meiner wissenschaftlichen Arbeit

Es zeigt sich ein komplexes Krankheitsbild mit vielfältigen Variablen bei der Entstehung, der pathophysiologischen und klinischen Präsentation. Ebenso komplex zeigt sich die wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema. Es wird zusammenfassend ein uneinheitliches Bild von möglichen pathologischen Veränderungen des Gehirngewebes und der kognitiven Leistungsfähigkeit in der chronischen Phase nach SHT dargestellt.

Die Definitionen eines leichtgradigen SHTs bzw. mildTBI sind in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich. Von einer hohen Dunkelziffer bei klinisch unauffälligen Patienten ist auszugehen. Weiterhin wird der Mechanismus des Traumas als äußerst inhomogen bezeichnet

(Shenton et al. 2012). Ebenso uneindeutig zeigt sich die wissenschaftliche Datenlage bei der Betrachtung von kognitiven und bildmorphologischen Untersuchungen von Patienten, die sich in der semiakuten Phase nach Trauma befinden (Ling et al. 2012, Williams et al. 2012). Variablen sind der Schweregrad des initialen Traumas, der Erhebungszeitraum nach diesem sowie die Anzahl der Traumata.

Die Mehrzahl der wissenschaftlichen Studien bezieht sich auf die akute oder subakute Phase nach Trauma. Demnach lassen sich aus der bisherigen Datenlage nur bedingt Informationen über den chronischen Folgezustand bei stattgehabten SHTs ableiten. Nur wenige Studien untersuchten bis dato motorische Einschränkungen bei jungen Erwachsenen nach SHT. Die Arbeitsgruppe von Brown konnte Defizite im Rahmen visuell-motorischer Aufgaben bezüglich der schnellen und präzisen Ausführungen nachweisen (Brown et al. 2015). Vor allem im Rahmen komplexer Abläufe mit notwendiger neuronaler Interaktion zwischen mehreren Kompetenzen zeigten sich Defizite bei klinisch unauffälligen Patienten, die SHTs erlitten haben (Brown et al. 2015).

Das aktuelle wissenschaftliche Abbild zeigt dementsprechend Lücken auf. Im Rahmen dieser Studie betrachten wir ebendiese. Ich untersuchte junge Patienten, die sich in der chronischen Phase nach wiederholten SHTs befanden und versuche neue Erkenntnisse zu gewinnen. Insbesondere zeigt sich der Stellenwert dieser Arbeit zur Prävention dementieller Erkrankungen.

3.2 Motorisches Lernen

Motorisches Lernen bezeichnet die Gesamtheit der Prozesse, die zu dem Erwerb, Erhalt und den Veränderungen von motorischen Bewegungen führen. Darin eingeschlossen sind Bewegungsabläufe, Koordination und Kraftkontrolle. Motorisches Lernen als nur eine Ausprägung des Lernens, ist eine der Grundlagen für Anpassungsfähigkeit, Weiterentwicklung und auch Selbsterhaltung eines Lebewesens. Gegenstand früherer und aktueller Forschung sind die physiologischen Grundbausteine und Mechanismen, wie wir lernen und was das Lernen überhaupt definiert. Funktionseinschränkungen dieser Lernmechanismen, unabhängig von ihrer Genese, verdeutlichen die Bedeutsamkeit und Notwendigkeit dieser im alltäglichen Leben.

3.2.1 Physiologische Grundlagen

Einer der Vorreiter in der Beschreibung von Lernprozessen war Donald Hebb, der 1949 in seinem Buch "The Organisation of Behavior" erstmals das, was später als Hebb'sches Postulat

bekannt wird, titulierte: "When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one of both cells, such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased."

Neuronale Plastizität ist der Schlüsselbegriff im Bezug auf die physiologischen Grundlagen von Lernprozessen. Er beschreibt die strukturelle und funktionelle Veränderlichkeit von Verbindungen zwischen Neuronen auf der Ebene von Synapsen. Diese Erkenntnis veränderte das Bild des Gehirns eines statischen Netzwerks zu einem neuen, fluiden Modell von einem sich ständig veränderten Zusammenspiel unterschiedlicher Zellen des Nervensystems. Die Basis für jegliche Lernprozesse und Gedächtnisbildung ist nach aktuellem Wissensstand die zerebrale Plastizität. Grundsätzlich lassen sich zwei verschiedenen Formen des motorischen Lernens beschreiben: Explizites und implizites Lernen. Unter dem expliziten Gedächtnis subsumieren wir Fakten- und Ereigniswissen. Andererseits werden beim impliziten Gedächtnis unbewusst Informationen zu Fertigkeiten und Regeln, die durch Repetitionen erlernt werden, gespeichert. Diese Form des Lernens wird auch als prozedurales Lernen beschrieben. Beim Erlernen neuer Bewegungsmuster und motorischer Fertigkeiten lassen sich weiterhin drei verschiedene, miteinander verbundene Prozesse beschreiben: Bereits während der ersten Übung kommt es zu einem Trainingseffekt, der zur Optimierung der Bewegungsabläufe noch während dieser ersten Übung führen soll. In der Zeit zwischen den Ausführungen der Übung kommt es zur ersten Gedächtnisbildung. Durch erfolgreiche Wiederholung der Übung nach einem längeren Zeitraum formt sich schließlich das Langzeitgedächtnis zu dieser bestimmten Bewegungsinformation (Marquez et al. 2013). Gedächtnis dient der Speicherung von Lerninhalten, die erneut wieder aufgerufen und modifiziert werden können.

Die Adaptation von bereits gelernten Inhalten an äußere Umstände bezeichnet hier auch Bewegungsmuster oder das koordinierte Zusammenspiel unterschiedlichster Muskeln bzw. Muskelgruppen (Reis et al. 2011). Diese erlernten Inhalte sind veränderbar.

Elektrophysiologische Untersuchungen beschrieben initial an hippokampalen Strukturen die LTP (long-term potentiation) und LTD (long-term depression) als eine Form der zerebralen Plastizität (Stagg et al. 2011a). Kortikale neuronale Lernvorgänge werden als LTP-ähnlich betitelt (Stagg et al. 2011a). Durch Beeinflussung dieser Mechanismen lässt sich demnach auf das motorische Lernen hemmend oder fördernd einwirken. Einer der wichtigsten Neurotransmitter in Verbindung mit Lernprozessen stellt Gamma-Aminobuttersäure (GABA) dar.

Sowohl in Tiermodellen als auch in Untersuchungen am Menschen konnte die zentrale Rolle beim Lernprozess von GABA gezeigt werden (Stagg et al. 2011a). Verringerte Konzentrationen

zeigen sich vergesellschaftet mit einer geförderten LTP-ähnlichen Plastizität im Motorkortex und während des motorischen Lernens. De Beaumont und Kollegen beschreiben eine positive Korrelation zwischen dem impliziten motorischen Lernen und LTP-ähnlicher Plastizität (De Beaumont et al. 2011). NMDA in Verbindung mit lokal erniedrigter GABA-Konzentration induziert auch im motorischen Kortex LTP (Stagg et al. 2011c, De Beaumont et al. 2011, Reis et al. 2011, Stagg et al. 2013). Es zeigt sich weiterhin eine intensiviertere kortikale horizontale Verbindungen und Konnektivität entsprechend einer verbesserten Lernfähigkeit (De Beaumont et al. 2011).

Der primäre motorische Kortex, der Gyrus praecentralis, wird als Ort des motorischen Lernens beschrieben (Nitsche et al. 2003, Stefan et al. 2006, Reis et al. 2008, Marquez et al. 2013). Weitere kortikale und subkortikale Areale, darunter die sekundär motorischen Areale, das Cerebellum, das Striatum und thalamischen Kerngebieten (Reis et al. 2008) sind funktional der Motorik zuzuordnen. Zu den sekundär motorischen Arealen werden der supplementär motorische Kortex (SMA), der präfrontale Kortex und rostral inferiore Anteile gezählt (Nitsche et al. 2003). Die Bereiche des Neokortex sind während der frühen Phase des motorischen Lernens aktiv, sind aber auch an der Gedächtnisbildung motorischer Funktionen und der Kraftkontrolle beteiligt (Stefan et al. 2006, Marquez et al. 2013). Die frühe Phase des motorischen Lernens zeigte sich unabhängig von der Art der motorischen Aufgabe, die zu erlernen war. Im Gegensatz dazu zeigte sich die Gedächtniskonsolidierung als aufgabenspezifisch (Marquez et al. 2013). Marquez und Kollegen zeigen ebenfalls die funktional-örtliche Zuordnung von kortiko-striatalen Regelkreisen als wichtige Schaltstation sequenzieller Lernvorgänge (Marquez et al. 2013).

Sowohl der primär motorische Kortex als auch die sekundär motorischen Kortexareale zeigen eine erhöhte Aktivität während des Erlernens sequentieller Fingerbewegungen. Diese Aufgaben untersuchen das prozedurale, unbewusste Lernvermögen einer Testperson (Nitsche et al. 2003).

1.2.2 Einflussfaktoren auf motorisches Lernen

Das Ausmaß des motorischen Lernens und die Fähigkeit zur Kraftkontrolle zeigen eine deutliche interindividuelle Variabilität, die zu einem Anteil auf genetische, biologische und behaviorale Einflüsse zurückzuführen ist (Stagg et al. 2011a, Missitzi et al. 2013). Durch Erforschung der neurophysiologischen Grundlagen synaptischer Plastizität konnten neue Methoden zur Beeinflussung des Lernens identifiziert werden. Zu diesen Einflussfaktoren gehören neben der

Modulation körpereigener Signaltransduktionswege mittels Neurotransmitter, zum Beispiel GABA, ebenso die elektrische Stimulation neuronaler Strukturen. GABA, der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter, ist einer der Hauptakteure synaptischer Prozesse von Lernen und Gedächtnis. Intrazelluläre Signalkaskaden, die über ionotrope und metabotrope GABA-Rezeptoren vermittelt werden, führen unter anderem zu einem inhibitorischen Chloridioneneinstrom. Auch die Applikation von elektrischen Impulsen spielt eine Rolle bei der Beeinflussung von synaptischer Aktivität. Ein unterschwelliger Impuls wird bei der transkraniellen Gleichstromstimulation appliziert und soll das elektrophysiologische Pendant zum motorischen Training darstellen. Dieser schwache synaptische Input führt in Verbindung mit motorischem Training zu einer langfristig verbesserten synaptischen Effizienz (Reis et al. 2011). Ebenfalls kann die Stimulation der primär, als auch der sekundär motorischen Areale über eine erhöhte Erregbarkeit zu einer verbesserten motorischen Lernfähigkeit führen (Nitsche et al. 2003). Diese Beeinflussung motorischer Lernfähigkeit ist aufgabenspezifisch (Marquez et al. 2013).

Es gibt einige Variablen, die den Effekt der Stromapplikation auf eine Lernverbesserung beeinflussen: Polarität, Elektrodengröße, Positionen der Elektroden, Stromintensität und -dichte. Neben den technischen Einflussgrößen, die die Stromapplikation definieren, ist der zu beobachtende Effekt von der Komplexität der getesteten Aufgabe abhängig (Nitsche et al. 2003).

3.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

3.3.1 Prinzipien der tDCS

Transkranielle Gleichstromstimulation ist eine nicht-invasive Methode, das Nervensystem direkt zu beeinflussen. Bereits im 18. Jahrhundert wurde der Einfluss elektrischer Reizung auf tierisches Gewebe entdeckt. Luigi Galvani beobachtete eher zufällig als Erster eine durch elektrischen Strom ausgelöste Muskelkontraktion im Jahr 1780. Die ersten neuronalen elektrischen Reizungen wurden an Ratten mittels direkter, kortikaler Stimulation durchgeführt. Die transkranielle Applikation eines schwachen Gleichstroms genügt um intrazerebral Strom zu erzeugen, der neuronale Aktivität und dadurch menschliches Verhalten beeinflusst (Nitsche et al. 2008). Die transkranielle Gleichstromstimulation ist eine nicht-invasive Methode, um das Membranpotenzial von Nervenzellen zu beeinflussen. Dabei wird die Erregbarkeit nicht überschwellig, wie zum Beispiel bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), sondern

neuromodulierend beeinflusst. Der applizierte Strom führt zu einem unterschweligen Einfluss, es kommt zu keiner direkten prä- oder postsynaptischen Erregung (Nitsche et al. 2008).

Der Versuchsapparat besteht aus einer Stromquelle, ein mikroprozessorgesteuerter Stimulator, der mit einer Kathode und einer Anode verbunden ist. Die Anode wird als positiv geladene Elektrode definiert, wohingegen die Kathode die negativ geladene Elektrode darstellt. Der kontinuierlich applizierte Gleichstrom wird von der Stromquelle erzeugt, so dass Elektronen von der Anode zur Kathode fließen. Als Elektrodenmaterial werden Plattenelektroden aus leitendem Gummi verwendet. Zur Verringerung des Hautwiderstandes werden diese in mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Schwämmchen eingehüllt. Die Elektroden werden an entsprechenden Positionen auf dem Schädel der Versuchsperson platziert. Besonderer Stellenwert kommt dabei der Positionierung der Elektroden zu, auf die ich später noch weiter eingehen werde. Über einen festgelegten Zeitraum wird ein Gleichstrom mit einer Stromstärke von 1-2 mA appliziert.

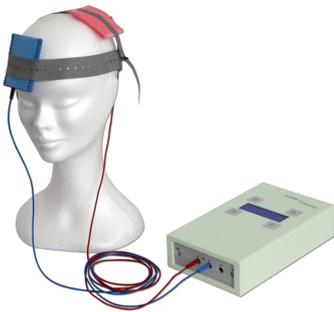


Abbildung 1: Versuchsaufbau zur transkraniellen Gleichstromstimulation

neuroConn Technology. (o. J.). Transkranielle Gleichstromstimulation. Abgerufen 13. April 2020, von <https://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator-plus.html>

Diese Methode zeigt sich sowohl in der Anwendung, als auch in den Effekten vielschichtig und komplex. Es ist zu beachten, dass die Bezeichnung einer aktiven Elektrode und einer Referenzelektrode nicht die neurophysiologische Basis widerspiegelt. Durch die Größe und Lage der Referenzelektrode wird versucht, die Einflussgröße dieser so gering wie möglich zu halten. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass die Referenzelektrode elektrisch und neuronal inert ist (Nitsche et al. 2008).

Es wird angenommen, dass circa die Hälfte des applizierten Stroms das Hirngewebe durch die Schädelkalotte erreicht. Auf der Basis experimenteller und theoretischer Untersuchungen gründet die Annahme, dass circa 45 Prozent des applizierten Stroms den Kortex erreicht (Lang et

al. 2005), dabei reicht die Spanne von 10 Prozent (Stagg et al. 2011b) bis zu 50 Prozent des Stroms (Nische et al. 2008). Die maximale Stromdichte findet sich in dem Kortexareal, das direkt unterhalb der Elektroden zu finden ist (Lang et al. 2005). Zu beachten sind weiterhin regionale Unterschiede der Leitfähigkeit von Kalotte, Galea etc. mit zum Teil inhomogener Leitung im Bereich von Fissuren und Gyri (Nitsche & Paulus 2007). Der Liquor cerebrospinalis zeigt eine hohe Konduktivität allgemein (Miranda et al. 2013).

Die Arbeitsgruppe um Miranda versucht, das durch die tDCS induzierte elektrische Feld detaillierter zu beschreiben. Es zeigt sich eine komplexe makroskopische und mikroskopische kortikale Geometrie und Aufbauweise. Kortikale Neurone werden nur durch die, zur ihrer Ausrichtung parallel stehenden Komponenten des elektrischen Felds polaritätsspezifisch beeinflusst. Mikroskopisch betrachtet, verteilen sich die pyramidalen kortikalen Zellen perpendikulär, deren Axone jedoch ebenso wie kortikale Interneuron dagegen parallel zur Kortexoberfläche. Das elektrische Feld unter den Elektroden richtet sich perpendikulär aus, wohingegen das Feld zwischen den Elektroden sich parallel zur Kortexoberfläche ausrichtet. Unterschiedliche Komponenten des elektrischen Feldes zeigen an unterschiedlichen Lokalisationen ihr Maximum. Unklar bleibt dabei, welche der Feldkomponente den Effekt durch tDCS mediiert (Miranda et al. 2013).

Der zu beobachtende Effekt der Stimulation hängt allgemein von verschiedenen Stellgrößen ab. Als Parameter zu benennen sind die Polarität, die Stimulationsdauer, -intensität und der Stimulationsort.

Die Polarität entscheidet, ob es zu einem exzitatorischen oder inhibitorischen Effekt auf das Membranpotenzial der Zellen kommt. Allgemein lassen sich durch die tDCS drei unterschiedliche Stimulationsmodi durchführen. Es handelt sich hierbei um eine anodale, kathodale und bimodale Stimulation. Im Rahmen dieser Arbeit konzentriere ich mich auf den anodalen Modus. Anodale Stimulation führt allgemein zu einer lokal erhöhten kortikalen Exzitabilität während und nach der Stimulation (Stagg et al. 2011b). Als neurophysiologische Basis werden vor allem intrakortikale Effekte, aber auch kortiko-spinale Effekte bei erhöhter Stromintensität und - dichte beobachtet (Stagg et al. 2011b). Diese intrakortikalen Effekte sind dabei nur lokal unterhalb der angebrachten Elektrode zu detektieren (Stagg et al. 2011b). Die Veränderung des Membranpotenzials ist dabei nicht homogen, sondern wird von Faktoren wie Ausrichtung der beeinflussten Zelle, der kortikalen Schicht und Lokalisation der Zelle und der Stromstärke beeinflusst (Nitsche et al. 2003).

Die Intensität des applizierten Gleichstroms ist einerseits von der Stromstärke, aber auch von der Stromdichte abhängig. Die Stromdichte beschreibt die pro Flächeneinheit applizierte Stimulationsstärke und berechnet sich demnach aus dem Quotienten von Stromstärke zu Elektrodengröße (Nitsche et al. 2008). Die Bandbreite der verwendeten Stromdichte in unterschiedlichen Studien reicht von 0,029 bis 0,08 mA/cm² (Nitsche et al. 2008). Mit zunehmender Dichte werden Effekte der Stimulation verstärkt (Nitsche et al. 2008). Weiterhin steigt mit zunehmender Stromdichte die Eindringtiefe und somit werden nicht nur kortikale Zellen beeinflusst. Als unerwünschte Nebenwirkung treten bei erhöhter Stromdichte als unangenehm beschriebene Dysästhesien auf. Die von Nitsche und Kollegen empfohlene Intensität liegt bei 0,057 mA/cm² (Nitsche et al. 2008).

Die Platzierung der aktiven Elektrode oberhalb des primär motorischen Kortex und der Referenzelektrode kontralateral supraorbital zeigte sich als der effizienteste Versuchsaufbau, um eine anterior-posteriore Flussrichtung des Stroms zur Steigerung der Exzitabilität des motorischen Kortex zu bewirken. (Nitsche et al 2008).

Die kathodale Elektrode weist eine größere Elektrodenfläche auf, um die Stromintensität gering zu halten und somit mögliche Effekte durch die lokale kathodale Stimulation zu minimieren. Diese Positionierung der Elektroden erwies sich nach Testung mehrerer Möglichkeiten der Elektrodenplatzierung als zuverlässig für eine positive Beeinflussung motorischer Funktionen (Reis et al. 2011, Nitsche et al. 2003).

Poreisz und Kollegen beschäftigten sich 2007 mit der Sicherheit dieser Methode und kommen zum Schluss, dass diese sowohl bei gesunden, wie auch erkrankten Probanden lediglich nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zeigt. Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind lokale Kribbelparästhesien, Müdigkeit und lokaler Juckreiz. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der gesunden Probanden die Inzidenz und der Intensität der Kribbelparästhesien erhöht war. Im Gegensatz dazu beschrieben die erkrankten Probanden häufiger Kopfschmerzen (Poreisz et al. 2007). Die häufig beschriebene Entwicklung einer Hautrötung gilt als Folge lokaler Vasodilatation (Nitsche et al. 2008). Um die gelegentlich beschriebenen Dysästhesien zu Beginn der Stimulation zu vermeiden wird empfohlen, den applizierten Strom "rampenförmig" jeweils über 10 Sekunden auf- und abzubauen. Eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen der transkraniellen Gleichstromapplikation ist die Induktion epileptiformer neuronaler Aktivität mit dem entsprechenden klinischen Bild durch die Modulation der elektrischen Aktivität kortikaler Zellen. Um dieses Risiko zu minimieren, wird vor Stimulation mittels Anamnese die Familienanamnese und mögliche Vorerkrankungen der

Testperson erhoben. Insgesamt betrachtet, ließen sich weder im kontrastmittelgestützten MR, noch im EEG oder über Veränderung von Biomarkern pathologische, durch tDCS-induzierte Veränderungen nachweisen (Nitsche et al. 2003).

Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit der Verblindung. Die rampenförmige Stromapplikation macht eine Scheinstimulation bei placebokontrollierten Studien möglich, da es die kutanen Missempfindungen reduzieren soll (Nitsche et al. 2008). Unter Stimulationsbedingungen wird die Stromapplikation für mindestens 20 Minuten aufrechterhalten (Nitsche et al. 2008). Mögliche Kribbelparästhesien werden jedoch im Rahmen der Gewöhnung nach kurzer Zeit nicht mehr von den Probanden wahrgenommen. Bei der Scheinstimulation beträgt die Stimulationszeit nur 30 Sekunden bei gleichem rampenförmigen Auf- und Abbau der Stromstärke wie unter Stimulationsbedingungen. Somit kann es unter Stimulations- und Scheinstimulationsbedingungen zu kutanen Missempfindungen kommen. Es ist demnach in den meisten Fällen den Probanden nicht möglich, zwischen Stimulation und Scheinstimulation zu unterscheiden.

Die Arbeitsgruppe um Stagg versuchte, die neurobiologischen Grundlagen hinter der elektrischen Neuromodulation zu erforschen. Es konnte beobachtet werden, dass die transkranielle Gleichstromstimulation keinen Effekt auf den Schwellenwert der intrakortikalen Erregung zur Auslösung einer motorischen Antwort hat. Vielmehr ist die Beeinflussung von Interneuronen über Calcium- und Natriumkanäle von Bedeutung. Die kurzfristige Wirkung der Stimulation verändert Potenzialeigenschaften von neuronalen Membranen, führen jedoch nicht initial zu einer Veränderung der synaptischen Plastizität (Stagg et al. 2011b). Die Nachwirkung mit langfristigeren Änderungen sollen im Gegensatz hierzu über rezeptormediierten Effekte, unter anderem über GABA-Signalwege und über NMDA-Rezeptoren von Interneuronen, gesteuert werden (Stagg et al. 2011a, Stagg et al. 2011b). Die synaptische Modulation zeigt sich in einer verminderten Konzentration des Neurotransmitters GABA (Stagg et al. 2011a, Stagg et al. 2011b) und über eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren (Stagg et al. 2011b). Repetitive tDCS soll ebenfalls zur Induktion einer späten LTP-ähnliche Plastizität führen (Monte-Silva et al. 2013). Langfristige Veränderungen sollen weiterhin auf Veränderungen von Proteinbiosynthese, Genexpression und intrazellulärem Calcium-Level basieren (Stagg et al. 2011b).

3.3.2 Effekte der tDCS auf das Lernen

Anodale Stimulation des primär motorischen Kortex führt zu einer gesteigerten Aktivität der primären und sekundär motorischen Areale (Stagg et al. 2011b). Vielfach sind die positiven Effekte der Stimulation auf motorische Fähigkeiten und das motorische Lernen, teils aufgabengebunden (Marquez et al. 2013), teils allgemein betrachtet, beschrieben worden. Anodale Gleichstromstimulation des Motorkortex zeigt sich mit einer verbesserten motorischen Lernfähigkeit (Stagg et al. 2011a, Nitsche et al. 2003). Durch die Anwendung über mehrere Minuten oder wiederholte Anwendungen kann ein länger anhaltender Effekt auf den humanen motorischen Kortex erzielt werden (Stagg et al. 2011b, Nitsche et al. 2008). Die Dauer der zu beobachtenden Effekte wird mit Stunden bis zu Monaten beschrieben. Vor allem bei steigender Stimulationsintensität oder -dauer zeigen sich länger andauernde und ausgeprägtere Veränderungen (Nitsche et al. 2008).

Bei zunehmender Intensität nehmen die Tiefenausbreitung und die Nebenwirkungen zu. Auch werden distante Neuronengruppen stimuliert. Deshalb wird für einen großen stimulatorischen Effekt die Dauer und nicht die Intensität moduliert (Nitsche et al. 2008).

Auf neurophysiologischer Basis konnte gezeigt werden, dass es zu einer Verminderung der GABA-Konzentration durch anodale tDCS kommt (Stagg et al. 2011a, Stagg et al. 2011b). Diese verminderte GABA-vermittelte Wirkung innerhalb des motorischen Kortex folgert in erhöhter Erregbarkeit und einer verbesserter Lernleistung (Stagg et al. 2011a). Weiterhin korrelieren nach Stagg die GABA-Veränderungen durch die transkranielle Gleichstromstimulation mit dem beobachteten Lernerfolg (Stagg et al. 2011a). Es konnte keine signifikante Veränderung der Glutamatkonzentration durch anodale transkranielle Gleichstromstimulation im primär motorischen Kortex detektiert werden (Stagg 2013). Die langfristigen Effekte der tDCS sollten demnach über GABA-vermittelte Prozesse erfolgen.

Bei der Anwendung von tDCS bei Personen, die wiederholt SHTs erlitten haben, steht diese Reduktion von GABA-vermittelten Prozesse einer pathologisch erhöhten Konzentration dieses Neurotransmitters durch die erlittenen Traumen gegenüber (De Beaumont et al. 2012). Über eine derartige Verminderung der GABA-medierte Inhibition fördert tDCS die neuronale Exzitabilität und somit schlussendlich auch das motorische Lernen (Wilke et al. 2017).

Neben diesen Effekten wurde auch die Wirkung der tDCS auf andere kognitive Fähigkeiten untersucht. Grammatikalisches (De Vries et al. 2009) und vokabularisches Wissen (Meinzer et al. 2014) wurden durch eine Stimulation mittels tDCS positiv beeinflusst. Weiterhin gibt es

Hinweise auf positive Effekte auf das deklarative Gedächtnis bei tDCS - Anwendung während des Schlafs (Marshall et al. 2004). Leider zeigte sich kein richtungsweisender positiver Effekt bei der therapeutischen Anwendung der tDCS im Rahmen der Alzheimer Forschung (Nardone et al. 2012). Allgemein wird dargestellt, dass die Anwendung der tDCS kognitive Fähigkeiten bei Gesunden und bei Erkrankten verbessert.

4 Fragestellung

4.1 Fragestellungen

Die bisherigen Forschungen konzentrierten sich insbesondere auf akute oder subakute Veränderungen nach SHT ohne Altersfokussierung der Probanden. Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Arbeit konzentriere ich mich auf die chronische Phase nach mehrfach stattgehabten SHTs bei jungen Patienten. Auf diesem Wege untersuchen wir an einem jungen und klinisch gesunden Patientenkollektiv, ob sich bereits kognitive und motorische Defizite zeigen und möglicherweise ein Anzeichen für ein erhöhtes Risiko für eine dementielle Erkrankung besteht. Wir untersuchten drei Fragestellungen:

1. Lassen sich kognitive und motorische Defizite bei Personen, die sich in der chronischen Phase nach multiplen, leichtgradigen Schädelhirntraumata befinden, nachweisen und quantifizieren?
2. Verbessert die Applikation direkter Hirnstimulation mittels tDCS motorische Fähigkeiten bei jungen Probanden, die wiederholt leichte SHTs erlitten haben?
3. Können mittels tDCS und deren positive Effekte die chronischen Einschränkungen nach multiplen SHTs verbessert bzw. therapiert werden?

4.2 Operationalisierung der Fragestellungen

Zur Messung von kognitiven Fähigkeiten wurde eine neuropsychologische Testbatterie, die das Kurz- und Arbeitsgedächtnis, die verbale Lern- und Merkfähigkeit, visuelle Lernkraft, Aufmerksamkeit, sowie Exekutivfunktionen und Wortflüssigkeit testet, verwendet (siehe Tabelle 1). Die motorischen Fähigkeiten und das motorische Lernvermögen wurden mittels zwei Aufgaben untersucht. Der Force Motortask untersucht das motorische Lernen im Rahmen des expliziten Gedächtnisses. Durch visuelle Kontrolle der ausgeführten motorischen Tätigkeit verfolgt der Proband seinen Fortschritt selbst. Neben dem expliziten Lernen untersucht diese

Aufgabe die motorische Koordination und Aufmerksamkeit. Unabhängig vom bewussten Erlernen von Informationen erfolgt prozedurales bzw. implizites Lernen durch Training in Form von motorischen Übungen oder kognitiver Routine (Rosenbaum et al. 2001). Erworben werden dabei neue Bewegungsmuster oder Informationsitems. Ein verbreitetes Paradigma zur Untersuchung des prozeduralen motorischen Lernens stellt die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. serial reaction time task, SRTT) dar. Diese Aufgabe stellt das Pendant des impliziten motorischen Lernens dar.

Zuerst wurde, entweder unter anodaler oder unter Scheinstimulation, der Force Motortask und anschließend der SRTT durchgeführt. Den genauen Versuchsaufbau und -ablauf erläutere ich im Verlauf.

4.3 Überblick über die Testinstrumente

Tabelle 1: Testinstrumente mit entsprechenden Zielparametern

Testinstrument	Zielparameter
Handpräferenz nach Oldfield	Händigkeit
Beck's Depression Inventar	Symptome einer Depression bzw. depressiven Verstimmung
Mini-Mental Status Test	Symptome einer neurokognitiven Einschränkung
Neuropsychologische Testung - VLMT - TMT - RWT - Zahlenspanne - Rey Figure - TAP	<ul style="list-style-type: none"> - Deklaratives Gedächtnis - Aufmerksamkeit, Intelligenz, Detektion neuropsychologischer Defizite - Wortflüssigkeit - Kurzzeitgedächtnis - Visuelles Gedächtnis, visuokonstruktive Fähigkeiten - Aufmerksamkeit, allgemeine Leistungsfähigkeit
SRTT	Implizites motorisches Lernen
Force Motortask	Explizites motorisches Lernen

VLMT: Lern- und Merkfähigkeitstest; TMT: Trail Making Test; RWT: der Regensburger Wortflüssigkeitstest;

TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; SRTT: serial reaction time task

4.4 Nutzen der Studie im soziokulturellen, wissenschaftlichen und klinischen Kontext

In den vergangenen Jahren zeigte sich ein gesteigertes gesellschaftliches und mediales Interesse an der Erforschung möglicher negativer Langzeitauswirkungen multipler Traumen im Rahmen einer Karriere im Berufssport. Verschiedene Zeitungen und Nachrichtendienste berichteten über den wissenschaftlichen Stand über die vergangenen Jahre (unter anderem: "Die Zeit" online Ausgabe 26.07.17, "Spiegel" online Ausgabe 15.03.16, the "New York Times" online Ausgabe 23.09.08). Es ist von gesellschaftlicher, sozioökonomischer und klinischer Relevanz, möglichst frühzeitig degenerative Prozesse zu erkennen, sowie deren Schweregrad und die klinische Prognose einzuordnen. Dies ist essenziell, um zeitnah therapeutische Möglichkeiten in vollem Maße auszunutzen. Bedeutend stellt sich das nicht nur aus dem Interesse der Patienten/Sportler auf eine Genesung selbst dar. Weiterhin werden die körpereigenen Resilienzfaktoren erforscht, die bis zu einer Schwelle, pathologische Hirnveränderungen entgegenwirken könnten und somit eine Krankheitsentstehung verhindern. Ebenfalls ließen sich gesamtgesellschaftliche und wirtschaftliche Auswirkungen von Multimorbidität, Krankheit, Invalidität mit all ihren Folgen eindämmen. Aus wissenschaftlicher Sicht zeigt sich die Relevanz an dem möglichen Erkenntnisgewinn bezüglich Lernprozessen, Mechanismen der Pathogenese traumatischer Hirnveränderungen und potenzielle Einflussmechanismen im Rahmen des Rehabilitationsprozesses sowohl auf Verhaltensebene als auch auf zellulärer bzw. molekularer Ebene.

Anzuführen ist auch weiterhin der Nutzen der Studie für die Versuchsteilnehmer selbst. Zum einen sind sie selbst Teil der Personengruppe mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für langfristige Einschränkungen durch sportinduzierte Traumen und profitieren demnach von derartigen Studienergebnissen. Zum anderen wurden positive Effekte der Hirnstimulation mittels tDCS auf unterschiedlichste Lernprozesse in Verbindung mit einem geringen Risiko für Nebenwirkungen gezeigt. Das bestehende Risiko-Nutzen-Verhältnis gilt als vertretbar.

5 Probanden, Material und Methodik

5.1 Formale Kriterien

Gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki (1966) und nach den ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung wurde die Studie aufgebaut und nach Genehmigung durch die Ethikkommission entsprechend den aktuellen Richtlinien und Empfehlungen "guter wissenschaftlicher Praxis" durchgeführt.

5.2 Studiendesign und -ablauf

Durchgeführt wurde die hier vorgestellte Studie im Zeitraum zwischen Oktober 2012 und November 2013. Es handelt sich um eine placebokontrollierte, einfach verblindete Studie mit einem "cross-over" Design. Im Rahmen dieser Studie wurden noch TMS-Untersuchungen mit tDCS-Intervention von Martin Bukowski, strukturelle MRT-Aufnahmen und spektralanalytische MRT-Aufnahmen in der physikalisch-technischen Bundesanstalt (PTB) in Berlin Charlottenburg durchgeführt. Auf diese zusätzlichen Messungen werde ich in meiner Arbeit nicht weiter eingehen und verweise diesbezüglich auf die Arbeit meiner Kollegen.

Der Studienablauf für jeden Probanden bestand aus insgesamt acht Sitzungen, zwei Sitzungen für die Voruntersuchungen, vier Sitzungen für die motorischen Aufgaben unter den Stimulationsmodi und zwei Sitzungen für die spektralanalytische MRT-Bildgebung unter den Stimulationsmodi. Die Voruntersuchungen bestanden aus einer MRT-Untersuchung im Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) der Charité Berlin und einer neuropsychologischen Testung zusammen mit einer Testung zur Aufmerksamkeitsprüfung, die in den Untersuchungsräumen des NeuroCure Clinical Research Centers (NCRC) in der Klinik für Neurologie Charité stattfanden. Die Termine mit den motorischen Testungen unter Stimulation fanden in mindestens sieben Tagen Abstand voneinander statt. Durchgeführt wurden diese ebenfalls in den Untersuchungsräumen des NCRC in der Charité Berlin Mitte.

Nach eingehender Aufklärung bezüglich Verhaltensregel, Kontraindikationen und Auswirkungen wird das Risiko einer MRT-Untersuchung bei den Versuchsteilnehmern als minimal und vertretbar eingestuft. Die Studienteilnehmer erhielten nach Abschluss aller Untersuchungen eine Aufwandsentschädigung von 150 Euro.

5.2.1 Rekrutierung und Teilnahmebedingungen

Die Teilnehmer konnten über Internet- und Charité-Intranetaufrufe, sowie über Handzettel und persönliche Kontaktaufnahme rekrutiert werden. Insgesamt konnten 154 Personen gescreent werden. Eingeschlossen wurden 50 Teilnehmer, davon waren 20 Teilnehmer der Gruppe mit anamnestischen SHTs und 30 Teilnehmer der Kontrollgruppe zuzuordnen. Bereits vor Testbeginn mussten 7 Probanden aufgrund fehlender Erreichbarkeit ausgeschlossen werden. Ein sekundärer Ausschluss von weiteren 8 Probanden erfolgte zur statistischen Auswertung bei inkomplett durchgeführter Testreihe.

Nach Aufklärung der Teilnehmer über das Ziel, den Ablauf und die möglichen Nebenwirkungen der eingesetzten Untersuchungsmethoden im persönlichen Gespräch, als auch nach Aushändigung von Informationsmaterial wurden die Teilnehmer nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Ausfüllen des MRT- und eines tDCS-Fragebogens in die Studie eingeschlossen. Während einer der Voruntersuchungen wurden anamnestisch Ein- und Ausschlusskriterien im persönlichen Gespräch erfasst. Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 2 aufgeführt. Anhand der Anzahl der bisher erlittenen Gehirnerschütterungen ersten Grades wurden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt. Teilnehmer ohne bekannte SHTs gehörten der Kontrollgruppe an, Probanden mit mindestens zwei SHTs ersten Grades in Ihrer Anamnese wurden der Patientengruppe zugeordnet. Die Kriterien für ein stattgehabtes SHTs ersten Grades war eine erlittene Commotio cerebri im Rahmen einer sportlichen Tätigkeit, z. B. im Sinne eines Kopfanpralls. Ein Bewusstseinsverlust von bis zu maximal 30 Minuten, eine GCS zwischen 13 und 15 waren dabei einem leichten SHT entsprechend. MR-tomographische Auffälligkeiten stellten ein Ausschlusskriterium dar. Bei einem höhergradigen SHT mittelschweren oder schweren Grades sind eine Bewusstlosigkeit länger als 30 Minuten und eine GCS kleiner 13 ausschlaggebend.

Bei allen untersuchten Probanden handelte es sich um freiwillige Teilnehmer, die Benennung der Probanden mit anamnestischen SHTs als Patientengruppe dient lediglich einer besseren Übersicht.

Tabelle 2: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien der Kontroll- und der Patientengruppe.

Gruppen	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Kontrollen	<ul style="list-style-type: none">- Alter: 20-50 Jahre- Regelmäßige sportliche Betätigung: mindestens zwei Stunden pro Woche	<ul style="list-style-type: none">- Bekannte Kopfverletzungen- Bekannte Gehirnerschütterungen- Jegliche Form von Metallen im Körper, inkl. Endoprothesen

		<ul style="list-style-type: none"> - Stattgehabte Kopfoperationen - Neurologische und psychiatrische Erkrankungen oder Anhalt für depressive Symptomatik (BDI) - Bekannte Epilepsie oder positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie - Konsum von > 50g Alkohol pro Tag - Konsum von > 10 Zigaretten pro Tag - Konsum von > 5 Tassen Kaffee pro Tag - Nikotinentzug - Großflächige Tattoos - Klaustrophobie - Herzerkrankungen oder Herzschrittmacher - Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten oder anderen Substanzen - Medikamentenpumpe - Bei Frauen: Anhalt für Schwangerschaft oder Stillzeit
Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - Alter: 20-50 Jahre - regelmäßige sportliche Betätigung: mindestens zwei Stunden pro Woche - bisher mindestens zwei Gehirnerschütterungen ersten Grades als Sportverletzung erlitten, das letzte Ereignis vor mindestens 3 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> - Bekannte Gehirnerschütterungen höheren Grades - Nur eine bisher bekannte Gehirnerschütterung - Letzte bekannte Gehirnerschütterungen vor weniger als 3 Monaten erlitten - Jegliche Form von Metallen im Körper, inkl. Endoprothesen - Stattgehabte Kopfoperationen - Neurologische und psychiatrische Erkrankungen oder Anhalt für depressive Symptomatik (BDI) - Bekannte Epilepsie oder positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie - Konsum von > 50g Alkohol pro Tag - Konsum von > 10 Zigaretten pro Tag - Konsum von > 5 Tassen Kaffee pro Tag - Nikotinentzug - Großflächige Tattoos - Klaustrophobie - Herzerkrankungen oder Herzschrittmacher - Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten oder anderen Substanzen - Medikamentenpumpe - Bei Frauen ein Anhalt für Schwangerschaft oder stillende Frauen

5.2.2 Probanden

Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir insgesamt 35 Probanden. Entsprechend der Kriterien gehörten 20 Probanden der Kontrollgruppe und 15 Probanden der Patientengruppe an. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Bildungsjahre ($t(33) = 0,503$, $p > 0,05$; Kontrollgruppe: Mittelwert \pm Standardabweichung = $15,50 \pm 1,89$; Patientengruppe: Mittelwert \pm Standardabweichung = $15,17 \pm 1,99$) oder im Bezug auf das Alter der Probanden ($t(33) = 0,556$, $p > 0,05$; Kontrollgruppe: Mittelwert \pm Standardabweichung = $25,10 \pm 5,13$; Patientengruppe: Mittelwert \pm Standardabweichung = $24,20 \pm 4,16$) zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Gruppenvergleich bezüglich der Merkmale Bildungsjahre, Alter und Anzahl der SHTs

	Bildungsjahre	Alter in Jahren	Anzahl der SHTs
Kontrollgruppe (N = 20)	$15,50 \pm 1,89$	$25,10 \pm 5,13$	$0,00 \pm 0,00$
Patientengruppe (N = 15)	$15,17 \pm 1,99$	$24,20 \pm 4,16$	$2,53 \pm 0,92$
Signifikanz (t-Test)	$p = 0,618$	$p = 0,582$	$p = 0,000$

In der Patientengruppe wurde weiterhin darauf geachtet, dass die letzte Gehirnerschütterung mindestens drei Monate vor Studieneinschluss erlitten wurde, da in diesem Studienansatz ausschließlich das chronische Stadium der Gehirnerschütterung ersten Grades untersucht werden sollte. Die mittlere Anzahl der SHTs in der Probandengruppe lag bei 2,53 (siehe Tabelle 3). Tabelle 4 gibt eine Auflistung über die Sportart, im Rahmen welcher die SHTs erlitten wurden, sowie die insgesamt Anzahl und die Latenz seit dem letzten SHT für die Patientengruppe auf.

Tabelle 4: Auflistung der Charakteristika in der Patientengruppe

	Sportart	Anzahl der SHTs	Latenz seit letztem SHT
1	Eishockey	2	Dez.12
2	Skating	4	Okt.10
3	Rugby	3	Apr.10
4	Sturz	5	Mai.10
5	Football	3	Aug.08
6	Football	2	2010

7	Fussball	3	Jun.12
8	Sturz	2	Okt.11
9	Fussball	2	Apr.04
10	Football	3	Jun.12
11	Football	2	Jul.11
12	Football	2	2012
13	Football	2	2016
14	Football	3	2001
15	Football	3	2012

5.3 Methoden

5.3.1 Neuropsychologische Testung

Im Rahmen der Voruntersuchung unterliefen alle Probanden eine neuropsychologische Testbatterie. Im weiteren Verlauf wird auf die durchgeführten Untersuchungen im Einzelnen eingegangen. Als grundlegende Untersuchungen wurden das Beck's Depression Inventar Testung (BDI), der Mini-Mental-Status Test (MMST) und die Überprüfung der Handpräferenz nach Oldfield durchgeführt. Zur Untersuchung von kognitiven Funktionen, wie zum Beispiel Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Gedächtnis, wurde eine Testbatterie aus verschiedenen Untertestungen bei allen Probanden erhoben. Dazu zählten der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), der Trail Making Test (TMT), der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), eine Zahlenspanne und die Rey-Figure (ROCF). Es wurde bei der Durchführung darauf geachtet, dass alle Interviews und Testungen ohne störende Einflüsse durchgeführt wurden. Tabelle 5 zeigt die Zusammenfassung der neuropsychologischen Testungen mit den entsprechend getesteten kognitiven Fähigkeiten.

5.3.1.1 Beck's Depression Inventar (BDI)

Ursprünglich entwickelt von Aaron T. Beck gibt es neben dem BDI (1961), zwei weiterentwickelte Varianten BDI-IA (1978) und BDI-II (1996). Verwendet wurde hier die BDI-II Testung in deutscher Übersetzung. Im Zusammenhang mit den Folgen von Kopfverletzungen wurde dieser Score zur Quantifizierung verwendet (Salmond et al. 2005; Malec et al. 2010). Bestehend aus 21 Fragen gilt diese Untersuchung als Screeningverfahren für depressive

Stimmungszustände. Als Antwort soll je ein Score bezüglich des Ausmaßes des abgefragten Symptoms angegeben werden. Es wurden hiermit Symptomkomplexe, die mit Depression einhergehen können, identifiziert. Dazu zählen unter anderem Schuldgefühle, Appetitlosigkeit und ungewollte Gewichtsreduktion oder Müdigkeit. Bei erreichten Punktzahlen zwischen 0 und 13 wird von keiner oder einer nur minimaler depressiver Symptomatik (> 9) gesprochen. 14 bis 19 entsprechen einer milden, 20 bis 28 einer moderaten und 29 bis 63 einer schweren depressiven Symptomatik.

Das Charakteristikum der Selbstauskunft kann zu subjektiven Fehler bezüglich Unter- oder Überschätzung möglicher Symptome führen. Dennoch zeigt die BDI-Untersuchung eine hohe interne Konsistenz sowie eine hohe Re-Test Reliabilität, sie ist demnach robust gegenüber äußeren Einflüssen (Beck et al. 1984, Beck et al. 1996, Kühner et al. 2007).

5.3.1.2 Fragebogen zur Handpräferenz nach Oldfield

Anhand eines Fragebogens nach Oldfield (1971) wurden bei den Probanden die Handpräferenz durch Abfragen alltäglicher Bewegungen und Tätigkeiten festgestellt und dokumentiert. Der Edinburgh Inventory Fragenkatalog beinhaltet 10 Items. Zu den abgefragten Tätigkeiten zählen unter anderem Schreiben, Zähne putzen und eine Schachtel öffnen. Alle abgefragten Items gelten als geschlechts-, kultur- und sozioökonomisch unabhängig.

Sowohl die transkranielle Gleichstromstimulation, die linkshemisphäriell über dem motorischen Kortex angelegt wurde, wie auch der Force Motortask durch die rechte Daumenbewegung zielen auf Fokussierung der Untersuchung motorischer Eigenschaften auf die rechte Hand bzw. den linkshemisphäriellen Motorkortex hinaus. Hierfür ergibt sich die Notwendigkeit der Evaluation der Handpräferenz bei den Studienteilnehmern, um ein möglichst homogene Gruppe zu erhalten und Interferenzen beim Lernen durch die gegebene Händigkeit zu minimieren.

5.3.1.3 Mini-Mental Status Test (MMST)

Dieses in der klinischen Praxis verwendete Screeningverfahren, auch Folstein-Test genannt, wurde auch in Rahmen dieser Studie zur Feststellung von kognitiven Defiziten verwendet (Folstein et al. 1975, Rosselli et al. 2000). In einem 10-minütigen persönlichen Interview werden insgesamt neun Aufgabenkomplexe, bestehend aus 30 Einzelfragen bzw. -aufforderungen bearbeitet. Pro erfolgreich erledigten Teilaspekt erhielt der Proband einen Punkt.

Gesamtpunktzahlen, errechnet aus der Addition der einzeln erreichten Punkte, unter 25 werden als pathologisch gewertet und diese Teilnehmer müssen von der Studie ausgeschlossen werden. Getestet werden zeitliche und räumliche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, Sprachverständnis und die Fähigkeiten Lesen, Rechnen, Schreiben und Zeichnen.

Hier wurde der Test als grobes Screeningverfahren an der klinisch unauffälligen Probandengruppe durchgeführt, um möglicherweise kognitive Defizite im demenziellen Formenkreis festzustellen (Anthony et al. 1982). Keiner der Probanden erreichte diese Ausschlussgrenze.

5.3.1.4 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Diese Testung erfasst die deklarative Gedächtnisform in verbaler Form (Müller et al. 1997, Helmstaedter et al. 2001). Dabei repräsentiert sich der VLMT als eine standardisierte deutschsprachige, validierte und normierte Version des Rey Auditory Verbal Learning Tests (RAVLT), der ursprünglich auf einen Test des Schweizer Psychologen André Rey (Rey 1964) zurückgeht. Weiterentwickelt und vom Französischen ins Englische übersetzt wurde der Test (Auditory Verbal Learning Test) in Amerika und 1990 ins Deutsche übersetzt.

Die Untersuchung beinhaltet eine primäre Wortliste aus 15 semantisch unabhängigen Substantiven, einer Interferenzliste aus 15 anderen Substantiven und einer dritten Wortliste, in der neben den bisher bekannten Substantive noch 20 weitere aufgeführt sind. Diese zusätzlichen Wörter der dritten Liste ähneln entweder in semantischer oder phonetischer Art den Substantiven der ersten beiden Listen.

Nach dem ersten Vorlesen der primären Wortreihe wird der Proband aufgefordert, diese so vollständig und unabhängig von der ursprünglichen Reihenfolge wie möglich zu wiederholen. Dieser Vorgang wird fünfmal wiederholt, gefolgt vom gleichen Prozedere nach einem einmaligen Vortragen einer Interferenzliste. Nach einer bestimmten zeitlichen Latenz soll die primäre Wortreihe reproduziert werden. Zuletzt wird die dritte Liste mit der Aufgabe, Substantive der primären Wortreihe wiederzuerkennen, vorgelesen.

Müller und Kollegen beschrieben sowohl eine Kurzzeit- als auch eine Langzeitkomponente, die unabhängig voneinander getestet werden. Die ersten fünf direkt nacheinander durchgeführten Durchläufe entsprechen einer Leistung des Kurzzeitgedächtnisses und die Abfrage nach zeitlicher Verzögerung definiert die Fähigkeiten des Langzeitgedächtnisses. Weiterhin kann die

Reproduktionsleistung als Supraspanne und der interferenzbedingte Gedächtnisverlust sowie die Wiedererkennungslleistung gemessen werden (Müller et al 1997).

5.3.1.5 Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test (TMT) gilt als Teil der Pittsburgh Steelers Neuropsychologischen Batterie zur Objektivierung von neuropsychologischen Defiziten nach Gehirnerschütterung (Lovell et al. 1998, Reitan 1985, Collins et al. 1999). Zur Untersuchung von Aufmerksamkeit, mentaler Flexibilität, Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuokonstruktiven und exekutive Fähigkeiten sowie bei neuropsychiatrischen Defiziten wird diese Testung durchgeführt (Bowie et al. 2006). Der Test besteht aus zwei Untertestungen, TMT Teil A untersucht die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Probanden und motorische Schnelligkeit. Die Aufgabe im TMT Teil B besteht im Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus zur Untersuchung höherer Funktionen, wie z.B. kognitiver Flexibilität und Exekutivfunktionen.

Teil A besteht aus 25 Kreisen, gekennzeichnet mit den Zahlen von 1 bis 2. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich zu verbinden. Teil B enthält neben den Kreisen mit Zahlen von 1 bis 13 auch Kreise mit den Buchstaben "A" bis "L". Hier wird der Proband aufgefordert, schnellstmöglich abwechselnd Zahlen und Buchstaben aufsteigend zu verbinden. Wiederum ist das Absetzen des Stiftes untersagt worden. Jeweils werden sowohl die Zeit bis zur Vollendung der Untertests als auch die Anzahl der Fehler dokumentiert. Die verwendeten Rohwerte sind die benötigten Zeiten.

5.3.1.6 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) besteht aus der Testung von formallexikalischer und semantischer Wortflüssigkeit (Aschenbrenner et al. 2000). Neben der Untersuchung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit wird auch die Fähigkeit zum divergenten Denken und zur spontanen Produktion von Begriffen des lexikalischen Wissens getestet. Die Leistung der formallexikalischen Wortflüssigkeit durch die Buchstaben-Untertests und diejenige der semantischen Wortflüssigkeit durch das Abfragen von Kategorien geprüft. Bei jedem Untertest wird der Proband aufgefordert, innerhalb von 120 Sekunden, so möglichst viele Begriffe im Rahmen der vorgegebenen Aufgabe zu nennen. Notwendig für die adäquate Bearbeitung dieser

Untersuchung sind intaktes lexikalisches und semantisches Wissen, sowie fundamentale Sprachfähigkeiten und intakte motorische Fertigkeiten (Strauss et al. 2006).

Die erste Bedingung forderte den Probanden auf, möglichst viele Begriffe mit dem Anfangsbuchstabe "S" zu nennen. Dieser Untertest objektiviert die formal-flexible Flüssigkeit. Dem zweiten Untertest lag die Bedingung des Kategorienwechsels zugrunde, in dem der Proband Begriffe mit Anfangsbuchstaben "G" und jene mit Anfangsbuchstaben "R" abwechselnd verbal kommunizieren sollte. Zugelassen waren Substantive, Verben, Adjektive und Namen. Ungültig waren Wörter mit anderem Anfangsbuchstaben, Neologismen, Wörter aus einer anderen Sprache, Fehler beim Kategorienwechsel und Repetitionen von bereits genannten Begriffen. Zur Testung der semantischen Wortflüssigkeit wurden die zwei Untertestungen mit Aufzählung von Lebensmitteln sowie abwechselnd von Blumen und Kleidungsstücken durchgeführt. Gültig waren Substantive, nicht zulässig waren Repetitionen sowie sinnverwandte Begriffe. Die Anzahl der richtigen Begriffe wurde jeweils protokolliert und als Rohwerte verwendet.

5.3.1.7 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts

Entnommen aus der deutschen Adaption des "Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung", testet die Zahlenspanne das verbale Kurzzeitgedächtnis und Aufmerksamkeit (Härtling 2000). Während des Hörens einer Reihenfolge von Zahlen, wird der Teilnehmer aufgefordert, sich so viele wie möglich zu merken und anschließend wörtlich zu reproduzieren.

Die Zahlenspanne besteht aus zwei Teilen. Im ersten Abschnitt werden dem Probanden Zahlenreihen mit ansteigenden Zahlenstellen vorwärts vorgelesen. Angefangen mit einer dreistelligen Zahlenreihe, wird bei fehlerfreier Wiederholung eine vierstellige Reihe vorgetragen. Dieser Vorgang wiederholt sich, bis zur fehlerfreien Wiederholung der letzten, achtstelligen Zahlenreihen. Bei mehr als 2 fehlerhaft reproduzierten Zahlenreihen gilt dieser Teil der Zahlenspanne als beendet. Die Zahlenspanne vorwärts beschreibt Fähigkeiten von Aufmerksamkeit und unmittelbarer verbaler Reproduktion (Ravnikilde et al. 2002).

Im zweiten Teil des Tests werden wiederum Zahlenspannen, angefangen mit einer dreistelligen bis zu einer maximal achtstellig reichenden Reihe, rückwärts vorgelesen. Wieder wird die fehlerfreie Reduplikation der Zahlenreihen vom Teilnehmer gefordert. Auch hier wird nach mehr als zwei fehlerhaft wiederholte Zahlenreihen der Teil der Untersuchung vorzeitig beendet. Die Zahlenspanne rückwärts testet neben den Qualitäten des ersten Teils auch das Arbeitsgedächtnis

Eine erniedrigte Punktzahl für das direkte Abzeichnen der Figur sprechen für Defizite in der visuellen Perzeption und in den Fähigkeiten der visuomotorischen Integration. Einschränkungen und somit eine erniedrigte Punktzahlen in der Aufgabe nach Latenz deuten auf eine reduzierte Fähigkeit des visuell-konstruktiven Abrufens von Gedächtnisinhalten hin (Shin et al. 2006).

Tabelle 5: Bestandteile der neuropsychologischen Testung

Leistungsqualität	Test
verbale Lern- und Merkfähigkeit	VLMT: Abruf nach Durchgang eins und fünf, kumulierter Lernzuwachs (Summe Durchgang eins bis fünf), verzögerter Abruf (Durchgang 7), Wiedererkennen (fehlerkorrigierte Wiedererkennungsliste)
Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis	WMS-R: Zahlennachsprechen vorwärts WMS-R: Zahlennachsprechen rückwärts
Aufmerksamkeit	Trail Making Test: Teil A
Exekutivfunktion	Trail Making Test: Teil B RWT: Formallexikalischer Kategoriewechsel (Wechsel "G-R") RWT: Semantischer Kategoriewechsel (Wechsel "Kleidungsstücke-Blumen")
Wortflüssigkeit	RWT: Formallexikalisch Wortflüssigkeit (Buchstabe "S") RWT: Semantisch-kategorielle Flüssigkeit ("Lebensmittel")
visuelle Lern- und Merkfähigkeit	RCFT: Abruf (freier Abruf nach 30 Minuten)
räumlich-rekonstruktives Vermögen	RCFT: Kopie (Abzeichnen einer komplexen Figur)

VLMT: verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; WMS-R: Wechsler Memory scale - revidierte deutsche Fassung, Zahlenspanne; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest; RCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

5.3.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Zur Messung der einzelnen Qualitäten der Aufmerksamkeit ist die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung ein verwendetes Verfahren. In der klinischen Praxis kommt diese Testreihe auch zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses eine Bedeutung zu (Frommelt et al. 2010, Gronwall et al. 1975). Probanden saßen bei diesem Testaufbau vor einem Laptop und erhielten eine einzelne Taste, die vor Ihnen auf dem Tisch platziert wurde. Diese Taste sollten sie mit einem Finger Ihrer Wahl der rechten Hand je nach Aufgabenstellung drücken.

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) beinhaltet diverse Untertests zur Messung des Aufmerksamkeitsniveaus über Reaktionszeitenmessung. Hierbei sollten motorische Aufgaben von geringer Komplexität mit leicht unterscheid- und identifizierbaren visuellen Stimuli vom Teilnehmer durchgeführt werden. Insgesamt stehen 12 Untertests zur Auswahl. Die verwendeten Untertestungen waren "Alertness", "geteilte Aufmerksamkeit" und "Go/NoGo". Interferierende Faktoren, wie motorische oder visuelle Einschränkungen der Teilnehmer wurden vor Beginn der Testung ausgeschlossen oder behoben. Gemessen wurden die Reaktionszeiten und die fehlerhaften Reaktionen als Kriterium für Leistungsfähigkeit.

Die Aufgabe "Alertness" überprüft die einfache Reaktion auf einen visuellen Stimulus und lässt sich in drei Prozesse untergliedern: ein allgemeiner Wachzustand, auch tonisches Arousal bezeichnet, die Aufrechterhaltung der Reaktionsbereitschaft über einen Zeitraum, auch intrinsisches Arousal genannt und die kurzfristige Fokussierung der Aufmerksamkeit auf ein erwartetes Ereignis oder phasisches Arousal. Der Reiz wurde in Form eines aufleuchtenden Kreuzes in der Mitte des Bildschirms dem Teilnehmer präsentiert.

Die Testung "Alertness" untergliederte sich dabei weiter in vier Teile, dem "ABBA"-Design folgend. Der erste und vierte Durchgang erfolgte unter Präsentation ausschließlich eines visuellen Stimulus, der zweite und dritte noch unter einem zusätzlichen akustischen Signals, ein Warnreiz. Jeweils war das Ziel, schnellstmöglich nach Erscheinen des Kreuzes die Taste zu drücken. Jeder der Blöcke besteht aus 20 Zielreizen.

Bei der Aufgabe "geteilte Aufmerksamkeit" werden mehrere visuelle Stimuli auf dem Bildschirm präsentiert. Es wurden insgesamt 100 Reize dargeboten, 17 davon waren kritisch, d.h. auf diese sollte schnellstmöglich ein Tastendruck erfolgen. Im zentralen Bildschirmbereich zeigte sich ein quadratisches Bild mit der Ausdehnung von vier mal vier Punkte. Innerhalb dieses Feldes erschienen sechs bis acht Kreuze. Sobald diese Kreuze die Ecken eines kleinen Quadrats bildeten, sollte der Tastendruck erfolgen. Gefordert wird das Erkennen einer

bestimmten Formation von Kreuzen innerhalb der gezeigten Struktur. Diese Aufgabe prüft die Fähigkeit des Teilnehmers, seine Aufmerksamkeit simultan auf unterschiedlich ablaufende Prozesse zu steuern.

Der Aufgabenteil "Go/NoGo" forderte die Teilnehmer auf, eine nicht-adäquate Reaktion unterdrücken zu können. Gezeigt werden zwei unterschiedliche Reize, ein Plus oder ein Kreuz, wobei nur bei einem Kreuz schnellstmöglich die Taste betätigt werden soll. Gezeigt werden insgesamt 40 Reize, davon sind 20 kritisch, auf die ein Tastendruck schnellstmöglich erfolgen soll. Das Ziel besteht darin, eine durch extern getriggerte Reaktion zu Gunsten einer intern kontrollierten Verhaltensweise zu unterdrücken.

Automatisiert berechnet und als Rohwerte wurden die Reaktionszeiten verwendet.

5.3.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die transkranielle Gleichstromstimulation erfolgte mit einem Eldith DC-Stimulator (neuroCoon GmbH, Ilmenau, Deutschland, CE-zertifiziert), einer mikroprozessorgesteuerter Konstantstromquelle mit einer maximalen Stromstärke von 5 mA. Die verwendete Schwammelektrode zur Stimulation hatte eine Größe von 39 cm^2 ($6,5\text{cm} * 6\text{cm}$). Die aus gleichem Material bestehende Referenzelektrode hatte eine Größe von $76,5 \text{ cm}^2$ ($9\text{cm} * 8,5\text{cm}$). In den Untersuchungen dieser Arbeit wurde eine Stromintensität von 0,026 (bei 1mA Stromstärke und einer Elektrodengröße von 39cm^2) verwendet. Zur Befeuchtung der Schwammelektroden wurde isotone NaCl-Lösung verwendet (Fresenius isotonische Kochsalz-Lösung: NaCl 0,9%, Na 154 mmol/l, Cl 154 mmol/l, pH= 4,5 - 7). Die Anode wurde über dem Areal zur Handrepräsentation des linken Motorkortex (M1) platziert. Die Platzierung der Elektrode erfolgte nach dem 10-20-System zur Platzierung von EEG-Elektroden an der Position C3 links. Die Kathode wurde als Referenzelektrode kontralateral supraorbital angebracht (Nitsche et al. 2008). Beide Elektroden wurden mit Gummibändern fixiert. Die Position der Elektroden war unabhängig von der Stimulationsart (siehe Abbildung 3).

Jeder Proband erhielt einen Termin unter anodaler und einen Termin unter Scheinstimulation. Die Reihenfolge der Stimulationsarten wurde randomisiert zugeteilt. Beide Stimulationsarten wurden für 20 Minuten appliziert. Die anodale Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke 1mA über 1215 Sekunden mit einer dementsprechenden Stromintensität ($1\text{mA}/39\text{cm}^2$) von 0,0256. Bei der Scheinstimulation reguliert sich das Gerät nach 10 Sekunden herunter (fade in) und am

Ende über 10 Sekunden wieder hinauf (fade out). Die ganze Apparatur verbleibt aber für die restlichen 20 Minuten. Somit ist eine Verblindung der Probanden möglich.

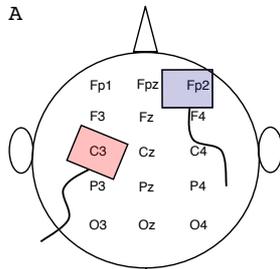


Abbildung 3: Versuchsaufbau der Elektrodenplatzierung bei motorischer Stimulation linkshemisphäriell (Nitsche et al. 2008)

5.3.4 Motorische Aufgaben

5.3.4.1 Force Motortask

Der Force Motortask stellt als motorische Übung, die mit dem rechten Daumen durchzuführen war, ein bereits verwendetes Paradigma dar um motorisches Lernen zu erfassen und zu objektivieren (Stefan et al. 2006; Zeller et al. 2010; Missitzi et al. 2013). Die Probanden sind angehalten, in regelmäßigen Abständen (mit einer Frequenz von 0,5 Hz) und unter visueller Kontrolle einen zuvor festgelegten Zielpunkt mittels Adduktion des rechten Daumens zu erreichen. Die vom Probanden aufgewendete Kraft wird dabei mithilfe eines Force Transducers (Force Transducer, Grass Technologies, Grass Instruments CO, West Warwick, RI, USA) aufgezeichnet und über einen angeschlossenen Bildschirm im Rahmen eines Koordinatensystems visualisiert. Dieser ist auch für den Probanden sichtbar. Die verwendete Software zur Darstellung der Kraftkurve auf dem Bildschirm war Signal 4.09 (Signal Application Program). Zu Beginn der Testung erfolgt die Bestimmung der Maximalkraft. Anschließend wird ein Punkt in dem Koordinatensystem definiert, den der Proband mit seiner simultan zur Bewegung erzeugten Kraftkurve treffen sollte. Dieser Punkt wird definiert durch 35% der zuvor maximal erreichten Kraft zum Zeitpunkt 1,215 Sekunden nach Beginn des jeweiligen Fensters mit einer Dauer von Sekunden. Insgesamt bestand die Messung aus 10 Blocks mit je 50 Durchläufen und etwa einer Minute Pause jeweils zwischen den Blocks.

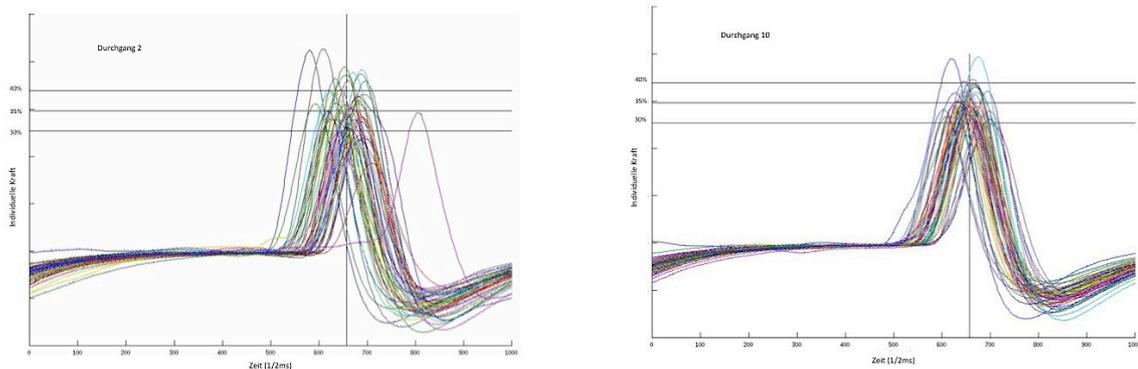
Der Proband nahm an einem Tisch Platz, wurde angewiesen, seinen Unterarm in eine Vorrichtung zur Fixierung dessen und seinen rechten Daumen in eine Schlaufe zu legen. Die Fixierung des Unterarmes diente der Sicherstellung, dass die Bewegung ausschließlich mit den rechten Daumen ausgeführt werden konnte. Die Schlaufe war hierbei mit dem Force Transducer

mittels Kraftmesser verbunden. Nachdem der Proband die Position einnahm, konnte man die Höhe der Schlaufe auf ein für den Probanden angenehmes Niveau einstellen, um eine möglichst optimale Daumenposition mit leichter Vorspannung zu erreichen. Der Proband saß in dieser Position direkt vor einem Bildschirm, der ein Koordinatennetz, bestehend aus dem Kraftgrad als Ordinate und der Zeit als Abszisse, zeigte. Simultan mit dem Start der tDCS-Stimulation, wurde diese motorische Aufgabe gestartet.

Der Grad des motorischen Lernens kann an unterschiedlichen Parametern ermittelt werden, entweder als Trefferanzahl, als Kraftabweichung oder im Rahmen eines Zielscheibenmodells. Als Messpunkt wird aus jedem Durchlauf der oberste Punkt der ermittelten Kraftkurve verwendet. Zuerst wird die Anzahl der Treffer im Bereich zwischen 30% und 40% der Maximalkraft über die verschiedenen Blöcke als Rohwert verwendet. Weiterhin wird der Kraftunterschied zwischen dem erreichten Scheitelpunkt und dem optimal festgelegten Punkt zur Auswertung herangezogen. Zur detaillierteren Darstellung des motorischen Lernens wird ein Zielscheibenmodell herangezogen. Somit kann das motorische Lernen unter Einbezug der zeitlichen koordinativen und kraftmodulierenden Teilaspekte beschrieben werden. Ein vor der Testung festgelegter Punkt, der bei 35% der maximalen Kraftaufwendung gesetzt wurde, galt weiterhin zur genaueren Analyse als Zentrum eines Kreises. Der Scheitelpunkt der vom Probanden ausgelösten Kraftlinie liegt dabei mit der Entfernung r auf dem Kreis um den optimalen Zielpunkt. Ein über die Versuchsdauer abnehmender Kreisradius beschreibt auf diese Weise den Lernerfolg im Sinne einer zunehmenden Treffgenauigkeit.

Abbildung 4 zeigt die Kraftkurven eines Probanden im zweiten und im zehnten Durchgang. Motorisches Lernen zeigt sich durch die zunehmende Genauigkeit und Treffsicherheit auf den zuvor festgelegten Zielpunkt.

Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der Kraftlinien von Durchgang 2 und 10



5.3.4.2 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT)

Nach einer ca. 10 minütigen Pause zur vorherigen Daumenübung wurde mit der zweiten motorischen Aufgabe, der SRTT, begonnen. Dieses bis heute verwendete Paradigma wird angewandt, um implizites Lernen zu untersuchen (Nissen et al. 1987; Stadler 1992; Song et al. 2007).

Der Proband sitzt hierfür vor einem Monitor und legt seine rechte Hand auf eine speziell geformte Tastatur, die für jeden Finger eine Taste aufweist. Passend zu einem visuellen Stimulus wurde der Proband aufgefordert, die entsprechende Taste mit dem jeweiligen Finger so schnell wie möglich zu betätigen. Der Proband selbst kennt die Reihenfolge der Stimuli nicht. Es wird die Reaktionszeit gemessen und die Anzahl der richtigen Treffer erfasst. Der hier verwendete Aufbau entspricht der modifizierten Version mit probabilistischen Sequenzfolgen (Jimenez et al. 1996). Dabei wird die Reihenfolge der visuellen Stimuli randomisiert nach dem Zufallsprinzip oder entsprechend einer vorbestimmten probabilistischen Reihenfolge bestimmt. Zugrunde liegt die sogenannte fine-state Grammatik (Cleeremans, 1991). Diese beschreibt das Aufeinanderfolgen bestimmter Stimuli mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit (Jimenez et al. 1996). Der Proband selbst wird in Unkenntnis über die teils vorbestimmte Reihenfolge gelassen, zeigt aber trotzdem durch die stetige Verkürzung der Reaktionszeiten (RT) Zeichen von unbewusstem Lernen im Rahmen der sequenziell festgelegten Stimuli im Vergleich zu konstanten Reaktionszeiten bei den zufällig auftauchenden Stimuli. Die Quantität des impliziten Lernens kann hierbei mithilfe der Reaktionszeitendifferenz vom sequenziellen und randomisierten Stimulus eingeschätzt und objektiviert werden (Jimenez et al. 1996). Es kann davon ausgegangen werden, dass mit dieser Testung das unbewusste Lernen im Vordergrund steht. Durch das komplexe Regelsystem wird die Reihenfolge der Stimuli durch die Probanden nicht aktiv erkannt, wodurch gewährleistet wird, dass nicht das bewusste deklarative Lernen, sondern das nicht-deklarative Lernen insbesondere bei länger andauernder Testung die Verkürzung der Reaktionszeiten widerspiegeln.

Die verwendete Software zur Darbietung der visuellen Stimuli auf dem Bildschirm war "Presentation" (Presentation Experiment, Version 16.3, Build 12.2012.). Insgesamt werden acht Blöcke durchlaufen, die zusammen 2025 Tastenklicks ergeben, wobei ein Block aus 254 und die restlichen sieben aus je 253 Stimuli bestehen. Gemäß einer Gewöhnung an das Eingabe- und Aufgabesystem nimmt die Reaktionszeit innerhalb der ersten Blöcke sequenzieller und randomisierter Tastenfolgen ab. Durch das Bearbeiten größerer Anzahl von Tastenabfolgen über mehrere Blöcke hinweg, führt das implizite Lernen zu einer Reaktionszeitverkürzung bei den

probabilistisch erstellten Tastenabfolgen. Theoretisch wird der größte Lernerfolg als maximaler Lerneffekt durch die Differenz der Reaktionszeiten von Block eins zu Block acht. Verwendet wurde die modifizierte Version. Diese setzt sich aus kürzeren und längeren sequenziellen Abschnitten zusammen, die sich randomisiert abwechseln. Die Aufteilung entspricht den Anteilen mit 85% sequenzielle und 15% randomisierte Elemente pro Block. Die sequenziellen Abschnitte werden entsprechend dem probabilistischen Schema generiert. Regelrecht werden dort Tastenreihenfolgen und Wahrscheinlichkeiten festgelegt, welche Taste auf die andere folgt. Als Rohwerte wurden die Reaktionszeiten und zur weiteren Analyse die Reaktionszeitdifferenzen verwendet.

5.4 Statistische Auswertung

Für die Verarbeitung und Auswertung der motorischen Übungen wurden weitere Programme verwendet. Exportiert wurden die Rohwerte des Force Motortask aus dem Programm "Signal", mittels Microsoft Excel und Matlab wurden diese über ein Linux Betriebssystem vorverarbeitet. Mithilfe von Benedikt Taud wurden Skripte zur Kurvendarstellung und zur weiteren Analyse entworfen. Die Vorverarbeitung der Rohwerte des SRTT erfolgte durch das "Presentation" Programm. Alle statistisch durchgeführten Analysen wurden mit dem Programm "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS, IBM SPSS Statistics) Version 19 berechnet. Es wurde auch das Programm Windows Office Excel Version 2003 verwendet. Das Signifikanzniveau der statistischen Auswertung wird bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Die statistischen Auswertungen der neuropsychologischen Testungen und der TAP wurden mithilfe von unabhängigen t-Tests durchgeführt. Die Auswertung des Motortasks erfolgte mit einer zweifaktoriellen, Bonferroni-korrigierten mixed-model ANOVA mit Messwiederholungen. Die Ergebnisse des SRTT wurden über eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen je innerhalb der Gruppe und innerhalb des Stimulationsmodus ausgewertet. Wenn keine Sphärizität anzunehmen war, wurde die Korrektur mittels Huynh-Feldt verwendet. Die Gruppenzugehörigkeit wurde als Zwischensubjektfaktor definiert. Nach dem Levene's Test zeigten sich die Varianzen homogen verteilt. Die Angabe der Effektstärke erfolgte entsprechend dem partiellen Eta-Quadrat. Die Interaktionen zwischen Stimulation und der Gruppe, zwischen den Blöcken und der Gruppe, zwischen der Stimulation und den Blöcken sowie zwischen allen 3 Faktoren wurden weiterhin betrachtet.

6 Ergebnisse

6.1 Kognitive Funktionen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bei der Supraspanne des VMLT, $t(33) = 2,094$, $p = 0,044$. Die Patientengruppe schließt signifikant schlechter ab. Weiterhin zeigt die Patientengruppe ein signifikant schlechteres Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe in der zweiten Testminute des GR-Untertests des RWT ($t(33) = 2,489$, $p = 0,018$) sowie in den zwei Minuten des Lebensmittel-Untertests (1. Minute: $t(33) = 2,121$, $p = 0,042$; 2. Minute: $t(33) = 2,573$, $p = 0,015$). In den restlichen neuropsychologischen und -kognitiven Tests erreicht kein Gruppenunterschied eine signifikante Größe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Gruppenvergleich der Testergebnisse zu den einzelnen neuropsychologischen Testungen mittels unabhängigem t-Test

	Kontrollgruppe			Patientengruppe			T	df	Sig. (2seitig)
	N	Mittelwert	Standardabweichung	N	Mittelwert	Standardabweichung			
BDI	20	3,30	4,318	15	3,47	4,422	-0,112	33	0,912
MMST	20	30	0,000	15	29,82	0,414	1,871	14	0,082
VLMT 1	20	8,75	1,713	15	7,53	1,685	2,094	33	0,044*
VLMT 5	20	13,40	1,429	15	13,20	1,320	0,423	33	0,675
VLMT 1-5	20	58,75	8,372	15	55,93	6,912	1,059	33	0,297
VLMT 6	20	12,20	2,608	15	12,47	2,232	-0,318	33	0,753
VLMT 7	20	11,70	3,435	15	12,33	2,610	-0,596	33	0,555
VLMT 8	19	12,26	5,496	15	14,53	0,640	-1,785	18,6	0,091
TMT A (sec)	20	21,85	7,232	15	36,67	52,293	-1,257	33	0,218
TMT B (sec)	20	51,39	22,785	15	50,19	12,135	0,184	33	0,855
S - 1. min	19	19,32	3,544	15	19,00	5,000	0,215	32	0,831
S - 2. min	20	11,75	4,644	15	9,27	3,973	1,663	33	0,106
GR - 1. min	20	16,15	2,254	15	15,67	4,835	0,359	18,6	0,724
GR - 2. min	20	10,75	3,508	15	8,07	2,604	2,489	33	0,018*
Lebensmittel 1. min	20	27,90	6,060	15	23,67	5,538	2,121	33	0,042*
Lebensmittel 2. min	20	17,95	6,533	15	12,67	5,219	2,573	33	0,015*

Kleidung/Blumen 1.min	20	15,25	2,971	15	14,80	2,833	0,452	33	0,654
Kleidung/Blumen 2.min	20	6,65	4,196	15	5,07	2,738	1,270	33	0,213
WMS vorwärts	20	8,45	2,625	15	8,07	1,870	0,481	33	0,634
WMS rückwärts	20	7,25	2,149	15	7,80	2,210	-0,740	33	0,464
ROFC	20	35,63	0,985	15	35,67	0,772	-0,135	33	0,893
ROFC - recall	20	27,13	3,699	15	26,67	4,593	0,327	33	0,746

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

BDI = Beck's Depression Inventar; MMST = Mini-Mental Status Test; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; TMT = Trail Making Test; WMS = Wechsler Gedächtnistest, Zahlenspanne; ROFC = Rey-Osterrieth Complex Figure

6.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Sowohl bei Betrachtung der Mittelwerte, als auch der Mediane der Reaktionszeiten in den drei unterschiedlichen Untertestungen des TAP, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gruppenvergleich der Testergebnisse der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung mittels unabhängigem t-Test

	Kontrollgruppe			Patientengruppe			T	df	Sig. (2seitig)
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	N	Mittelwert	Standard- abweichung			
Mw S1	19	241,89	42,560	14	232,36	25,677	0,743	31	0,463
Mw S2	19	240,58	43,706	14	231,57	28,125	0,674	31	0,505
Mw S3	19	235,89	34,498	14	232,00	27,203	0,349	31	0,729
Mw S4	19	242,53	47,823	14	231,07	30,658	0,784	31	0,439
Median S1	19	234,579	38,247	14	230,571	28,311	0,330	31	0,743
Median S2	19	237,053	43,450	14	230,714	28,859	0,473	31	0,639
Median S3	19	232,842	35,121	14	227,714	24,091	0,470	31	0,642
Median S4	19	240,368	46,379	14	227,429	27,567	0,928	31	0,361
Mw geteilt	19	730,053	87,373	13	705,615	54,447	0,894	30	0,378
Median geteilt	19	701,158	82,394	13	667,615	62,398	1,276	30	0,212
Mw Go/NoGo	19	360,00	37,640	13	363,077	51,747	-0,195	30	0,847

Median	19	344,105	36,165	13	354,615	55,771	-0,648	30	0,522
Go/NoGo									

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Mw = Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden; Median = Mediane der Reaktionszeiten in Millisekunden;

Untertestungen des TAP: 1. Untertestung ist die Aufgabe "Alertness" mit 4 Durchgängen (S1 bis S4); 2.

Untertestung ist die "geteilte Aufmerksamkeit" (geteilt); 3. Untertestung ist die Aufgabe "Go/NoGo" (Go/NoGo)

6.3 Motorische Aufgaben

6.3.1 Force Motortask

Es wurden 3 verschiedene Parameter zur weiteren Auswertung bestimmt. Zuerst erfolgt die Messung der Treffer, dann die anteilige Abweichung auf der Kraftachse und zuletzt die Auswertung nach einem Zielscheibenmodell.

Als Zielbereich bei der Trefferauswertung wird hierbei definiert der Bereich zwischen 30 % und 40 % der maximal vom Probanden aufgebrachten Kraft, unabhängig von einer zeitlichen Dimension. Der optimale Kraftwert wurde zu Beginn des Motortasks als 35% der maximalen Kraft ermittelt. Eine mixed-model ANOVA mit Messwiederholungen zeigt einen signifikanten Effekt der Durchgänge auf die Trefferanzahl, $F(6,73, 222,04) = 26,58$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,45$. Im Verlauf der motorischen Übung über die Blöcke erhöht sich die Trefferzahl. Es findet somit explizites motorisches Lernen statt. Weiterhin zeigen sich keine anderen signifikanten Effekte entsprechend der Tabelle 8.

Tabelle 8: Auflistung der Ergebnisse der Innersubjekttestungen der mixed-model ANOVA der Trefferauswertung

	df	F	Sig. p	Effektstärke η^2
Blöcke	6,73 , 222,04	26,58	<0,001**	0,45
Stimulation	1	0,01	0,92	
Stimulation * Gruppe	1	0,04	0,85	
Blöcke * Gruppe	6, 73	0,99	0,43	
Stimulation * Blöcke	5, 77	1,28	0,27	
Stimulation * Gruppe * Blöcke	5, 76	0,78	0,58	

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Bei homogen verteilten Varianzen im Levene's Test zeigt sich weiterhin kein signifikanter Gruppenunterschied im Zwischensubjektfaktor, $F(1, 33) = 0,04$, $p = 0,84$. Ein signifikanter Effekt

bezüglich des Stimulationsmodus in den einzelnen Gruppen oder ein signifikanter Gruppenunterschied bei den jeweiligen Stimulationsmodi lassen sich in der Bonferroni-korrigierten post-hoc Analyse ebenfalls nicht nachweisen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Auflistung der Trefferauswertung der post-hoc Analyse nach Stimulationsmodus und nach Gruppe

			Sig. p	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall	
Stimulation	Anodal	Gruppe	0,98	0,05	1,48	-3,06	2,96
	Sham	Gruppe	0,76	0,37	1,19	-2,79	2,05
Gruppe	Kontrollen	Stimulation	0,95	0,07	1,14	-2,24	2,38
	Patienten	Stimulation	0,85	0,25	1,31	-2,92	2,41

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Bei Betrachtung der einzelnen Blöcke zeigt sich kein signifikanter Stimulationseffekt in den beiden Gruppen. Beide Gruppen lernen signifikant zwischen dem ersten und zweiten Durchgang. Die Kontrollgruppe lernt ebenfalls zwischen den letzten Durchgängen, die Patientengruppe jedoch zwischen dem vierten und fünften Durchgang (siehe Tabelle 10).

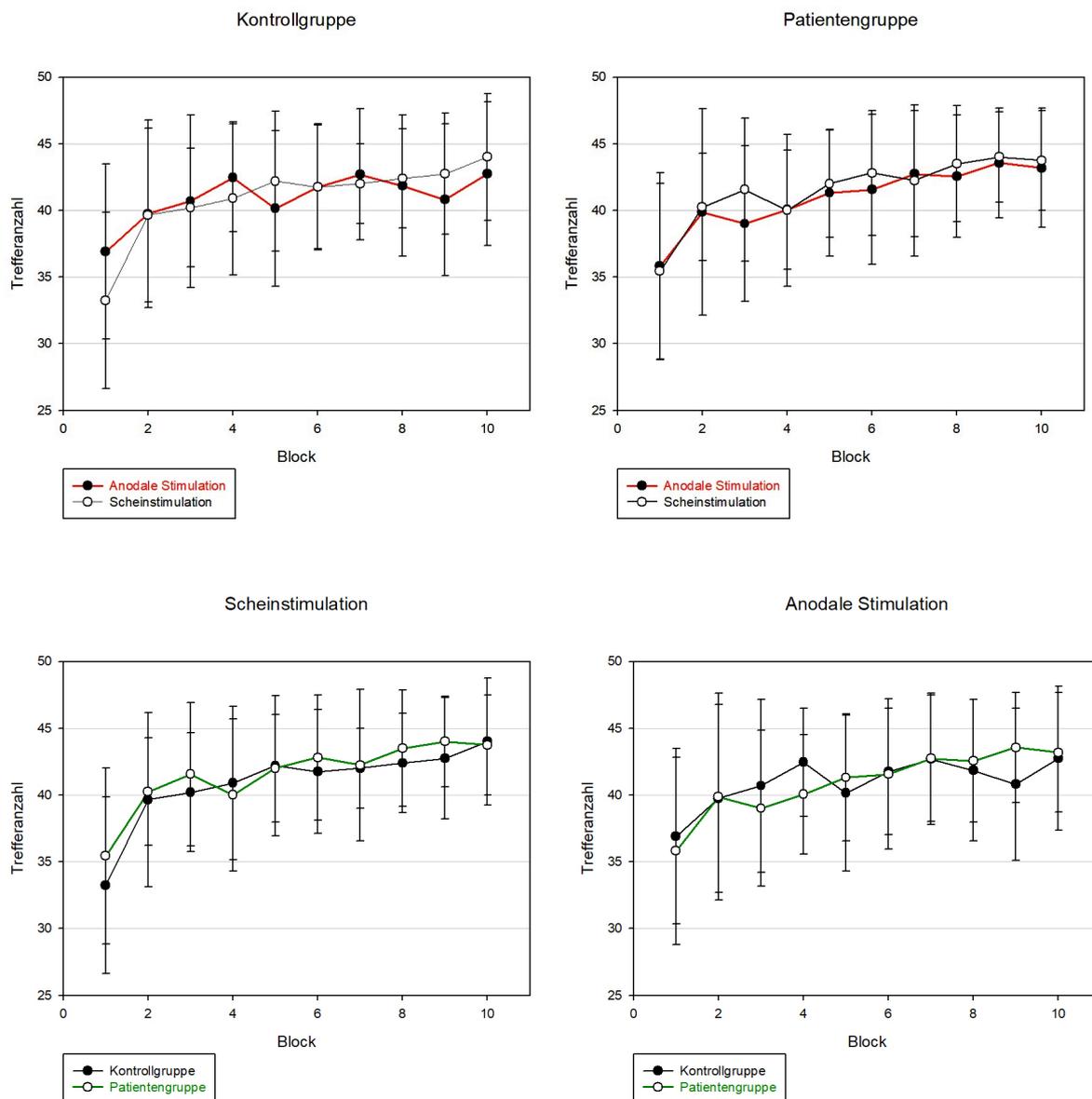
Tabelle 10: Lernverhalten der Gruppen zwischen den einzelnen Blöcken als Auszug aus der post-hoc Analyse der Trefferauswertung

	Blöcke	Sig. p	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall	
Kontrollgruppe	1 zu 2	<0,001**	-4,63	0,97	-6,60	-2,65
	9 zu 10	0,013*	-1,6	0,61	-2,85	-0,35
Patientengruppe	1 zu 2	<0,001**	-4,43	1,12	-6,71	-2,16
	4 zu 5	0,032*	-1,53	0,68	-2,92	-0,14

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Trefferanzahl über die 10 Blöcke aufgeteilt nach Gruppen und nach Stimulationsmodus. Die steigende Trefferanzahl verdeutlicht das explizite motorische Lernen.

Abbildung 5: Zunahme der Trefferanzahl als Zeichen von explizitem Lernverhalten, aufgeteilt nach Gruppe und nach Stimulationsmodus.



Neben den Treffern in einem groben Zielbereich betrachten wir in den kommenden Auswertungen den Unterschied zwischen der optimal angestrebten Kraft und der tatsächlichen erreichten Kraftwerte. Je geringer dieser Wert, desto besser lernen die Probanden.

Kongruent zur Analyse der Trefferzahlen zeigt sich ein signifikanter Effekt der Blöcke auf den Unterschied der Kraftwerte, $F(4,73, 156,23) = 46,20$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,58$. Je mehr Blöcke absolviert werden, desto treffgenauer schneiden die Probanden ab. Weitere signifikanten Effekte zeigen sich nicht (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnis der Innersubjektanalyse der mixed-model ANOVA der Kraftabweichung

	df	F	Sig. p	Effektstärke η^2
Blöcke	4,73 - 156,23	46,20	< 0,001 **	0,58
Stimulation	1	0,08	0,93	
Stimulation * Gruppe	1	0,09	0,76	
Blöcke * Gruppe	4,73	0,51	0,76	
Stimulation * Blöcke	2,98	1,03	0,38	
Stimulation * Blöcke * Gruppe	2, 98	0,46	0,71	

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Auch zeigt sich in der Zwischensubjektanalyse kein signifikanter Gruppenunterschied, $F(1, 33) = 0,01$, $p = 0,92$. Bei der Betrachtung der Stimulationsmodi zeigt sich weiterhin kein signifikanter Gruppenunterschied. Umgekehrt zeigt sich in den Gruppen kein signifikanter Effekt der Stimulation (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse der post-hoc Analyse der Kraftabweichung nach Stimulationsmodus und Gruppen

		Sig. p	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall		
Stimulation	Anodal	Gruppe	0,91	-0,001	0,007	-0,014	0,013
	Sham	Gruppe	0,76	0,002	0,005	-0,009	0,013
Gruppe	Kontrollen	Stimulation	0,76	0,002	0,005	-0,012	0,009
	Patienten	Stimulation	0,88	0,001	0,006	-0,011	0,013

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

In den einzelnen Blöcken bestehen keine signifikanten Gruppenunterschiede und kein signifikanter Stimulationseffekt, auch nicht in den einzelnen Gruppen. Beide Gruppen lernen zwischen den ersten beiden Durchgängen, die Kontrollgruppe lernt weiterhin signifikant noch zwischen den Blöcken 9 und 10 (siehe Tabelle 13). Auch bei diesen signifikanten Lernschritten zwischen den genannten Durchgängen hat die Stimulation keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 13: Lernverhalten innerhalb der Gruppen zwischen den Blöcken bezogen auf die Kraftabweichung

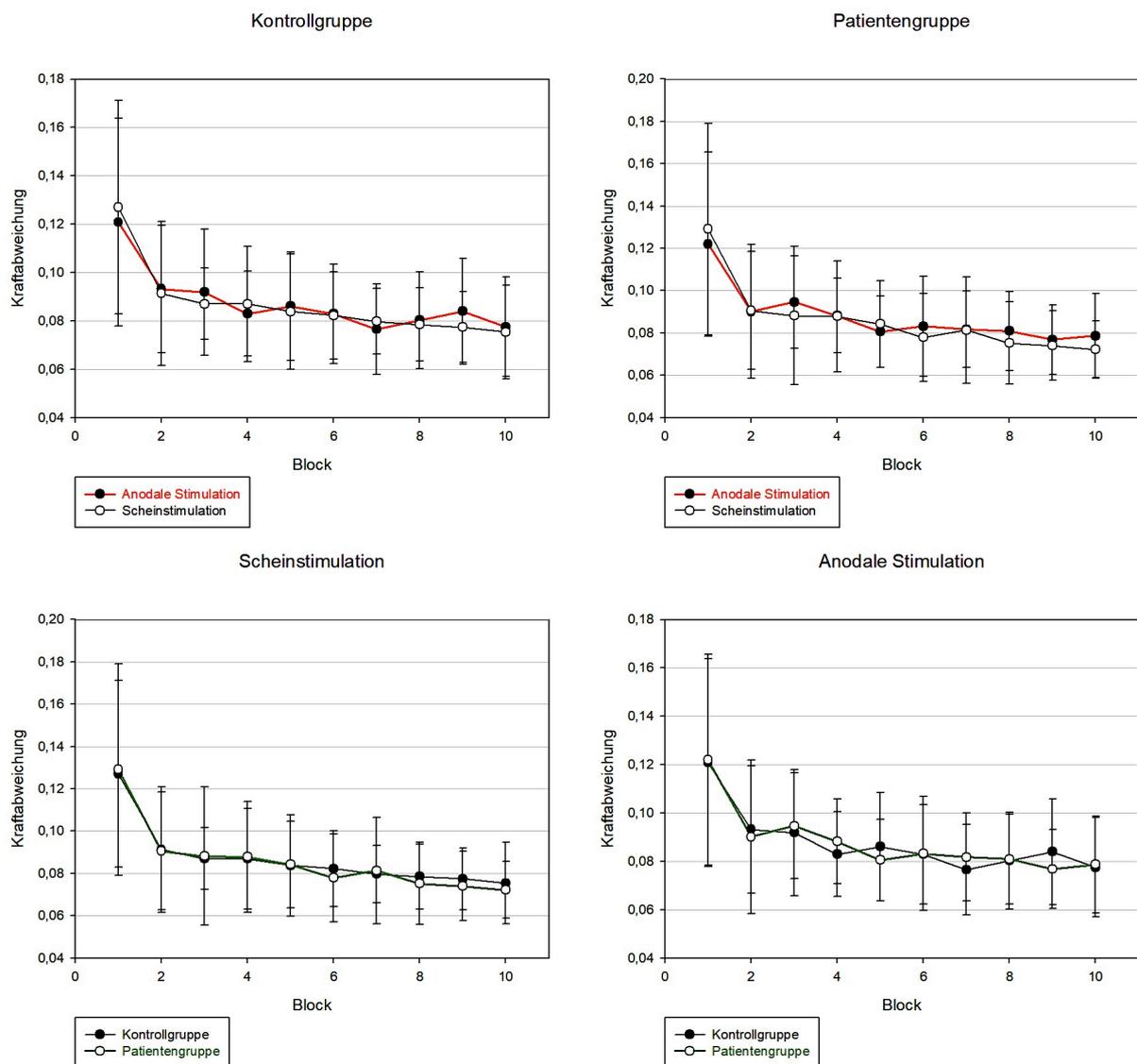
	Blöcke	Sig. p	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall	
Kontrollgruppe	1 zu 2	< 0,001 **	0,032	0,005	0,021	0,042
	9 zu 10	0,025	0,006	0,003	0,001	0,011

Patientengruppe	1 zu 2	<0,001**	0,035	0,006	0,023	0,047
-----------------	--------	----------	-------	-------	-------	-------

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Analog zur Auswertung der Trefferzahl zeigt sich explizites motorisches Lernen. Eine abnehmende Abweichung spiegelt eine zunehmende Genauigkeit wieder. Abbildung 6 zeigt über die kontinuierliche Abnahme der Abweichung dieses explizite motorische Lernen über die Blöcke an.

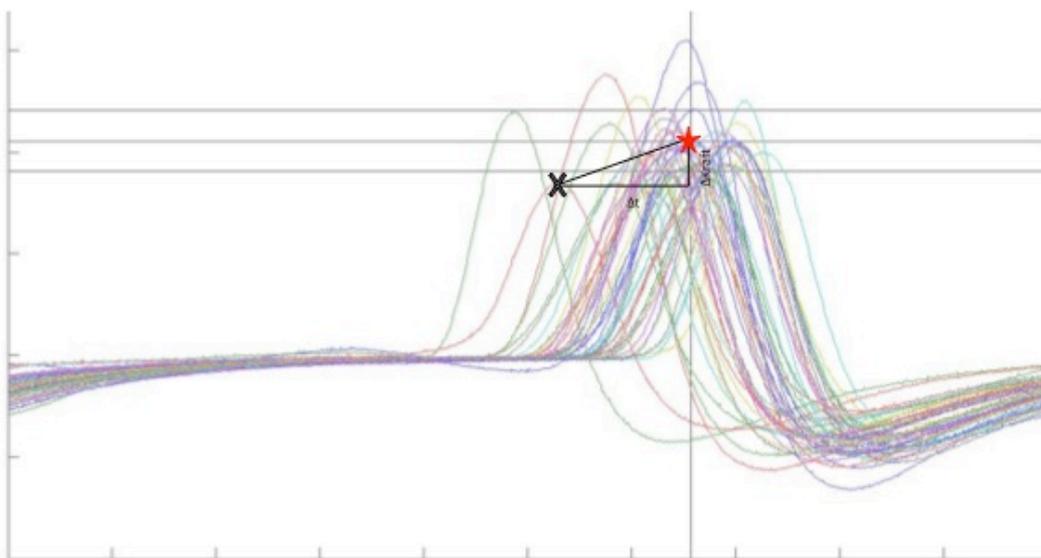
Abbildung 6: Abnahme des Kraftunterschieds über die Durchgänge, aufgeteilt nach Gruppe und nach Stimulationsmodus.



Zuletzt erfolgt die Auswertung entsprechend einem Zielscheibenmodell. Der angestrebte Zielpunkt, der durch einen festgelegten, optimalen X-Wert und einer individuellen, optimalen Y-Koordinate definiert wird, gilt als Mittelpunkt in einer Zielscheibe. Der optimale Y-Wert entspricht 35%, der vom Probanden mittels Daumenabduktion maximal aufgebrauchten Kraft. Werden nun die Abweichungen der X- und Y-Koordinaten, anteilig an den absoluten Werten, herangezogen, lässt sich der Radius dieser Zielscheibe berechnen. Dieser Radiuswert ist dabei ein kombiniertes und dimensionsloses Maß um die motorische Kraftkontrolle und zeitliche Koordination der Daumenabduktion darzustellen (siehe Abbildung 7).

Je kleiner der Radius, desto kleiner ist die Zielscheibe und desto präziser wurde der Zielpunkt getroffen. Ein abnehmender Radius über die verschiedenen Durchgänge zeigt somit explizites motorisches Lernen an.

Abbildung 7: Zielscheibenmodell



Zielscheibenmodell: Der anzupeilender Zielpunkt (roter Stern) beschreibt den Mittelpunkt eines Kreises. Der Abstand zwischen dem Scheitelpunkt der Kraftkurve (schwarzes Kreuz) und diesem Mittelpunkt bezeichnet den Radius der Zielscheibe. Je geringer der Radius, desto kleiner ist die Zielscheibe und desto genauer trifft der Proband den Zielpunkt. Ein abnehmender Radius spiegelt das explizite motorische Lernen wieder.

Auch hier zeigt sich wieder ein signifikanter Effekt der Durchgänge auf den Zielscheibenradius, $F(2,24, 73,89) = 12,72$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,278$. Zusätzlich zeigt sich in dieser detaillierter Analyse der motorischen Performance ein signifikanter Einfluss der Stimulation $F(1, 33) = 4,26$, $p = 0,047$, $\eta^2 = 0,114$. Die Interaktion zwischen Stimulation und Gruppe erreicht jedoch keinen signifikanten Wert (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse der Innersubjektanalyse der mixed-model ANOVA des Zielscheibenmodells.

	df	F	Sig. p	Effektstärke η^2
Blöcke	2,24 , 73,89	12,72	<0,001**	0,278
Stimulation	1 , 33	4,26	0,047*	0,114
Stimulation * Gruppe	1	3,32	0,08	
Blöcke * Gruppe	2,24	1,88	0,16	
Stimulation * Blöcke	2,18 , 71,9	1,04	0,36	
Stimulation * Blöcke * Gruppe	2,18	2,16	0,12	

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

In der Analyse der Zwischensubjekteffekte zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied, $F(1, 33) = 0,99$, $p = 0,33$. Betrachtet man jeweils die einzelnen Stimulationsmodi, ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 15). Bei der Patientengruppe zeigt sich jedoch ein signifikanter Effekt der Stimulation ($p = 0,02$), bei anodaler Stimulation (0,263, 95%-CI [0,252, 0,273]) schneiden die Probanden schlechter als unter Scheinstimulation ab (0,244, 95%-CI [0,232, 0,256]). Unter Scheinstimulation erzielten sie somit ein besseres Ergebnis.

Tabelle 15: Ergebnisse der post-hoc Analyse des Zielscheibenmodells nach Stimulationsmodus und Gruppen

			Sig. p	Mittlere Differenz	Standard- fehler	95% - Konfidenzintervall	
Stimulation	Anodal	Gruppe	0,70	-0,003	0,007	-0,017	0,012
	Sham	Gruppe	0,08	0,015	0,008	-0,002	0,031
Gruppe	Kontrollen	Stimulation	0,85	0,001	0,006	-0,012	0,014
	Patienten	Stimulation	0,02*	0,019	0,007	0,004	0,033

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Bei Betrachtung der einzelnen Durchgänge zeigt sich eine Tendenz für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Durchgang 7 ($p = 0,056$, Kontrollgruppe: 0,258, 95%-CI [0,250, 0,266], Patientengruppe: 0,246, 95%-CI [0,237, 0,256]) sowie im Durchgang 8 ($p = 0,05$, Kontrollgruppe: 0,259, 95%-CI [0,251, 0,267], Patientengruppe: 0,246, 95%-CI [0,237, 0,256]).

Hier schneiden die Probanden der Patientengruppe mit einer höheren Zielgenauigkeit und somit tendenziell geringen Radiuswerten besser ab.

Die Kontrollgruppe und die Patientengruppe lernen zwischen unterschiedlichen Durchgängen. Beide lernen wieder signifikant zwischen den ersten beiden Durchgängen, die Patienten zusätzlich zwischen den Durchgängen 4 und 5 und die Kontrollen zusätzlich zwischen den letzten Durchgängen (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Lernverhalten in den Gruppen zwischen den einzelnen Blöcken als Auszug aus der post-hoc Analyse.

	Blöcke	Sig. p	Mittlere Differenz	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall
Kontrollgruppe	1 zu 2	0,002**	0,016	0,005	0,006 - 0,025
	9 zu 10	0,001**	0,005	0,001	0,002 - 0,007
Patientengruppe	1 zu 2	<0,001**	0,022	0,005	0,012 - 0,033
	4 zu 5	0,02*	0,004	0,002	0,001 - 0,008

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Betrachtet man die einzelnen Durchgänge in den Gruppen, zeigt die Stimulation einen signifikanten Effekt in der Patientengruppe in den Durchgängen 1, 2, 3 und 6 (siehe Tabelle 17). Hierbei schneiden die Probanden unter Scheinstimulation mit geringeren Radiuswerten besser ab.

Tabelle 17: Stimulationsvergleich in den einzelnen Durchgängen getrennt nach Gruppen. Die mittlere Differenz wird aus der anodalen abzüglich der Scheinstimulation berechnet.

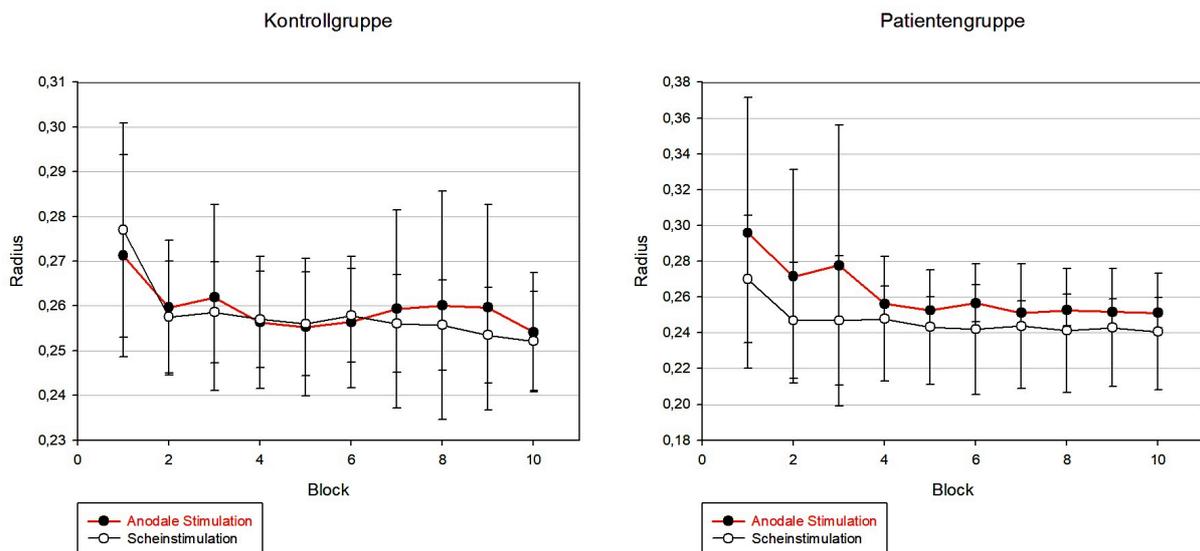
	Block	Sig. p	Mittlere Differenz (anodal-sham)	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
Kontrollgruppe	1	0,432	-0,011	0,014	-0,039	0,017
	2	0,849	0,002	0,010	-0,019	0,023
	3	0,806	0,003	0,013	-0,024	0,030
	4	0,849	-0,001	0,006	-0,014	0,011
	5	0,996	2,770 E-005	0,006	-0,011	0,012
	6	0,782	-0,002	0,006	-0,015	0,011
	7	0,458	0,005	0,006	-0,008	0,018
	8	0,454	0,005	0,007	-0,009	0,019
	9	0,332	0,007	0,007	-0,007	0,021
	10	0,610	0,003	0,006	-0,009	0,016
Patientengruppe	1	0,031*	0,036	0,016	0,003	0,069
	2	0,014*	0,031	0,012	0,007	0,056
	3	0,022*	0,037	0,015	0,006	0,068

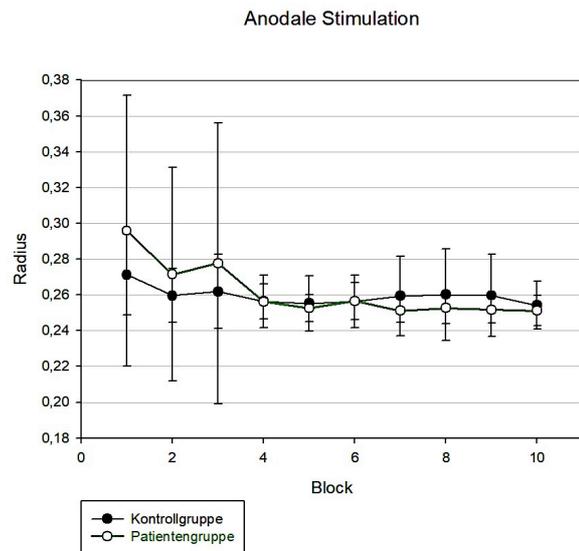
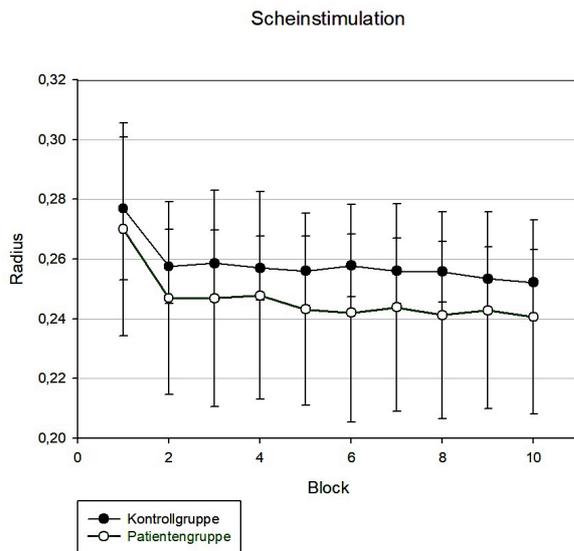
	4	0,194	0,009	0,007	-0,005	0,024
	5	0,099	0,011	0,007	-0,002	0,024
	6	0,039*	0,016	0,007	0,001	0,031
	7	0,223	0,009	0,007	-0,006	0,024
	8	0,100	0,014	0,008	-0,003	0,030
	9	0,232	0,010	0,008	-0,007	0,027
	10	0,096	0,012	0,007	-0,002	0,027

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Abbildung 8 visualisiert den Zielscheibenradius über die 10 Blöcke hinweg, aufgeteilt nach Gruppen und nach den Stimulationsmodi. Zusammenfassend zeigt sich in beiden Gruppen und unter beiden Bedingungen eine Abnahme der Radiuswerte als Ausdruck für explizites motorisches Lernen. Allgemein zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, auch nicht bei Betrachtung der einzelnen Stimulationsmodi. In der Patientengruppe ergibt sich jedoch in Block 2,3 und 6 ein signifikanter Unterschied durch die Stimulation. Signifikant lernen die beide Gruppen zwischen den ersten beiden Blöcken, die Patientengruppe noch zwischen Block 4 und 5, die Kontrollen lernen hingegen noch zwischen den letzten beiden Blöcken.

Abbildung 8: Abnahme des Zielscheibenradius als Zeichen von explizitem Lernverhalten, aufgeteilt nach Gruppe und nach Stimulationsmodus.





6.3.2 Serielle Reaktionszeitaufgabe

Als Zielvariable wurden die Differenzen zwischen den randomisierten und probabilistischen Reaktionszeiten in Millisekunden verwendet. Durch implizites Lernen verkürzt sich die Reaktionszeit bei der probabilistischen Reihenfolge im Vergleich zur Reaktionszeitverkürzung der randomisierten Stimuli. Eine zunehmende Reaktionszeitdifferenz zeigt hiermit implizites Lernen an.

Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt des Stimulationsmodus auf die Reaktionszeitverkürzung in der Kontrollgruppe, $F(1, 19) = 0,782$, $p = 0,387$, auch nicht bei Betrachtung der einzelnen Blöcke. Ein signifikanter Einfluss auf die Reaktionszeitdifferenzen zeigt sich jedoch durch die Blöcke selbst, $F(7, 133) = 5,00$, $p \leq 0,001$, $\eta^2 = 0,208$. Es findet somit durch die Blöcke implizites motorisches Lernen statt. Die Interaktion zwischen der Stimulation und Blöcke zeigt keinen signifikanten Effekt auf die Reaktionszeitdifferenzen, $F(7, 133) = 0,561$, $p = 0,786$. Die post-hoc Analyse zeigt hierbei lediglich signifikante Unterschiede in den Reaktionszeitdifferenz zwischen den Blöcken 2 und 3 ($p = 0,018$, Block 2: 99,98, 95%-CI [31,61, 168,35], Block 3: 302,25, 95%-CI [217,99, 386,50]). Allgemein zeigt sich durch die Zunahme der Reaktionszeitdifferenzen, dass die Kontrollgruppe implizit unabhängig von einer Stimulation lernt.

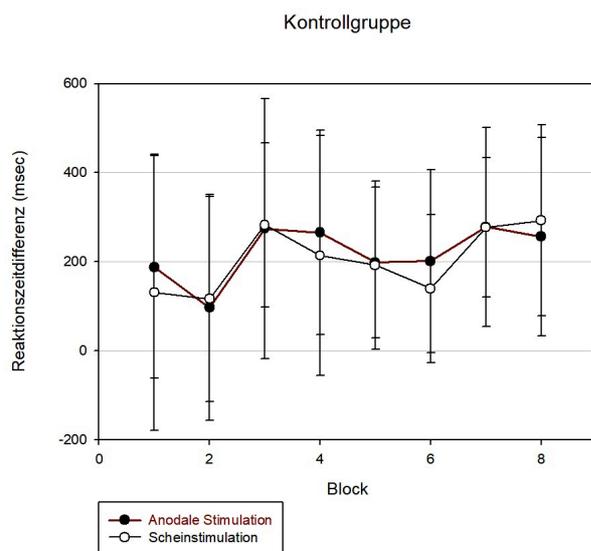
Betrachten wir die Patientengruppe zeigt sich ebenso ein signifikanter Effekt der Blöcke, $F(4,94, 69,19) = 3,2$, $p = 0,012$, $\eta^2 = 0,186$. Die Patientengruppe zeigt weiterhin weder einen

signifikanter Effekt der Stimulation auf die Reaktionszeitdifferenzen, $F(1, 14) = 0,447$, $p = 0,515$, noch bei der Interaktion Stimulation und Blöcke, $F(4,36, 61,00) = 0,973$, $p = 0,434$.

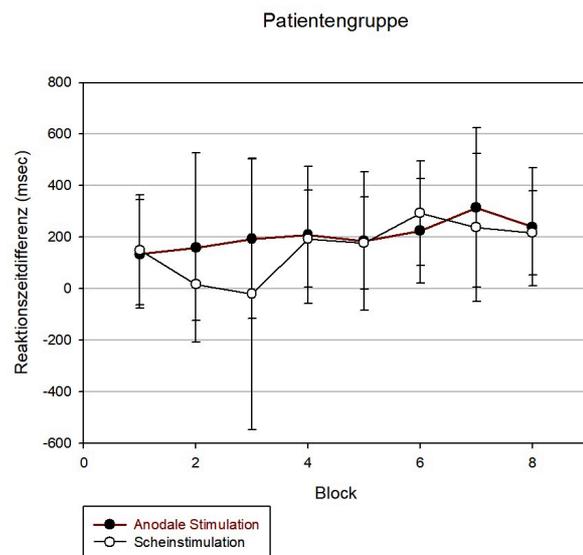
In der Bonferroni-korrigierten post-hoc Analyse zeigt sich der signifikante Lerneffekt zwischen den Blöcken 5 und 6 nur unter Scheinstimulation ($p = 0,012$, Block 5: 155,14, 95%-CI [64,52, 245,75], Block 6: 270,87, 95%-CI [161,02, 380,72], mittlere Differenz: -115,74, Standardfehler: 40,41, 95%-CI Differenz [-202,43, -29,072]). Der Stimulationsmodus zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Blöcke 5 und 6 einzeln betrachtet. Die sich graphisch darstellenden Unterschiede in der Abbildung 9 b) zwischen den Stimulationsmodi in Block 2 und Block 3 sind nicht statistisch signifikant. Allgemein betrachtet lernt auch die Patientengruppe lernt demnach implizit durch die Wiederholung.

Abbildung 9: a) Reaktionszeitdifferenzen über die 8 Blöcke des SRTT der Kontrollgruppe unter den Stimulationsmodi sham und anodal. b) Reaktionszeitdifferenzen über die 8 Blöcke des SRTT der Patientengruppe unter den Stimulationsmodi sham und anodal.

a)



b)



Bei der Scheinstimulation und bei der anodalen Stimulation zeigt sich wie schon bei den Gruppenegegenüberstellungen ein signifikanter Effekt der Blöcke auf die Reaktionszeitdifferenzen (Scheinstimulation: $F(4,82, 158,98) = 3,277$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0,09$; anodalen Stimulation: $F(7, 231) = 2,785$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0,078$). Somit findet unter beiden Stimulationsmodi implizites Lernen statt, die Reaktionszeitdifferenzen werden größer. Allgemein betrachtet, zeigt sich der Gruppenzwischenobjektfaktor nicht signifikant (Scheinstimulation: $F(1,33) = 1,951$, $p = 0,172$; Anodale Stimulation: $F(1, 33) = 1,057$, $p = 0,311$). Die Interaktion zwischen den Blöcken und den Gruppen zeigt ebenfalls einen

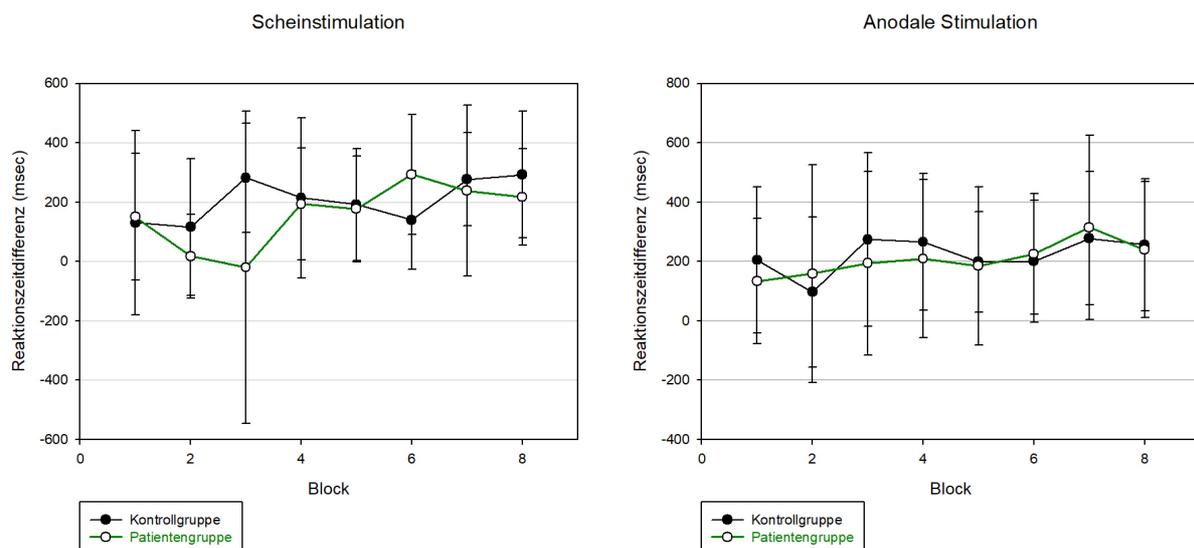
signifikanten Effekt auf die Reaktionszeitdifferenzen bei der Scheinstimulation ($F(4,82) = 3,199$, $p = 0,01$, $\eta^2 = 0,09$), nicht jedoch bei der anodalen Stimulation ($F(7) = 0,548$, $p = 0,797$).

Bei der Scheinstimulation zeigt sich in der Bonferroni-korrigierten post-hoc Testung kein signifikanter Unterschied zwischen den Blöcken. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe zeigt sich bei der Scheinstimulation in Block 3 ($p = 0,016$, Kontrolle: 289,251, 95%-CI [111,51, 466,99], Patienten: -50,19, 95%-CI [-255,43, 155,04]) und Block 6 ($p = 0,048$, Kontrollen: 143,62, 95%-CI [61,07, 226,17], Patienten: 270,87, 95%-CI [175,55, 366,19]). In Block 3 waren die Kontrollen schneller in ihrer Reaktionszeit, im Gegensatz hierzu waren in Block 6 die Patienten schneller (siehe Abbildung 10).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei anodaler Stimulation findet sich auch nicht bei Betrachtung der einzelnen Blöcke. Bei den Kontrollprobanden erreicht der Lerneffekt zwischen Block 2 und 3 dabei ein signifikantes Niveau ($p = 0,008$, mittlere Differenz: -101,04, Standardfehler: 76,19, 95%-CI Differenz [-256,04, 53,96]), nicht jedoch bei den Probanden der Patientengruppe.

Abbildung 10 visualisiert zusammenfassend und aufgeteilt nach den Stimulationsmodi die Reaktionszeitdifferenzen über die Blöcke hinweg für die Kontroll- und die Patientengruppe. Bei beiden Stimulationsmodi kommt es zu einem Anstieg der Differenzen als Ausdruck für implizites motorisches Lernen. Bei der Scheinstimulation ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede in Block 3 und 6. Bei der anodalen Stimulation präsentieren sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Abbildung 10: Reaktionszeitdifferenzen des SRTT über die Blöcke im Gruppenvergleich in den Stimulationsmodi



6.4 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in drei Untertestungen der neuropsychologischen Testungen. Die Patientengruppe schneidet in der Supraspanne, bei dem "GR"- und dem "Lebensmittel"- Untertest des RWT schlechter ab. Es zeigen sich somit Einschränkungen in den kognitiven Fähigkeiten von Kurzzeitgedächtnis, der formallexikalischen und der semantischen Wortflüssigkeit. Eine Aufmerksamkeitseinschränkung bei den Patienten lässt sich bei unauffälligen Ergebnissen aus dem TAP nicht ableiten.

Bekannte leichte Nebenwirkungen der transkraniellen Gleichstromapplikation, wie Kopfschmerzen und geringfügige Dysästhesien während der Stimulation werden nur einmalig von einem Versuchsteilnehmer berichtet. Seltene schwerwiegendere Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die Triggerung epileptiformer Reaktionen, werden nicht beobachtet.

In den motorischen Übungen zeigt sich im Motortask explizites motorisches Lernen in beiden Gruppen. Alle Teilnehmer lernen explizit. Dieses Lernen manifestiert sich durch die steigende Anzahl der Treffer, die abnehmende Differenz bezüglich der Kraft und den abnehmenden Radius der Zielscheibe. Allgemein betrachtet, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gruppen oder der Stimulationsmodi. Die Gruppen lernen dabei zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Kontrollprobanden lernen signifikant zwischen den ersten beiden und letzten beiden Blöcken. Die Patienten hingegen lernen signifikant zwischen den ersten beiden und dem vierten und fünften Durchgang.

In der Kontrollgruppe zeigt die Stimulation keinen Einfluss auf die motorische Performance. In der Patientengruppe gibt es einen signifikanten Effekt der Stimulation in den Blöcken 1, 2, 3 und 6. Unter anodaler Stimulation schneiden sie schlechter als unter Scheinstimulation ab. Dieser Effekt zeigt sich jedoch nur im Rahmen des Zielscheibenmodells als detailliertes Modell, um das explizite motorische Lernen zu messen. Somit inhibiert die anodale Stimulation das explizite motorische Lernen der Patientengruppe, vor allem zu Beginn der Testung.

Bei Scheinstimulation schneiden die Kontrollen tendenziell schlechter und die Patienten besser ab, ohne dabei eine signifikante Differenz zu erreichen. Unter anodaler Stimulation verschlechtern sich die Patienten und nähern sich den Kontrollen an.

Im Motortask zeigt sich demnach, dass eine anodale Stimulation keinen Einfluss auf das explizite Lernverhalten der Kontrollen hat. Weiterhin wird durch die anodale Stimulation das motorische explizite Lernen in der Patientengruppe inhibiert, wobei sie ohne Stimulation tendenziell besser als die Kontrolle abschneiden.

Der SRTT zeigt, dass alle Probanden implizit lernen, ein signifikanter Einfluss des Stimulationsmodus zeigt sich allgemein betrachtet weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe. Unter Scheinstimulation schneiden die Patienten zu Beginn signifikant schlechter und zu Ende hin signifikant besser ab als die Kontrollen. Unter anodaler Stimulation schneiden die Gruppen gleich ab. Eine anodale Stimulation hat dementsprechend einen zweiseitigen Effekt auf das implizite Lernverhalten in der Patientengruppe. Zu Beginn verbessert die anodale Stimulation die motorische Performance, im Verlauf wird sie inhibiert. Zusammenfassend zeigt sich kein signifikanter Stimulationseffekt auf den Lernerfolg in der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe bildet sich ein komplexeres Bild ab.

Entsprechend der ersten Hypothese lassen sich sowohl kognitive als auch motorische Defizite bezüglich des impliziten motorischen Lernens bei der Patientengruppe nachweisen. Das explizite motorische Lernen zeigt sich in der Patientengruppe nicht beeinträchtigt, tendenziell zeigt sich eine bessere motorische Performance unabhängig von Lernprozessen.

Die zweite Hypothese muss teils verworfen werden. Durch die anodale tDCS kann in der Kontrollgruppe keine Veränderung des motorischen expliziten oder impliziten Lernens hervorgerufen werden. In der Patientengruppe zeigen sich jedoch komplexe stimulatorische Effekte der anodalen tDCS. Die online anodale tDCS führt zu einer Inhibition des expliziten motorischen Lernens direkt zu Beginn, die anodale offline tDCS führt dagegen zu einer Faszilitation des frühen impliziten motorischen Lernens. Durch diese letztgenannte Verbesserung lassen sich die Gruppenunterschiede zur gesunden Kohorte ausgleichen.

6.5 Studienabbruch

Von insgesamt 50 eingeschlossenen Teilnehmern mussten 7 bereits vor der Testphase aufgrund fehlender Erreichbarkeit ausgeschlossen werden. Weiterhin führten 8 weitere Teilnehmer nicht alle Testungen durch, diese wurden sekundär zur Datenanalyse ausgeschlossen. Bei diesen 8 Probanden fehlten entweder einer oder beide Termine der motorischen Testungen unter den Stimulationsmodi.

7 Diskussion

7.1 Überprüfung der Hypothesen

Gemäß der ersten Hypothese lassen sich neurokognitive Defizite bei Personen, die mehrere leichtgradige SHTs erlitten haben, nachweisen. Im Bereich von Kurzzeitgedächtnis, der formallexikalischer und der semantischen Wortflüssigkeit schneiden diese Probanden schlechter ab. Beide Gruppen zeigen explizites und implizites motorisches Lernen. Motorische Einschränkungen zeigen sich in der Patientengruppe zu Beginn des impliziten Lernens.

Anodale Stimulation zeigt in diesem Setting keinen Einfluss auf explizites oder implizites motorisches Lernen bei gesunden Probanden. Die Effekte auf die Patientengruppe präsentieren sich komplex. Das explizite Lernen wird durch die anodale online tDCS inhibiert, das implizite Lernen wird durch anodale offline tDCS initial verbessert.

7.2 Diskussion der Ergebnisse im aktuellen wissenschaftlichen Kontext

7.2.1 Diskussion der kognitiven Ergebnisse

Auch in anderen Studien konnten kognitive Einschränkungen bei Patienten nach SHT nachgewiesen werden. Insbesondere Störungen von Konzentration, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, und motorische Einschränkungen wie Koordinationsstörungen werden als SHT-assoziiert angesehen (Ling et al. 2015). Dabei sollen initial affektive Beschwerden auftreten und im Verlauf erst kognitive und motorische Einschränkungen hinzutreten (Ling et al. 2015). Unter anderem beschreiben Asken und Kollegen Einschränkungen im episodischen Gedächtnis und der verbalen Flüssigkeit bei älteren Personen mit multiplen SHTs in der Vorgeschichte (Tremblay et al. 2012; Asken et al. 2016). Es konnten ebenfalls Auffälligkeiten von höheren kognitiven Funktionen und Aufmerksamkeit, die vor allem beim Bewältigen von komplexeren Aufgaben vonnöten sind, beobachtet werden (Henry et al. 2016). Shrey und Kollegen berichten weiterhin, dass sich Defizite in exekutiven Funktionen unabhängig vom Läsionsort präsentieren. Somit wird postuliert, dass klinisch gesehen, es zu allgemeinen Einschränkungen in neuronalen Netzwerken kommt (Shrey et al. 2011). Es beständen weiterhin Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit neuronaler Strukturen gegenüber den Traumen. Diese hängt vom

neuronalen Reifungsgrad ab. Obwohl sich Kinder oder jüngere Erwachsene klinisch resilienter gegenüber dieser Traumafolgen zeigen, könnten Defizite sich erst manifestieren, wenn komplexe Anforderungen zu bewältigen sind (Shrey et al. 2011).

Nach der Arbeitsgruppe um Tremblay gilt die semantische verbale Flüssigkeit als besonders sensitiv, um die frühen Einschränkungen einer Alzheimer Demenz auf exekutive Funktionen darzustellen. Diese Auffälligkeiten in Kombination mit dem non-verbale episodischen Gedächtnis werden als Prädiktoren zur Entwicklung einer Alzheimer Demenz angesehen (Tremblay et al. 2012). Erst in den letzten Jahren untersuchten auch Studien den Zusammenhang zwischen repetitiven milden SHTs zu neurodegenerativen Erkrankungen. Bis dato zeigt sich das erhöhte Risiko bei moderaten oder schweren SHTs (Gardner et al. 2015). Multiple, auch milde, SHTs können ebenfalls das Risiko zur Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen, z.B. im Sinne einer CTE oder Alzheimer Demenz, oder zu kognitiven Einschränkungen im späteren Lebensalter erhöhen (Gardner et al. 2014; Gardner et al. 2015, Deak et al. 2016). Ein Risiko mit oder ohne entsprechende Disposition zur Entwicklung anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie zum Beispiel einer ALS oder Parkinson-Erkrankung, könnte ebenfalls durch wiederholte milde SHTs erhöht werden (Gardner et al. 2015, Henry et al. 2016). Vor allem bei schweren SHTs oder bei stattgehabter Bewusstlosigkeit zum Traumaereignis, aber auch bei milden repetitiven SHTs, konnte eine dosisabhängige Relation zu einer späteren demenziellen Erkrankung gestellt werden (Ling et al. 2015). Welche Form der neurodegenerativen Erkrankung nach multiplen SHTs auftritt, ist nicht bekannt (Collins-Praino et al. 2017). Vermutungen legen nahe, dass die Art der Demenz von Art und Anzahl der Traumen abhänge. In diesem Sinne soll bereits ein schweres Trauma eher zu einer Alzheimer Demenz und mehrere leichte SHTs eher zu einer CTE führen (Collins-Praino et al. 2017). Im Gegensatz hierzu fanden Janssen und Kollegen retrospektiv kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung bei Sportlern mit SHTs in der Anamnese (Janssen et al. 2017).

Nicht nur klinisch, sondern auch bildmorphologisch und neurophysiologisch zeigen sich entsprechende Veränderungen bei Personen, die repetitiv milde SHTs erlitten haben.

Erweiterte Seitenventrikel, sowie eine verminderte kortikale Dicke werden beschrieben (Tremblay et al. 2012). Die kortikalen Veränderungen zeigen sich in den Hirnregionen, die auch im Rahmen eines normalen Alterungsprozesses betroffen sind (Tremblay et al. 2012).

Beschrieben sind ebenfalls mit großen interindividuellen Unterschieden, auch mikrostrukturelle Veränderungen in der weißen Substanz, die sich nicht im konventionellen MRT-Sequenzen, sondern lediglich in DTI-Sequenzen zeigen (Kraus et al. 2007; Niogi et al. 2008). Das Ausmaß dieser korreliert mit den neurokognitiven Einschränkungen (Niogi et al. 2008). Eine ausgeprägte

Variabilität bezüglich des Ausmaßes und der Lokalität der Läsionen in der weißen Substanz nach milden SHTs zeigen mehrere Arbeitsgruppen (Niogi et al. 2008, Henry et al. 2016), teils zeigen sich diese nicht direkt nach dem Trauma und scheinen sich im Verlauf nach Wochen und Monaten nach dem Trauma zu entwickeln (Henry et al. 2016). Vor allem betroffen seien dabei frontal und temporale Faserstrukturen, wie die anteriore Corona radiata oder der Fasciculus uncinatus (Niogi et al. 2008). Es wird davon ausgegangen, dass diese Strukturen sich durch die biomechanischen Eigenschaften der erlittenen SHTs, insbesondere durch Rotations- und Scherkräfte, besonders betroffen sind (Henry et al. 2016). Die Läsionen im Bereich des Fasciculus uncinatus werden dabei in Verbindung mit kognitiven Einschränkungen und Verhaltensstörungen bei älteren Sportlern, die repetitiv SHTs erlitten haben, gesetzt (Henry et al. 2016). Auch klinisch asymptomatische junge Probanden zeigen ebenfalls die Läsionen in der weißen Substanz (Henry et al. 2016).

Neurophysiologisch zeigten Untersuchungen Veränderungen in neuronaler Erregung, Erregung neuronaler Netzwerke, synaptischer Plastizität und exzitatorischer-inhibitorischer Imbalance die über mehrere Wochen anhielten. Die Dauer zeigte sich dabei abhängig von der Schwere des initialen Traumas. Veränderungen der LTP-ähnlichen Plastizität seien noch Jahre nach dem Trauma nachweisbar (Shrey et al. 2011). Die GABA Konzentration in primär motorischen Arealen zeigte sich assoziiert mit der Anzahl der erlittenen milden SHTs (Wilke et al. 2017).

In den Fokus der wissenschaftlichen Gemeinschaft rückte nach neuropathologischer Erstbeschreibung die chronisch-traumatische Enzephalopathie. Einflussfaktoren, die zu der Entstehung einer CTE beitragen können, sind vielfältig. Dazu zählen neben wiederholten Schädelhirntraumata demographische, sozio-ökonomische Faktoren, sowie normale Altersprozesse, der Konsum von Alkohol, neurodegenerative Erkrankungen und andere systemische medizinische Erkrankungen assoziierte Risikofaktoren (Asken et al. 2016). In einer neuropathologischen Fallserie von 85 ehemaligen Sportlern, die repetitiv milde SHTs erlitten hatten, zeigen 80% der Patienten das histopathologische Bild einer CTE. Jedoch bei nur 63% war dies die alleinige Diagnose. Bei den restlichen zeigte sich eine simultane Erscheinung anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie einer Alzheimer Demenz, eine frontotemporale Degeneration oder eine Lewy Body Demenz. Auch andere neuropathologische Studien zeigen einen ausgeprägten Overlap der CTE zur Alzheimerdemenz (Grintberg et al. 2016). Dieses simultane Auftreten von Merkmalen beider Erkrankungen ist dabei eher die Regel als die Ausnahme (Ling et al. 2017). Abzugrenzen lässt sich die CTE zu normalen Alterungsprozessen oder zu anderen Tauopathien durch die unterschiedlichen Lokalisationen der Ablagerungen.

Insgesamt zeigt sich ein divergentes Bild. Einerseits gibt es Hinweise, dass die CTE-assoziierten Pathologien kein akzeleriertes Altern darstellen. Andererseits zeigen sich Anteile der Pathologie doch einem verstärkten Alterungsprozessen entsprechend. Dies trifft dabei auf die Läsionen in der weißen Substanz zu (Asken et al. 2016).

Die Anzahl der Jahre, in der es zu einer möglichen Exposition gegenüber den Traumen gekommen war, korrelierte dabei mit dem neuropathologischen Status (McKee et al. 2013, Gardner et al. 2015). Cherry und Kollegen zeigen im Gegensatz dazu, dass es keine Beziehung zwischen der Anzahl der erlittenen SHTs mit dem Stadium der CTE gibt. Die CTE tritt selbst bei Patienten ohne die entsprechende Anamnese auf (Cherry et al. 2016). Umgekehrt ist auch zu berichten, dass nicht alle Athleten mit anamnestisch repetitiven SHTs und neurologischen Beschwerden eine CTE entwickeln (Hazrati et al. 2013).

Es verdichten sich Hinweise, dass es bei wiederholten Traumen zu einer Akkumulation von strukturellen (List et al. 2015) und funktionellen zentralen Veränderungen durch Neuroinflammation und Neurotoxizität kommt. Die Anzahl der repetitiven milden SHTs zeigt sich assoziiert mit der Dichte an mikroglialen Abwehrzellen, insbesondere CD-68 positive Zellen, in Hirngewebe. Multifokale axonale Läsionen sollen ein Trigger für eine Neuroinflammation darstellen (Cherry et al. 2016). Diese Zellinfiltration wurde im Rahmen und ohne Assoziation mit einer CTE gefunden. Eine Erklärung, wieso repetitive Traumen zu einer möglichen chronischen Entzündung führen sollen, ist ebenfalls nicht klar. Eine mögliche Verbindung zur CTE zeigen Cherry und Kollegen auf. Sie berichten, dass neuroinflammatorische Zytokine und mikrogliale Aktivität die Tau-assoziierten Vorgänge bei der CTE begünstigen (Cherry et al. 2016).

Insgesamt ist das Spektrum der neurokognitiven Einschränkungen, wie auch bildmorphologischen, neurophysiologischen und neuropathologischen Veränderungen nach repetitiven milden SHTs heterogen und teils unspezifisch. Auch die Studienlage zeigt dementsprechend ein uneinheitliches und komplexes Abbild (Henry et al. 2016).

Bei Betrachtung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur sind einige wichtige Limitationen zu nennen. Eine fehlende Vereinheitlichung der Begriffsdefinitionen von SHT, mTBI und Concussion sowie eine unzureichende Spezifizierung der Anzahl der SHTs und des Beobachtungszeitraumes führen zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studienergebnisse (Gardner et al. 2015). Erschwerend ist weiterhin die vorherrschende retrospektive Datenlage mit Daten teils aus den 1950er Jahren (Gardner et al. 2015). Die

Diagnose einer CTE kann aktuell ebenfalls nur post mortem gestellt werden, wobei die klinische Präsentation hoch variabel und unspezifisch ist (Asken et al. 2016). Zusätzlich bleiben viele Fragen zur CTE bis dato noch ungeklärt. Was ist die CTE, ist es eine eigene Entität, eine Ausprägungsform einer zugrundeliegenden weitergefassten Pathologie oder ein Teilaspekt in einem neuropathologischen Kontinuum? Wie hoch ist die wirkliche Prävalenz und wann manifestiert sich die CTE? Auch hier reicht die Studienlage von Jahren bis Jahrzehnte nach initialem Trauma (McKee et al. 2013, Gardner et al. 2015). Welches Trauma und mit welcher Häufigkeit sind diese Traumen notwendig, um einen derartigen Krankheitsprozess auszulösen? Ist dieser Schwellenwert altersabhängig? Es gibt Hinweise, dass bei jüngeren Probanden sich eher eine CTE und bei älteren eher eine andere demenzielle Entwicklung ausgelöst wird (Gardner et al. 2015). Schlussendlich bleibt auch der exakte Mechanismus von den akuten neuropathologischen Veränderungen nach einem Trauma zum chronischen Prozess mit einer möglichen Tauhyperphosphorylierung im Rahmen einer CTE unklar (Ling et al. 2015). Welche weiteren Einflussfaktoren sind zu benennen? Die bisher bekannten Einflussfaktoren stellen dabei selbst unabhängige Risikofaktoren für eine dementielle Entwicklung dar (Asken et al 2016). Auch die Rolle einer genetischen Disposition, u.a. das APOE e4 Allel betreffend, ist nicht abschließend geklärt (Deak et al. 2016).

Asken und Kollegen fassen den aktuellen wissenschaftliche Stand folgendermaßen zusammen: "...(The) understanding the links between brain trauma, neurodegeneration, clinical changes remain in its infancy.... arguably the most important piece currently missing from the literature is a lack of clear understanding of the true incidence of CTE pathology in athletes...key importance of well-designed control groups." (Asken et al. 2016).

7.2.2 Diskussion der motorischen Ergebnisse und der Stimulationseffekte

In diesem Setting wurde explizites motorisches Lernen über den Force Motortask mit simultaner, online Stimulation und implizites motorisches Lernen über den SRTT nach den Stimulationsmodi getestet. Anodale Stimulation zeigt in dieser Studie keinen Einfluss auf explizites oder implizites motorisches Lernen bei gesunden Probanden. Die Ergebnisse aus der Kontrollgruppe zeigen sich teils kongruent mit der widersprüchlichen Datenlage zur anodalen tDCS. Die Effekte auf die Patientengruppe präsentieren sich komplex. Das explizite Lernen wird durch anodale online Stimulation inhibiert, das implizite Lernen wird durch die anodale offline Stimulation anfangs verbessert.

Zahlreiche Studien zeigten sowohl bei Gesunden, als auch bei Patienten mit neurologisch erkrankten Personen keinen Effekt auf kognitive Fähigkeiten oder einen sehr schwach ausgeprägten Effekt bei einem gesunden Kollektiv auf motorische Funktionen durch tDCS (Minarik et al. 2016, Ambrus et al. 2016). Mooney und Kollegen konnten ebenfalls keine Verbesserung im Erwerb von motorischen Fähigkeiten durch anodale online tDCS zeigen (Mooney et al. 2019). Dies bestätigt die Arbeitsgruppe um Raw. Sie berichten keinen stimulatorischen Effekt von tDCS auf das motorische Lernen bei jungen und älteren Probanden (Raw et al. 2016).

Gegensätzlich hierzu konnte bereits eine positive Beeinflussung motorischer Fähigkeiten durch anodale tDCS bei gesunden Probanden mehrfach beschrieben werden (Reis et al. 2008, Nitsche et al. 2003, Orban de Xivry et al. 2014, Sanchez-Kuhn et al. 2017). Diese Effekte können sowohl auf die Phase des Lernens als auch auf die Gedächtnisbildung und -konsolidierung wirken (Nitsche et al. 2003). Es wurden positive Effekte auf die motorische Performance bei Applikation nicht nur über den primär motorischen Kortex, sondern auch über den sekundär motorischen Kortexarealen, zum Beispiel den supplementär motorischen Kortex, beschrieben (Hupfeld et al. 2017). Der stimulatorische Effekt ist dabei aufgabenspezifisch (Reis et al. 2008, Marquez et al. 2013). Die Durchführung einer motorischen Aufgabe ist Voraussetzung für einen stimulatorischen Einfluss der Stimulation, die Stimulation vom primär motorischen Kortex bei alleiniger Observation führt zu keiner positiven Verbesserung motorischer Fähigkeiten (Apsvalka et al. 2018). Eine positive Beeinflussung kann z.B. eine Verbesserung bezüglich der Schnelligkeit und Genauigkeit bedeuten (Reis et al. 2008). Auch die Arbeitsgruppe um Orban de Xivry berichtet von einer vornehmlichen Verbesserung für feinmotorische Aufgaben durch anodale Stimulation von M1 (Orban de Xivry et al. 2014).

In den letzten Jahren wird zunehmend zwischen einer online und offline Stimulation sowie zwischen on- und offline Effekte unterschieden. Eine online Stimulation erfolgt während einer motorischen Aufgabe. Eine offline Stimulation wird vor oder nach einer motorischen Lernaufgabe appliziert.

Anodale online transkranielle Gleichstromstimulation kann explizites und implizites motorisches Lernen positiv beeinflussen (Savic et al. 2016, Buch et al. 2017). Diese Effekte halten teils bis zu 24 Stunden an (Buch et al. 2017). Durch anodale online Stimulation des primär motorischen Kortex lässt sich ebenfalls das offline motorische Lernen positiv beeinflussen (Buch et al. 2017).

Die Arbeitsgruppe um Marquez zeigte bei der sequentiellen Fingeraufgabe, dass es lediglich bei online Stimulation zu positiven Effekten durch die Stimulation gekommen sei (Marquez et al. 2013). Die anodale tDCS soll bei offline Stimulation zu keiner Verbesserung der motorischen Funktionen führen (Stagg et al. 2011b, Savic et al. 2016, Chen et al. 2020). Bei Stimulation vor einer motorischen Aufgabe führte dies zu einer Verlangsamung des Lernens, sowohl bei anodaler als auch bei kathodaler Stimulation (Stagg et al. 2011b). Eine vorhergehende Stimulation kann die darauffolgende Performance bei motorischen Testungen verschlechtern (Chen et al. 2020). Wird nun tDCS nach der motorischen Aufgabe angewandt, zeigt sich kein Unterschied zwischen einer Scheinstimulation und dem anodalen Modus (Chen et al. 2020). Wiederum bestätigt sich, dass die zeitliche Koordination zwischen einem Training und der Stimulation von entscheidender Bedeutung für einen stimulatorischen Effekt ist (Chen et al. 2020).

Bisher wurde keine Studie durchgeführt, die den Einfluss anodaler Gleichstromsimulation auf die motorischen Funktionen von Probanden, die repetitive milde SHTs erlitten hatten, durchgeführt. Wenige Studien befassten sich mit stimulatorischen Effekten nach SHT. Im Review von Kim und Kollegen werden dabei stimulatorische Effekte an Probanden nach mittel- bis schwergradigen SHTs mithilfe von Tiermodellen oder bei Schlaganfallpatienten vorgestellt (Kim et al. 2019). Meist werden stimulatorische Effekte auf kognitive Fähigkeiten bei Probanden, die ein schweres SHT in der Vorgeschichte zeigen, untersucht (Dhaliwal et al. 2015). Kein signifikanter anodaler Stimulationseffekt konnte bei Patienten, die schwere SHTs in der Vorgeschichte aufweisen, auf das Arbeitsgedächtnis festgestellt werden (Rushby et al. 2020). Im Rattenmodell konnte die Arbeitsgruppe um Yu einen positiven Effekt durch tDCS nach induzierten SHT auf die Motorik feststellen (Yu et al. 2018). Die Übertragbarkeit auf humanes Geschehen bleibt aufgrund mehrerer Unsicherheiten, die Schwere des Traumas oder die Intensität der Stimulation z.B. betreffend, fraglich.

Auch auf neurophysiologischer Ebene zeigt sich die Studienlage ebenso widersprüchlich und komplex. Einerseits zeigten sich keine Modulation neurophysiologischer Parameter, wie z.B. der GABA Konzentration, durch anodale online tDCS bei gesunden jüngeren und älteren Probanden (Mooney et al. 2019). Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe, die kein Einfluss von anodaler online tDCS auf die GABA-Konzentration oder auf die GABA-B-Rezeptoraktivität bei jungen gesunden Probanden und jungen Probanden, die repetitive milde SHTs erlitten haben, darstellen konnte (Wilke et al. 2017). Andererseits sollen die

stimulatorischen Effekte von anodaler tDCS GABA-medierte neurophysiologische Veränderungen nach sich ziehen (Stagg et al. 2011b, Sanchez-Kuhn et al. 2017, Buch et al. 2017). Hierzu zählt die Verschiebung des Ruhemembranpotenzials durch online Stimulation (Buch et al. 2017, Lafon et al. 2017). Auch eine erhöhte Rate an Aktionspotenzialen wurde tDCS-vermittelt gefunden (Orban de Xivry et al. 2014, Lafon et al. 2017). Genauer betrachtet, soll die positive Elektrode zu einer Depolarisierung des Somas und einer entsprechenden Hyperpolarisation des apikalen Dendriten nach sich ziehen. Diese Situation entspreche einem anodalen Stimulationsmodus, der Stromfluss so entlang den apikalen Dendriten zum Soma fortgeleitet wird (Lafon et al. 2017). Neurone sollen durch die Stimulation eine erhöhte Antwortrate auf einen eintreffenden synaptischen Input zeigen. Die erhöhte Antwortrate gilt als Grundbaustein für jegliche Lernprozesse (Lafon et al. 2017). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die anodale tDCS zur einer Verminderung der GABA Konzentration im stimulierten M1 Areal führt (Stagg et al. 2009, Stagg et al. 2011b, Orban de Xivry et al. 2014). Auch kommt es zur Beeinflussung LTP-ähnlicher Mechanismen (Buch et al. 2017). Nachwirkungen einer anodalen tDCS sollen abhängig von GABA-ergen Funktionen und glutamatergen Synapsen auf der Ebene von Interneurone sein. Auch andere neurohumorale Faktoren, wie Katecholamine und Serotonine, sollen eine Rolle spielen. Anodale tDCS verändert postsynaptische Calciumspiegel und öffnet spannungsabhängige Calciumkanäle in der Zellmembran (Stagg et al. 2011c). Allgemein soll die anodale Beeinflussung soll neu gebildete synaptische Verbindung zusätzlich verstärken (Orban de Xivry et al. 2014).

Betrachten wir die neurophysiologischen Aspekte bei Personen, die repetitiv milde SHTs erlitten haben. Bei den durchgeführten MRT Messungen im Rahmen dieser Studie konnte spektroskopisch eine erniedrigte GABA Konzentration bei Patienten mit multiplen SHTs gezeigt werden. Diese Konzentrationserniedrigung zeigte eine Verbindung mit der Anzahl der erlittenen Traumen. Die Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe bei der GABA-Konzentration und der GABA-B-Rezeptoraktivität sind nicht signifikant (List et al. 2015). Jedoch konnte bei multiplen SHTs eine erhöhte GABA-B-Rezeptor medierte intrakortikale Inhibition im motorischen Arealen in anderen Arbeiten gezeigt werden (De Beaumont et al. 2011, List et al. 2015).

Studien, die neurophysiologische Veränderungen unter anodaler tDCS betrachten, sind bisher kaum vorhanden. Im Rahmen dieser Studie konnte kein stimulatorischer Effekt des anodalen Modus auf die GABA-Konzentration oder GABA-B-Rezeptoraktivität bei Patienten, die repetitive milde SHTs erlitten haben, festgestellt werden (Wilke et al. 2017).

Die aktuell widersprüchliche Studienlage spiegelt die Komplexität sowohl des motorischen Lernens als auch der tDCS wider. Motorisches Lernen messen zu wollen, ist komplex und nicht trivial (Buch et al. 2017, Chrysikou et al. 2017).

Verschiedene Faktoren beeinflussen die stimulatorischen Effekte anodaler tDCS auf das motorische Lernen. Zu benennen sind einerseits stimulationsassoziierte und probandenassoziierte Faktoren. Zu den stimulationsassoziierten Variablen gehören: Die Stimulationsparameter, die Elektrodenanordnung, der Stimulationsmodus, das stimulierte Kortexareal, mit dem Kortexareal verbunden neuronale Netzwerke, die motorische Aufgabe an sich und die zeitliche Koordination zwischen Stimulation und Aufgabe.

Je nachdem welche Hirnregion transkranial stimuliert wird und zu welcher Phase des motorischen Lernens dies geschieht, können unterschiedliche Effekte ausgelöst werden (Buch et al. 2017, Marquez et al. 2013). Nach Buch kann man das motorische Lernen in unterschiedliche Phasen aufteilen, Beginn mit der ersten Erfahrung, Verbesserung während der Testung und langfristig die Konsolidierung mit verschiedenen Teilaspekten (Buch et al. 2017).

Außerdem sind den unterschiedlichen kortikalen Arealen unterschiedliche Schwellenwerte zur Stimulation zuzuordnen (Reis et al. 2008). Weiterhin zu bemerken ist, dass die genauen neurophysiologischen Grundlagen tDCS bis dato nicht eindeutig geklärt sind. Bei genauerer Betrachtung reicht die vereinfachte Version der transkranialen unterschwelliger Auslenkung des neuronalen Membranpotentials nicht aus. Trotz der fortschreitenden wissenschaftlichen Kenntnisse bezüglich der neurophysiologischen Grundlagen der tDCS sind bisher die Effektorzellen nicht bekannt. Stagg und Kollegen benennen die Interneurone im primär motorischen Kortex mit entsprechenden LTP-ähnlichen Mechanismen als Ort des motorischen Lernens (Stagg et al. 2011b). Andererseits berichten Arbeiten von der Arbeitsgruppe um Lafon von unterschiedlichen stimulatorischen Effekten auf inhibitorische und exzitatorische kortikale Neurone, die allein durch die Zellmorphologie bestimmt sind. Auch gliale Zellen zeigen stimulatorische Veränderungen (Lafon et al. 2017). Diskutiert werden ebenfalls lokale Veränderungen im Bereich von Dendriten tiefer gelegener Pyramidenzellen als intrakortikale Schaltzentrale und Wirkorte (Bikson et al. 2013).

Neben den unbekanntem Effektorzellen stellt eine weitere wichtige Limitation der vereinfachte Ansatz dar, dass die kortikale Oberfläche als homogen und glatt dargestellt wird (Reis et al. 2008, Buch et al. 2017). Somit variiert die Feldorientierung und -stärke unter den Elektroden. Ein tangentialer Stromfluss kann so beispielsweise nicht die neuronale Funktion verändern

(Lafon et al. 2017). Es kommt somit durch den anatomischen Aufbau zu einem Mischbild von Polarisationen unterhalb der Elektroden, dabei soll ein Überwiegen von negativen Feldeigenschaften für die anodale Stimulation herrschen (Lafon et al. 2017). Neben der Beeinflussung einzelner Zellen spielen stimulatorische Effekte auf ganze neuronale Netzwerke eine entscheidende Rolle bei in vivo Betrachtungen (Buch et al. 2017, Perceval et al. 2016). Eine Ausprägungsform dieser Konnektivität stellt die interhemisphärische Balance dar. Keitel und Kollegen setzen motorisches Lernen mit bilateraler Aktivierung der primär motorischen Kortex in Verbindung. Somit führt eine anodale transkranielle unilaterale Stimulation auch zu Veränderungen dieser interhemisphärischen Balance. Keitel berichtet über eine negative Beeinflussung des impliziten motorischen Lernens bei unilateraler anodaler tDCS der nicht dominanten Seite (Keitel et al. 2018).

Andererseits betreffen die probandenassoziierten Variablen unter anderem das Alter des Probanden und die motorischen Grundfähigkeiten. Bei der Aufgabenspezifität ist auch der Kenntnisstand der untersuchten Probanden, wie auch die Schwierigkeit und Komplexität der motorischen Testung mit einzukalkulieren. So soll tDCS während einer intensiven motorischen Aufgabe eher einen negativen Einfluss auf das Performancelevel hervorrufen, wobei ein positiver Effekt bei einer leichten motorischen Aufgabe zu beobachten sei (Savic et al. 2016). Auch sollen motorische Grundfähigkeiten eine entscheidende Rolle spielen. So soll die tDCS bei Probanden mit geringeren Fähigkeiten bessere Erfolge erzielen und suboptimale neuronale Prozesse verbessern. In diesem Sinne zeigte sich bei älteren Probanden eine funktionelle Reorganisation der aufgabenrelevanten hemisphärischen Lateralisation durch die tDCS (Martin et al. 2017). Neben aufgabenspezifischen stimulatorischen Effekten kommt noch der Einfluss von sensorischem Feedback, kognitiven Strategien und Belohnung auf die motorische Performance hinzu (Buch et al. 2017). Hierdurch kann es dazu kommen, dass einfache motorische Testungen in interindividuell unterschiedlichen motorischen Lernprozessen und -ausführungen schlussfolgern (Buch et al. 2017). Buch und Kollegen beschreiben weiterhin die Ansprechbarkeit auf einen externen Stimulationsreiz verändere sich über die Lebenszeit mit einem ausgeprägteren stimulatorischen Effekt im Kindesalter (Buch et al. 2017). Gegenätzlich hierzu berichtet Perceval von einem konstanteren größeren Ansprechen nach Stimulation bei älteren Probanden (Perceval et al. 2016).

Die Interpretation, Auswertung und Vergleichbarkeit stimulatorischer Ergebnisse wird zusätzlich durch unterschiedliche Studiendesigns, sowie kleine und inhomogene Probandenkollektive

erschwert (Chrysikou et al. 2017). Die Fallzahl ist dementsprechend der entscheidende Faktor um einen signifikanten tDCS-vermittelten Effekt, der auch reproduzierbar ist, detektieren zu können (Minarik et al. 2016, Buch et al. 2017).

7.2.3 Ausblick

Es werden weiterhin Forschungen der pathophysiologischen Vorgänge bei repetitiven milden SHTs und deren langfristige Auswirkungen notwendig sein. Essenziell wird ebenfalls die Erforschung von diagnostischen Tools, sowohl bildgebend, histopathologisch, laborchemisch oder psychiatrisch, sein.

Es gibt bereits erste Ergebnisse zur Messung von Tau und NFL Proteinen im Liquor cerebrospinalis (Ling et al. 2015). Diese zeigen sich 4 - 10 Tage nach SHT erhöht. Eine Tau-Erhöhung soll dabei Läsionen der dünnen, nicht-myelinisierten Axone kortikaler Interneurone, NFL Anstiege würden dagegen Läsionen von dicken, myelinisierten Axonen von Projektionsneuronen darstellen (Ling et al. 2015). Die Spiegel sollen sich nach 8 bis 12 Wochen normalisieren, die ventrikuläre Konzentration soll auch mit dem klinischen Outcome nach SHT korrelieren (Ling et al. 2015).

Neben Liquortestungen gibt es einen Nachweis von Tau über die Blutprobe mittels eines "Single Molecule Array (SiMoA), der vom Team um Jessica Gill vom National Institute of Nursing Research in Bethesda Maryland entwickelt und in der Online Ausgabe des deutschen Ärzteblatts vom 09.01.2017 vorgestellt wurde.

Die Technik der tDCS wird indes weiterentwickelt. Es gibt zunehmend Hinweise, dass die repetitive Anwendung zu länger anhaltenden Effekten führt (Stagg et al. 2011b, Monte-Silva et al 2013, Perceval et al. 2016, Buch et al. 2017). Dieser Veränderungen sollen über Wochen und Monaten anhalten (Perceval et al. 2016). Auch hier konnte eine Altersabhängigkeit gefunden werden. In der älteren Probandengruppe zeigt sich der maximale Stimulationseffekt zu einem späteren Zeitpunkt (Perceval et al. 2016). Bei der repetitiven Stimulation ist auch wieder die zeitliche Koordination zwischen den Trainingseinheiten und der Stimulation entscheidend (Buch et al. 2017). Die LTP, als neurophysiologischer Grundbaustein für Lernprozesse und Gedächtnisbildung, kann in zwei Unterformen, die frühe LTP (e-LTP) und die späte LTP (l-LTP), aufgeteilt werden (Monte-Silva et al. 2013). Dabei soll die e-LTP über den Neurotransmitter Kalzium und die entsprechenden AMPA- und NMDA-Kanäle vermittelt werden. Die l-LTP hingegen ist zusätzlich auch von Genexpression und Proteinbiosynthese

abhängig. Eine einzelne Stimulationssitzung reicht zur Induktion der e-LTP aus, wohingegen zur Induktion der l-LTP mehrzeitigen Stimulationen notwendig sind. Die Arbeitsgruppe definiert die zweiten Stimulation innerhalb von 30 min nach der ersten, um entsprechend eine l-LTP zu induzieren (Monte-Silva et al. 2013).

Auch gibt es Ansätze nicht nur unilateral zu stimulieren. Eine bilaterale online tDCS kann die interhemisphärische Balance bereits im gesunden Kollektiv verändern und so z.B. die interhemisphärische Konnektion verbessern (Sehm et al. 2013).

Eine Neuentwicklung ist weiterhin die high-definition tDCS (HD-tDCS). Die Elektrodengröße der konventionellen tDCS beträgt zwischen 16 und 35cm², während die Elektrodengröße bei der HD-tDCS zwischen 25 und 2,5mm², teilweise auch in einer Ringkonfiguration, liegt (Sanchez-Kuhn et al. 2017). Hierdurch soll eine verbesserte Fokalität erreicht werden (Kuo et al. 2013, Sanchez-Kuhn et al. 2017). Funktionell zeigten sich plastische Veränderungen dadurch in ihrem Maximum verspätet und länger anhaltend im Vergleich zum konventionellen Stimulationsmodus nach 10-minütiger Applikation (Kuo et al. 2013). Auch erste Studien bei Probanden, die SHTs erlitten haben, wurden bereits mit dem neuen Setting durchgeführt. Diese zeigen ein verbessertes verbales Gedächtnis (Motes et al., not yet published)

Zukünftig wird es notwendig sein, die Studiendesigns anzupassen und zu vereinheitlichen (Buch et al. 2017). Die tDCS ist ein sicheres und gutes Tool für eine nichtinvasive Neuromodulation, sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei neurologisch Erkrankten, die eine potenziell vulnerablere Population für Nebenwirkungen darstellen (Buch et al. 2017, Bikson et al. 2016). Buch und Kollegen schlagen hierfür beispielsweise Checklisten für Untersuchungen im Rahmen von tDCS-Studien vor (Buch et al. 2017).

7.2.4 Schlussfolgerung

In Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen konnten wir bei jungen Probanden, die repetitiv milde SHTs erlitten haben, leichte kognitive Defizite bei der verbalen Flüssigkeit und dem Kurzzeitgedächtnis feststellen.

Keine stimulatorischen Effekte bei gesunden jungen Probanden konnten gezeigt werden. Es stellte sich keine Verbesserung oder Verschlechterung bei online Stimulation von explizitem Lernen oder bei offline Stimulation von implizitem Lernen dar. In der Patientengruppe zeigten

sich komplexe stimulatorische Effekte. Die anodale online Stimulation führt zu einem schlechteren motorischen Outcome beim expliziten Lernen. Als offline Stimulation lässt sich initial eine Verbesserung und im Verlauf eine Verschlechterung des impliziten Lernens in der Patientengruppe beobachten.

Die Studienlage zu repetitiven milden SHTs wie auch zur anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation zeigt sich teils widersprüchlich und komplex. Die stimulatorischen Effekte sind einerseits abhängig von stimulationsassoziierten und probandenassoziierten Faktoren. Zu den stimulationsassoziierten Faktoren gehören der Stimulationsmodus, die Elektrodenplatzierung, das stimulierte Kortexareal, beteiligte neuronale Netzwerke, die neuronale Grundaktivität (Sanchez-Kuhn et al. 2017). Zu den probandenassoziierten Merkmalen gehören die grundlegenden motorischen Fähigkeit, das Alter, Aufmerksamkeit, (Sanchez-Kuhn et al. 2017, Perceval et al. 2016).

Zusammenfassend bleibt die therapeutische Stellung der transkraniellen Gleichstromstimulation im Feld möglicher motorischer oder auch kognitiver Einschränkung nach repetitiven SHTs noch unklar und unzureichend erforscht.

7.3 Methodenkritische Anmerkungen

Zu den limitierenden Faktoren gehören dem Studiendesign assoziierte Einschränkungen. Hierzu ist die Notwendigkeit der Selbstauskunft bei Probandenakquise zu nennen. Da es sich jeweils um eine subjektive Selbstauskunft der untersuchten Kontrollprobanden und Patienten handelte, besteht letztendlich eine Unsicherheit bezüglich des Schweregrades, der Anzahl und die Latenz vom letzten SHTs bis zum Beginn der Studienteilnahme. Mögliche kommunikative Einschränkungen ließen sich weiterhin bei zwei englischsprachigen Teilnehmern nicht ausschließen. Weiterhin waren keine medizinische Daten zu den beschriebenen Traumen und den direkten posttraumatischen Symptomen vorhanden. Die meisten der untersuchten Probanden waren sportlich im Rahmen des American Footballs aktiv. Es zeigen sich jedoch uneinheitliche Umstände der genauen Traumen bezüglich der Schwere des Impacts, die Art der externen Einwirkung und das posttraumatische Prozedere sowie persönliche Resilienzfaktoren. Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite sowie Unterschiede in Leistungsfähigkeit lassen sich des Weiteren durch Tageszeitschwankungen der Messungen, eingeschränkte Vigilanz oder erhöhte Ablenkbarkeit negativ beeinflussen. Es wurde angestrebt, die konsekutiven

Untersuchungen zur gleichen Tageszeit durchzuführen. Weiterhin ist hier die untersuchte Fallzahl, sowie die Anzahl der unvollständigen Untersuchungen als limitierend zu sehen.

Die neuropsychologischen und motorischen Testungen wurden ohne Verblindung von zwei unterschiedlichen Testdurchführenden geleitet. Die Dauer zwischen den Untersuchungsterminen wurde auf eine Woche terminiert. Es lässt sich abschließend nicht sicher ausschließen, dass Langzeiteffekte einer ersten anodalen Stimulation auf den konsekutiven Termin wirkten. Um diesen Faktor möglichst gering zu halten, wurde die Reihenfolge der anodalen und Scheinstimulation in beiden Gruppen gematcht.

Die hier verwendete Stromintensität war niedriger als in anderen Studien empfohlen. Die im Rahmen dieser Studie angewandte war 0,0256 statt 0,057 (Nitsche et al. 2008). Zwei Probanden erreichten im BDI eine Punktzahl über 12, darunter ein Proband aus der Kontrollgruppe (13 Punkte) und ein Proband aus der Patientengruppe (17). Eine klinische Relevanz ergibt sich nach dem Testtemplate ab 18 Punkte. Eine mögliche Interferenz der neurokognitiven Fähigkeiten und einer eventuellen depressiven Kosymptomatik lassen sich abschließend nicht sicher ausschließen.

8 Literaturverzeichnis

Anthony ,J.C., LeResche, L., Niaz, U., von Korff, M.R. (1982) Limits of the "Mini-Mental State" as a screening test for dementia and delirium hospital patients. *Physiological Medicine*, 12(2), 397-408, doi:10.1017/S0033291700046730.

Ambrus, G.G., Chaieb, L., Stilling, R., Rothkegel, H., Antal, A., Paulus, W. (2016). Monitoring transcranial direct current stimulation induced changes in cortical excitability during the serial reaction time task. *Neuroscience Letters* 616: 98-104.

Apsvalka, D., Ramsey, R., Cross, E.S. (2018). Anodal tDCS over Primary Motor Cortex Provides No Advantage to Learning Motor Sequence via Observation. *Neural Plasticity*, Article ID 1237962, 1-14.

Aschenbrenner , S., Tucha, Q., Lange, K.W. (2000) Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). *Verlag Hans Huber Hogrefe AG, Bern*, DOI 10.1024/1016-264X.15.4.315.

Asken , B.M., Sullan, M.J., Snyder, A.R., Houck, Z.M., Bryant, V.E., izel, L.P., McLaren, M.E., Dede, D.E., Jaffee, M.S., DeKosy, S.T., Bauer, R.M. (2016). Factors Influencing Clinical Correlates of Chronic Traumatic Ecephalopathy (CTE): a Review. *Neuropsychol Rev*, 26:340-363.

Beck, A.T., Steer, R.A. (1984). Internal consistencies of the original and revised beck depression inventory. *Journal of Clinical Psychology*, Vol 40, No 6, 1365-1368.

Beck, A.T., Steer, R., Ball, R., Ranieri, W.F. (1996) Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment*, Volume 67, pp 588-597.

Bikson, M., Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 688.

Bikson, M., Grossmann, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T., Moudoukoutas, A.P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A.R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Billick, B., Hamilton, R.H., Hampstead, B.M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M.A., Reis, J., Richardson, J.D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P.E., Woods, A.J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation* 9, 641-661.

Blennow, K., Hardy, J., Zetterberg, H. (2012). The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron* 76, December 6, 886-899.

Bowie, C.R., Harvey, P.D. (2006) Administration and interpretation of the Trail making Test. *Nature Protocols*, Vol.1, No.5, 2006, 2277-2281.

Brown, J.A., Dalecki, M., Hughes, C., Macpherson, A.K., Sergio, L.E. (2015). Cognitive-motor integration deficits in young adult athletes following concussion. *Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 7:25, 1-12.

Buch, E.R., Santarnecchi, E., Antal, E., Born, J., Celnik, P.A., Classen, J., Gerloff, C., Hallett M., Hummel, F.C., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Paulus, W.J., Reis, J., Robertson, E.M., Rothwell, J.C., Sandrini M., Schambra, H.M., Wassermann, E.M., Ziemann, U., Cohen, L.G. (2017). Effects of tDCS on motor learning and memory foundation: A consensus and critical position paper. *Clinical Neurophysiology* 128:589-603.

Chen, J., McCulloch, A., Kim, H., Kim, T., Rhee, J., Verwey, W.B., Buchanan, J.J., Wirght, D.L. (2020). Application of anodal tDCS at primary motor cortex immediately after practice of a motor sequence does not improve offline gain. *Experimental Brain Research*, 238:29-37

Cherry, J.D., Tripodis, Y., Alvarez, V.E., Huber, B., Kiernan, P.T., Daneshvar, D.H., Montenegro, P.H., Solomon, T.M., Alosco, M.L., Stern, R.A., McKee, A.C., Stein, T.D. (2016). Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathologica Communications*, 4:112, 1-9.

Chrysikou, E.G., Berryhill, M.E., Bikson, M., Coslett, H.B. (2017). Editorial: Revisiting the Effectiveness of Transcranial Direct Current Brain Stimulation for Cognition: Evidence, Challenges, and Open Questions. *Frontiers in Human Neuroscience, Vol 11, Article 448, 5-7.*

Cleeremans, A., McClelland, J.L., (1991). Learning the Structure of Event Sequences. *Journal of Experimental Psychology: General, Vol 120, No.3, 235-253.*

Cohen, N.J., Squire, L.R. (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science, Vol. 210, Issue 4466, pp. 207-210.*

Collins, M.W., Grindel, S.H., Lovell, M.R., Dede, D.E., Moser, D.J., Phalin, B.R., Nogle, S., Wasik, M., Cordry, D., Daugherty, M.K., Sears, S.F., Nicolette, G., Indelicato, P., McKeag, D.B. (1999) Relationship between Concussion and Neuropsychological Performance in College Football Players. *JAMA. 282(10):964-970. doi:10.1001/jama282.10.964.*

Collins-Praino, L.E., Corrigan, F. (2017). Does neuroinflammation drive the relationship between tau hyperphosphorylation and dementia development following traumatic brain injury? *Brain, Behaviour and Immunity 60, 369-382.*

Deak, F., Kapoor, N., Prodan, C., Hershey, L.A. (2016). Memory loss - Five new things. *Neurology Clinical Practice, December 2016, 523-527.*

De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., Ellember, D., Lassone, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain, 132: 695-708.*

De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassone, M., Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cerebral Cortex, 22:112-121.*

DeKosky, S.T., Ikonomovi, M. D., Gandy, S. (2010). Traumatic Brain Injury - Football, Warfare, and Long-Term Effects. *New England Journal of Medicine Perspective, 363;14, 1293-1296.*

De Vries, M.H., Barth, A. C. R., Maiworm, S., Knecht, S., Zwitserlood, P., Flöel, A. (2009). Electrical Stimulation of Brocca's Area Enhances Implicit Learning of an Artificial Grammar. *Journal of Cognitive Neuroscience* 22:11, pp.2427-2436.

Dhaliwal, S.K., Meek, B.P., Modirrousta, M.M. (2015). Non-invasive brain stimulation for the treatment of symptoms following traumatic brain injury. *Frontiers in Psychiatry, Vol 6, Article 119, 1-13.*

Frommelt, Peter & Lösslein, Hubert (Hrsg.). (2010). NeuroRehabilitation - Ein Praxisbuch für interdisziplinäre Teams. (2. Auflage) Stuttgart: Springer-Verlag GmbH.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. psychiat. Res., Vol. 12, pp. 189-198.*

Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., Yaffe, K. (2014). Dementia Risk After Traumatic Brain Injury vs Nonbrain Trauma - The Role of Age and Severity. *JAMA Neurology, Vol 71, Number 12, 1490-1497.*

Gardner, R.C., Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neuroscience, 66:75-80.*

Grintberg, L.T., Anghinah, R., Nascimento, C.F., Amdaro, E., Leite, R.P., Martin, M.m., Naslavsky, M.S., Takada, L.T., Filho, W.J., Pasqualucci, C.A., Ntrini, R. (2016). Chronic Traumatic Encephalopathy Presenting as Alzheimer's Disease in a Retired Soccer Player. *Journal of Alzheimer's Disease, 54: 169-174.*

Gronwall, D., Wrightson, P. (1975). Cumulative effects of concussion. *The Lancet, Volume 306, Issue 7943, pp 995-997.*

Hazrati, L.N., Tartagklian, M.C., Daimanis, P., Davis, K.D., Green, R.E., Wennberg, R., Wong, J.C., Ezerins, L., Tator, C.H. (May 2013). Absence of chronic traumatic encephalopathy in retired football players with multiple concussions and neurological symptomatology. *Frontiers in Human Neuroscience, Vol 7, Article 222, 1-9.*

Härting, C. (Ed.). (2000). Wechsler-Gedächtnistest: WMS-R; Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. *Huber, 2000*.

Henry, L.C., Tremblay, S., Lederc, S., Khiat, A., Boulanger, Y., ElleMBERG, D., Lassonde, M. (2011). Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC Neurology, 11:105, 1-10*.

Henry, L.C., Tremblay, S., De Beaumont, L. (2016). Long-Term Effects of Sports Concussion: Bridging the Neurocognitive Repercussions of the Injury with the Newest Neuroimaging Data. *The Neuroscientist, 1-12*.

Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S. (2001) Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT; *Manual. Beltz-Test*.

Hupfeld, K.E., Ketcham, C.J., Schneider, H.D. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) to the supplementary motor area (SMA) influences performance on motor tasks. *Exp Brain Res 235:851-859*.

Janssen, P.H.H., Mandrekar, J., Mielke, M.M., Ahlskog, J.E., Boeve, B.F., Josephs, K., Savica, R., (2017). High School Football and Late-Life Risk of Neurodegenerativ Syndromes, 1965-1970. *Mayo Clin Proc, 92(1): 66-71*.

Jimenez, M., Mendez, C., Cleeremans, A. (1996). Comparing Direct and Indirect Measures of Sequence Learning. *Journal of Experimenta Psychology: Learning, Memory and Cognition, Vol 22, No. 4, 948-969*.

Keitel, A., Ofsteng, H., Krause, V., Pollok, B. (2018). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Right Primary Motor Cortex (M1) Impairs Implicit Motor Sequence Learning of the Ipsilateral Hand. *Frontiers in Neuroscience, Vol 12, Article 289, 1-7*.

Kim, W-S., Lee, K., Kim, S., Cho, S., Paik, N.-J. (2019). Transcranial direct current stimulation for the treatment of motor impairment following traumatic brain injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 16:14, 1-10*.

- Kraus, M.F., Susmaras, T., Caughlin, B.P., Walker, C.J., Sweeney, J.A., Little, D.M. (2007). White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*, 130:2508-2519.
- Kühner, C., Büger, C., Keller, F., Hautzinger, M.(2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depression-Inventars (BDI-II) Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Nervenarzt*, 78, 651-656.
- Kuo, H-L., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M.-F. (2013). Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4x1 Richt tDCS: A Neurophysiological Study. *Brain Stimulation* 6, 644-648.
- Lang, N., Siebner, H.R., Ward, N.S., Lee, L., Nitsche, M.A., Paulus, W., Rothwell, J.C., Lemon, R.N., Frackowiak, R.S. (2005) How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*, Volume 22, Issue 2, pp 495-504.
- Levin, H., Kraus, M.F. (1994). The Frontal Lobe and Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(4): 443-54, doi:10.1176/jnp.6.4.443.
- Lafon, B., Rahman, A., Bikson, M., Parra, L.C. (2017). Direct Current Stimulation alters neuronal input/output function. *Brain Stimulation* 10(1); 36-45.
- Ling, J.M., Pena, A., Yeo, R.A., Merideth, F.L., Klimaj, S., Gasparovic, C., Mayer, A.R. (2012). Biomarkers of increased diffusion anisotropy in semi-acute mild traumatic brain injury: a longitudinal perspective. *Brain*, 135(4), 1281-1292.
- Ling, J.M, Klimaj, S., Toulouse, T., Mayer, A.R. (2013). A prospective study of gray matter abnormalities in mild traumatic brain injury. *Neurology*, 81; 2121-2127.
- Ling, H., Hardy, J., Zetterberg, H. (2015). Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 66, 114-122.

- Ling, H., Morris, H.R., Nal, J.W., Lees, A.J., Hardy, J., Holton, J.L., Revesz, T., Williams, D.D.R. (2017). Mixed pathologies including chronic traumatic encephalopathy account for dementia in retired association football(soccer) players. *Acta Neuropathol*, DOI 10.1007/s00401-017-1680-3.
- List, J., Ott, S., Bukowski, M., Lindenberg, R., Flöel, A. (2015). Cognitive function and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle-aged adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, Volume 9, Article 228, 1-9.
- Lovell, M.R., Collins, M.W. (1998). Neuropsychological Assessment of the College Football Players. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*; 13(2):9-26.
- Malec, J.F. , Brown, A.W., Moessner, A.M., Stump, T.E., Mohana, P. (2010). A Preliminary Model for Posttraumatic Brain Injury Depression. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(7), 1087-1097.
- Maroon, J.C., Lovell, M.R., Norwig, J., Podell, K., Powell, J.W., Hartl, R. (2000). Cerebral Concussion in Athletes: Evaluation and Neuropsychological Testing. *Neurosurgery*, Vol.47, No.3, 659-672.
- Marquez, C.M.S., Zhang, X., Swinnen, S.P., Meesen, R., Wenderoth, N. (2013). Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. *Frontiers in Neuroscience*, Vol 7, Article 333, 1-12.
- Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., Born, J. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *The Journal of Neuroscience*, 24(44), 9985-9992.
- Martin, A.K., Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M.M., Nachtigall L., Flöel, A. (2017). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Neural Networks in Young and Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience* 29.11, pp. 1817-1828.
- McKee, A.C., Cantu, R.C., Nowinski, C.J., Hedley-Whyte, E.T., Gavett, B.E., Budson, A.E., Santini, V.E., Lee, H.-S., Kubilus, C.A., Stern, R.A. (2009). Chronic Traumatic Encephalopathy

in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury. *Journal Neuropathol Exp Neurol*, 68(7): 709-735.

McKee, A.C., Stein, T.D., Nowinski, C.J., Stern, R.A., Daneshvar, D.H., Alvarez, V.E., Lee, H.-S., Hall, G., Wojtowicz, S.M., Baugh, C.M., Riley, D.O., Kubilus, C.A., Cormier, K.A., Jacobs, M.A., Martin, B.R., Abraham, C.R., Ikezu, T., Reichard, R.R., Wolozin, B.L., Budson, A.E., Goldstein, L.E., Kowall, N.W., Cantu, R.C., (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*, 136:43-46.

Meinzer, M., Jähnigen, S., Copland, D.A., Darkow, R., Grittner, U., Avirame, K., Rodriguez, A.D., Lindenbergh, R., Flöel, A. (2014) Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex*, 50, 137-147.

Menon, D.K., Schwab, K., Wright, D.W., Maas, A.I. (2010). Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*; 91: 1637-40.

Minari, T., Berger, B., Althaus, L., Bader, V., Biebl, B., Brotzeller, F., Fusban, T., Hegemann, J., Kalweit, L., Leitner, M., Linke, F., Nabielska, N., Reiter, T., Schmitt, D., Spraeetz, A., Sauseng, P. (2016). The Importance of Sample Size for Reproducibility of tDCS Effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, Vol 10, Article 453, 22-26.

Miranda, P.C., Mekonnen, A., Salvador, R., Ruffini G. (2013). The electric field in the cortex during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 70, 48-58.

Missitzi, J., Gentner, R., Misitzi, A., Geladas, N., Politis, P., Klissouras, V., Classen, J. (2013). Heritability of motor control and motor learning. *Physiol Rep*. 1(7), e00188, doi:10.1002/phy2.188.

Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Nitsche, M.A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation* 6, 424-432.

Mooney, R.A., Cirillo, J., Byblow, W.D. (2019). Neurophysiological mechanisms underlying motor skill learning in young and older adults. *Experimental Brain Research*, 237:2331-2344.

Motes, M.A., Spence, J.S., Yeatman, K., Jones, P.M., Lutrell, M., O'Hair, R., Shakal, S., DeLaRosa, B., To, W., Vanneste, S., Kraut, M.A., Hart, J. (not published yet, peer-reviewed). High-Definition Direct Current Stimulation to Improve of Verbal Retrieval Deficits in Chronic Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, online 04/2020.

Müller, H., Hasse-Sander, I., Horn, R., Helmstaedter, C., Elger, C.E. (1997). Rey-Auditory-verbal Learning Test: Structure of a Modified German Version. *Journal of clinical psychology*, 53(7), 663-671.

Nardone, R., Bergman, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., Trinkka, E., Golaszewski (2012) Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, Volume 2012, Article ID 687909, 1-5.

Niogi, S.N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R.A., Sarkar, R., Lee, H., Meeker, M., Zimmerman, R.D., Manley, G.T., McCandliss, B.D. (2008). Extent of Microstructural White Matter Injury in Postconcussion Syndrome Correlates with Impaired Cognitive Reaction Time: A 3T Diffusion Tensor Imaging Study of Mild Traumatic Brain Injury. *Am J Neuroradiol* 29:967-73.

Nissen, M.J., Bullemer, P. (1987). Attentional Requirements of Learning: Evidence from Performance Measures. *Cognitive Psychology*, 19, 1-32.

Nitsche, M.A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., Tergau, F. (2003). Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15:4, pp. 619-626.

Nitsche, Michael A. & Paulus, Walter (Hrsg.). (2007). Das TMS-Buch - Transkranielle Magnetstimulation, Heidelberg:Springer Medizin Verlag.

Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummer, F., Boggio, P.S., Fregni, E., Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1, 206-23.

Orban de Xivry, J.-J., Shadmehr, R. (2014). Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. *Exp Brain Res* 232:3379-3395.

Osterrieth, P.A. (1944) Le teste de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de psychologie*.

Perceval, G., Flöel, A., Meinzer, M. (2016). Can transcranial direct current stimulation counteract age-associated functional impairment? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 65, 157-172.

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin* 72, 208-214.

Ravnikilde, B., Videbeck, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N.A., Rosenberg, R. (2002) Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 239-251.

Raw, R.K., Allen, R.J., Mon-Williams, M., Wilkie, R.M. (2016). Motor Sequence Learning in Healthy Older Adults Is Not Necessarily Facilitated by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Geriatrics*, 1, 32, 1-23.

Reis, J., Robertson, E.M., Phil, D., Krakauer, J.W., Rothwell, J., Marshall, L., Grloff, C., Wassermann, E.M., Pascual-Leon, A., Hummerl, F., Celnik, P.A., Classen, J., Flöel, A., Ziemann, U., Paulus, W., Siebner, H.R., Born, J., Cohen, L.G. (2008). Consensus: Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? *Brain Stimulation*, 1, 363-9.

Reis, J., Fritsch, B. (2011). Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol* 24:590-596.

Reitan, R.M. (1985). Validity of the Trail Making Test as a indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8,271-276.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans la cas d'encephalopathie traumatique. (Les problems.). *Archives de psychologie*.

Rey, A. (1964). L'examen clinique en Psychology. *Paris: Presses Universitaire de France*.

Rosenbaum, D.A., Carlson, R.A., Gilmore, R.O. (2001). Acquisition of Intellectual and Perceptual-Motor Skills. *Annu. Rev. Psychol.*: 52:453-70.

Ross, D.E., Ochs, A.L., Seabaugh, J.M., Demark, M.F., Shrader, C.R., Marwitz, J., Havranek, M.D. (2012). Progressive brain atrophy in patients with chronic neuropsychiatric symptoms after mild traumatic brain injury: A preliminary study. *Brain Injury*, 26(12): 1500-1509.

Rosselli, D., Ardila, A., Pradilla, G., Morillo, L., Bautista, L., Ray, O., Camacho, M. (2000) The Mini-Mental State Examination as a selected diagnostic test for dementia: a Colombian population study. *GENECO. Revista de neurologia*, 30(5), 428-432.

Rushby, J.A., De Blasio, F.M., Logan, J.A., Wearne, T., Kornfeld, E., Wilson, A.J., Loo, C., Martin, D., McDonald, S. (2020). tDCS effects on task-related activation and working memory performance in traumatic brain injury: A within group randomized controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, DOI:10.1080/09602011.2020.1733620.

Salmond, C.H., Menon, D.K., Chatfield, D.A., Pickard, J.D., Sahakian, B.J. (2005) Deficits in Decision-Making in Head Injury Survivors. *Journal of Neurotrauma*, Volume 22, Number 6, pp. 613-622.

Sanchez-Kuhn, A., Perez-Fernandez, C., Canovas, R., Flores, P., Sanchez-Santed, F. (2017). Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review. *BioMedical Engineering OnLine* 16(Suppl 1):76, 1-22.

Savic, B., Meier, B. (2016). How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Frontiers in Neuroscience, Vol. 10, Article 26, 1-8.*

Shaw, N. A. (2002). The neurophysiology of concussion. *Progress in Neurobiology 67, 281-344.*

Sehm, B., Kipping, J., Schäfer, A., Villringer, A., Ragert, P. (2013). A comparison between uni and bilaterale tDCS effects on functional connectivity of the human motor cortex. *Frontiers in Neuroscience, Vol 7, Article 183, 1-7.*

Shenton, M.E., Hamoda, H.A., Schneiderman, J.S., Bouix, S., Pasternak, O., Rathi, Y., Vu, M.-A., Purohit, M.P., Helmer, K., Koerte, I., Lin, A.P., Westin, C.-F., Kinikis, R., Kubicki, M., Stern, R.A., Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behaviour, DOI 10.1007/s11682-012-9156-5.*

Shin, M., Park, S.Y., Park, S.R., Seol, S.H., Kwon, J.S. (2006) Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth complex figure test. *Nature protocols, 1(2), 892.*

Shrey, D.W., Griesbach, G.S., Giza, C.C. (2011). Physical Medicine and Rehabilitation Clinis of North America 2011 The Pathophysiology of Concussion in Youth. *Physical Medicine Rehabilitation Clinics of North Amerika, 22(4), 577-602.*

Sick, T.J., Perez-Pinzon, M.A., Feng, Z.-Z. (1998). Impaired expression of long-term potentiation in hippocampal slices 4 and 48h following mild fluid-percussion brain injury in vivo. *Brain Research 785, 287-292.*

Smith, D.H., Johnson, V.E., Stewart, W. (2013). Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia?. *Nature Reviews Neurology, 9(4), 211.*

Stadler, M.A. (1992). Statistical Structure and Implicit Serial Learning. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory and Cognition, Vol 18, No 2, 318-327.*

Stagg, C.J., Best, J.G, Stephenson, M.C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kncses, Z.T., Morris, P.G., Matthews, P.M., Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 29(16):5202-5206.

Stagg, C.J. , Bachtiar, V., Johansen-Berg, H. (2011a) The role of GABA in human motor learning. *Current Biology* 21, 480-484.

Stagg, C.J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z.T., Matthews, P.M., Johansen-Berg, H. (2011b). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* 49, 800-804.

Stagg, C.J., Bestmann, S., Constantinescu, A.O., Moreno, L.M., Allman, C., Mекle, R., Woolrich, M., Near, J., Johansen-Berg, H., Rothwell, J.C. (2011c) Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol* 589.23, pp. 5845-5855.

Stagg, C.J., Nitsche, M.A. (2011d). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53.

Stagg, C.J. (2013). Magnetic Resonance Spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity. *NeuroImage*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.009>.

Stefan, K., Wycislo, M., Gentner, R., Schramm, A., Naumann, M., Reiners, K., Classen, J., (2006). Temporary Occlusion of Associative Motor Cortical Plasticity by Prior Dynamic Motor Training. *Cerebral Cortex*, 16, 376-385.

Stuss, D.T., Ely, P., Hugenholtz, B.A.H., Richard, M.T., LaRochelle, S., Poirier, C.A., Bell, I. (1985). Subtle Neuropsychological Deficits in Patients with Good Recovery after Closed Head Injury. *Neurosurgery*, Vol. 17, No. 1, Part 1, 41-47

Strauss, E., Sherman, E.M.S., Spreen, O. (2006) A Compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. *American Chemical Society*.

Song, S., Howard, J.H., Howard, D.V. (2007) Implicit probabilistic sequence learning is independent of explicit awareness. *Learning & Memory*, 14(3), 167-176.

Tremblay, S., De Beaumont, L., Henry, L.C., Boulanger, Y., Evans, A.C., Bourgouin, P., Poirier, J., Theoret, H., Lassonde, M. (2012). Sports Concussion and Aging: A Neuroimaging Investigation. *Cerebral Cortex*, DOI: 10.1093/cercor/bhs102.

Tremblay, S., De Beaumont, L., Lassonde, M., Theoret, H. (2011). Evidence for the Specificity of Intracortical Inhibitory Dysfunction in Asymptomatic Concussed Athletes. *Journal of Neurotrauma*, 28:493-502.

Yu, K.P., Yoon, Y.-S., Lee, J.G., Oh, J.S., Lee, J.-S., Seog, T., Lee, H.-Y. (2018). Effects of Electric Cortical Stimulation (ECS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Rats With a Traumatic Brain Injury. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 42(4):502-513.

Wilke, S., List, J., Mекle, R., Lindenberg, R., Bukowski, R., Ott, S., Schubert, F., Ittermann, B., Flöel, A. (2017). No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 34:281-290.

Williams, W.H., Potter, S., Ryland, H. (2012) Mild traumatic brain injury and Postconcussion Syndrome: a neuropsychological perspective. *J Neurol Psychiatry*; 81:1116-1122.
doi:10.1136/jnnp.2008.171298.

Zeller, D., Kampe, K., Biller, A., (2010). Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 74,728-735.

Zimmerman, M., Hummel, F.C. (2010). Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 2, Article 149, 1-12.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Bettina Ott, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema "Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation auf das motorische Lernen bei Patienten mit wiederholten Schädelhirntraumen" - "Influence of transcranial direct current stimulation on motor learning in patients with recurrent 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 Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Stefanie Bettina Ott hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

List, J., Ott, S., Bukowski, M., Lindenberg, R., Flöel, A., Cognitive and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle aged adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9:228, 2015

Beitrag im Einzelnen: Datenakquisition und -auswertung, Präsentation der Patientenmerkmale entsprechend Tabelle 4

10 Lebenslauf

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

11 Publikationsliste

List J, Ott S, Bukowski M, Lindenberg R, Flöel A. (2015) Cognitive function and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle aged adults. *Frontiers in Human Neuroscience* 9: 228, 1-9.

Wilke, S., List, J., Mекle, R., Lindenberg, R., Bukowski, M., Ott, S., Schubert, F., Ittermann, B., Flöel, A. (2017) No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 34:281-290.

Wilke, S., List, J., Mекle, R., Lindenberg, R., Bukowski, M., Ott, S., Schubert, F., Flöel, A. (2016) Impact of recurrent mild traumatic brain injury on GABA concentration and GABA B-Receptor activity. *Clinical Neurophysiology, Vol 127, Issue 9, e298-e299.*

Kongressbeitrag

Ott, S., Bukowski, M., Lindenberg, R., List, J., Flöel, A. (2014). Motorisches Lernen und neuropsychologische Tests bei Patienten mit wiederholten Schädelhirntraumata. *Klinische Neurophysiologie, 45 - P4, DOI: 10.1055/s-0034-1371*

12 Danksagung

Frau Prof. Dr. Agnes Flöel danke ich für die Überlassung dieses Themas und für die Aufnahme in Ihre Arbeitsgruppe der neurokognitiven Forschung des NCRC der Charité Universitätsmedizin Berlin. Besonderer Dank kommt meinem Betreuer Jonathan List zu, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Durch seine ruhige und geduldige Art, leitete er mich durch die Höhen und Tiefen. Weiterhin danken möchte ich Robert Lindenberg für die fachliche Unterstützung und Martin Bukwoski, mein Kollege, für die gemeinsame Realisation und Durchführung der Studie. Dank kommt auch dem ganzen Team der Arbeitsgruppe Flöel zu, die mir an die anderen im Team mit Rat und Tat zur Seite standen. Vor allem bedanken möchte ich mich bei Benedikt Taud für die umfassende Unterstützung in jeder Lebenslage bedanken, ohne die Vieles nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt bedanke ich mich für die umfassende und unermüdliche Unterstützung meiner Eltern in allen meinen Lebenssituationen.

„Wir dürfen nicht aufhören zu forschen. Und am Ende all unserer Forschungen werden wir dort angelangt sein, wo wir aufgebrochen sind. Und dann werden wir den Ort zum ersten Mal verstehen.“ (T.S. Eliot)

