

**Ist der Abbau kognitiver Funktionen im Alter unveränderbar?
Modulation von Wortflüssigkeitsleistung und Sprachlateralisation
durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie
an der Fakultät für Linguistik und Literaturwissenschaft
der Universität Bielefeld
im Fach Klinische Linguistik

vorgelegt von
Florian Heimann
aus Bielefeld

Bielefeld, den 03.04.2023

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Horst M. Müller

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Sabine Weiss

Danksagung

Liebe Leserinnen und Leser, herzlichen Dank für Ihr Interesse. Ich hoffe sehr, dass Ihnen diese Dissertation einen Überblick und Einblick in mein empirisches Forschungsprojekt im Rahmen meiner Promotion liefern kann, im besten Fall können die hier beschriebenen Ergebnisse auch für die Therapie neurologischer und neurodegenerativer, sprachlicher Erkrankungen oder für zukünftige Forschungsansätze zum Einsatz nicht-invasiver Hirnstimulation einen Beitrag leisten.

Danken möchte ich im Besonderen meiner Frau und meinem Sohn. Für die unendliche Rückendeckung, für das Mitfiebern und für das Spenden von Kraft und Freude egal in welcher Lage. Auch meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester bin ich für all die Unterstützung mehr als nur dankbar.

Ich möchte meinen Betreuer:innen dieses Projekts, Prof. Horst M. Müller und Prof. Sabine Weiss für ihre wissenschaftlich-fachliche Förderung, die konstruktiven Kritiken und das strategische Coaching in den letzten Jahren danken. Auch der gesamten Arbeitsgruppe Experimentelle Neurolinguistik bin ich für die hilfreichen Unterhaltungen und Diskussionen dauerhaft verbunden. Es war immer gut zu wissen, mit anderen „Betroffenen“ gemeinsam auf dem Weg zu sein.

Schließlich möchte ich Dr. Nicholas Badcock von der University of Western Australia in Perth für seine Hilfe bei technischen Herausforderungen des Sonographierechners sowie dem engen Austausch bei der Programmierung des Matlab-Codes von Herzen danken und hoffe, dass dies nicht die letzte Zusammenarbeit gewesen sein möge.

*„I'm just sayin',
everyone that confuses correlation with causation eventually ends up dead.”*

– Unknown

Gliederung

Zusammenfassung	1
Einleitung	3
1. Das Gehirn im Alterungsprozess	6
1.1 Physiologische Veränderungen kognitiver Funktionen im Alter	7
1.1.1 Strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems im Alterungsprozess	7
1.1.2 Funktionelle Auswirkungen auf sprachliche Funktionen	10
1.2 Die Lateralisation kognitiver Funktionen im alternden Gehirn	13
2. Pathologische Veränderungen bei Demenzerkrankungen	16
2.1 Subtypen von Demenzerkrankungen	16
2.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)	18
3. Messung der Sprachlateralisation	24
3.1 Funktionelle Dopplersonographie (fTCD): technische Grundlagen	24
3.2 Lateralisation bei gesunden Älteren	27
3.3 Lateralisation bei MCI und anderen neurodegenerativen Erkrankungen	33
4. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	35
4.1 Funktionelle Grundlagen	35
4.2 tDCS bei gesunden Älteren	38
4.3 tDCS bei MCI und anderen kognitiven Erkrankungen	42
5. Experimenteller Teil	47
5.1 Fragestellung	47
5.2 Arbeitshypothesen	50
5.3 Reliabilitätsprüfung fTCD	50
5.3.1 Teilnehmer	50
5.3.2 Stimuli	51
5.3.3 Methode	52
5.3.4 Statistische Analyse	54
5.3.5 Ergebnisse und Diskussion	56
5.4 Wortflüssigkeitsleistung bei Patienten mit MCI und gesunden, älteren Menschen	64
5.4.1 Teilnehmer	64
5.4.2 Stimuli	68
5.4.3 Methode	68
5.4.4 Statistische Analyse	77
5.4.5 Ergebnisse und Diskussion	79

6. Allgemeine Diskussion	93
7. Fazit und Ausblick	104
8. Literaturverzeichnis	106
9. Anhang	120
10. Erklärung	129

Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid-Beta-Protein
ACA	Arteria Cerebri Anterior
AD	Alzheimer-Demenz
BA	Brodmann-Areal
BHI	<i>breath holding index</i>
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (<i>cerebral blood flow velocity</i>)
CRUNCH	<i>Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis</i>
DemTect	Screening-Verfahren zur Detektion von Demenzen (Kalbe et al., 2004)
df	Freiheitsgrade (<i>degrees of freedom</i>)
DLPFC	dorsolateraler, präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FT	Figurentest (Subtest des NAI)
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonographie
HAROLD	<i>hemispheric asymmetry reduction in older adults</i>
IFG	Gyrus frontalis inferior
LI	Lateralisationsindex
LJ	Lebensjahr
mA	Miliampère
MCA	Arteria Cerebri Media
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (Hinz et al., 2012)
MTG	Gyrus temporalis medius
MHz	Megahertz
MP	Morbus Parkinson
N	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NAI	Nürnberger Altersinventar (Oswald & Fleischmann, 1993)
NFT	<i>neurofibrillary tangle</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OG	ältere, gesunde Probandengruppe (<i>older group</i>)
PASA	<i>Posterior-Anterior Shift in Aging</i>
PCA	Arteria Cerebri Posterior
PET	Positronenemissionstomographie
PI	Pulsatilitätsindex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
STAC	<i>Scaffolding Theory of Aging and Cognition</i>

tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (<i>transcranial direct current stimulation</i>)
TIA	transiente ischämische Attacke
TOT	<i>tip-of-the-tongue</i> -Zustand
SAE	subkortikal-arteriosklerotischen Enzephalopathie
V	Volt
V _m	mittlere Flussgeschwindigkeit (<i>mean flow velocity</i>)
V _p	maximale Flussgeschwindigkeit (<i>systolic peak velocity</i>)
YG	jüngere, gesunde Probandengruppe (<i>younger group</i>)
WF	Wortflüssigkeit
ZNS	zentrales Nervensystem
ZV	Zahlen verbinden (Subtest des NAI)

Zusammenfassung

Alltägliche Phänomene, die Probleme in der Kommunikation zwischen zwei Menschen hervorrufen (wie beispielsweise temporäre Gedächtnisprobleme oder Wortfindungsstörungen), können grundsätzlich in allen Altersklassen auftreten. Im Laufe des physiologischen Alterungsprozesses nehmen diese aber, auch subjektiv wahrnehmbar, deutlich zu. Dies ist auf assoziierte strukturelle sowie funktionelle Faktoren zurückzuführen, bei der sich bei diversen kognitiven Prozessen neben einer allgemeinen Veränderung kortikaler Aktivität auch eine Reduktion der Hemisphärenasymmetrie des Gehirns einstellt (Cabeza, 2002; Cabeza et al., 2018). Im Rahmen von neurodegenerativen Prozessen und Krankheiten, wie z.B. dem *mild cognitive impairment* oder diversen Demenzformen, überschreiten sie dabei ein alterstypisches Spektrum. Wortflüssigkeitsaufgaben gehören in diesem Zusammenhang bei diversen Kognitions- und Aphasiescreenings zu den reliabelsten Aufgabentypen, um die expressive, sprachliche Leistungsfähigkeit eines Menschen zu beurteilen. Gleichzeitig sind diese Aufgaben hochsensitiv gegenüber dem Fortschritt einer neurodegenerativen Veränderung auf Hirnebene (Cerhan et al., 2002; Vonk et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss anodaler Gleichstromstimulation auf die Wortflüssigkeitsleistung sowie die Richtung und Ausprägung der mittels funktioneller Dopplersonographie (fTCD) gemessenen Sprachlateralisation bei Patienten mit MCI gesunden, älteren Probanden untersucht. Zweitens stand ein möglicher Zusammenhang zwischen Veränderungen der Wortflüssigkeitsleistung und den gemessenen Lateralisationsindizes im Fokus dieses Dissertationsprojekts. In einer Pilotstudie (Reliabilitätsprüfung fTCD) wurde zunächst die Stabilität der gemessenen Lateralisationsmuster sowie eine mögliche Korrelation zwischen Veränderungen in der Wortflüssigkeitsleistung und der Lateralisation überprüft. In der Hauptuntersuchung dieses Projekts wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie der Einfluss eines dreitägigen Wortflüssigkeitstrainings mit anodaler Gleichstromstimulation (im Vergleich zu einer sham-Stimulation) auf die Wortflüssigkeitsleistung sowie die kognitive Leistungsfähigkeit in anderen Demenzscreenings und die Muster der gemessenen Sprachlateralisation bestimmt. Anodale Gleichstromstimulation führte bei beiden Gruppen gesunder, älterer Probanden zu einer signifikanten Steigerung der phonologischen Wortflüssigkeitsleistung, die zudem mit der Ausprägung der linksdominanten Sprachlateralisation korrelierte. Bei Patienten mit MCI

trat dieser Effekt nicht ein, sie steigerten sich im Gegensatz zu den gesunden Probanden zudem in stärkerem Ausmaß im Rahmen der der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass eine Kombination aus kognitivem Training (z.B. Wortfindungs- und Gedächtnistraining) und anodaler Gleichstromstimulation bei älteren Probanden bereits nach dreitägigem Einsatz zu einer signifikanten Steigerung führen kann. Im Rahmen von neurodegenerativen und anderen altersbedingten Erkrankungen müssen aber sowohl das Studiendesign als auch die elektrischen Stimulationsparameter sowie die Positionierung der Elektroden an die zugrundeliegenden Beeinträchtigungen adaptiert werden.

Einleitung

„Das funktioniert hier nicht mehr richtig!“ (sich selbst mit drei Fingern an den Schläfenknochen klopfend)
– J.H., an Alzheimer-Demenz erkrankt

Im Laufe der letzten Jahrzehnte ist die alternde Bevölkerung und die mit dieser Entwicklung einhergehende Häufungen von bestimmten Erkrankungen zu einem wichtigen Thema in der Gesundheitsforschung geworden. Mit der steigenden Lebenserwartung hat die Zahl älterer Menschen zugenommen, und damit auch die Prävalenz von altersbedingten Erkrankungen wie *mild cognitive impairment* (MCI) und Demenz. Im aktuellen Weltalzheimerbericht 2022 wird beispielsweise eine Verdreifachung der Demenzerkrankungen bis zum Jahr 2050 prognostiziert (World Alzheimer Report 2022).

MCI bezeichnet einen Zustand, der durch leichte kognitive Beeinträchtigungen gekennzeichnet ist und oft als Vorstufe von manifesten Demenzen angesehen wird. In diesem Zusammenhang besteht ein wachsendes Interesse an der Identifizierung von nicht-pharmakologischen Interventionen, die das Risiko von kognitivem Abbau oder Demenz reduzieren können und u.a. sprachliche Fähigkeiten länger aufrechterhalten können, was in diesem Beispiel einer möglichst effizienten Kommunikation mit Angehörigen, aber auch etwaigem Pflegepersonal zugutekommt.

Eine dieser Interventionen ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), eine nicht-invasive Methode zur Stimulation des Gehirns, bei der schwache elektrische Ströme durch Elektroden auf der Kopfhaut appliziert werden. tDCS hat sich als vielversprechende Methode zur Verbesserung der kognitiven Funktion bei älteren Menschen und Patienten mit MCI erwiesen. Insbesondere hat die anodale tDCS (atDCS) nachweislich positive Auswirkungen auf die Arbeitsgedächtnisleistung, das Lernen und die Aufmerksamkeit sowie die Wortfindungsleistung bei älteren Menschen und Patienten mit MCI.

Ein weiteres wichtiges Forschungsgebiet in der Neuropsychologie ist die laterale Spezialisierung des Gehirns für Sprache, die besagt, dass bestimmte Sprachfunktionen in der einer der beiden (bei den meisten Menschen die linke) Hemisphären des Gehirns lokalisiert sind und hier zu messbar erhöhter Aktivität in lateralisierten, kortikalen Netzwerken führt. Die laterale Hemisphärenspezialisierung kognitiver Funktionen ist von besonderem Interesse, da sie bei der Sprachverarbeitung einen wesentlichen Aspekt darstellt und beeinträchtigt sein kann, wenn das Gehirn durch Alterung oder Erkrankungen geschädigt

oder zumindest in seiner Funktion beeinträchtigt wird. Insbesondere bei älteren Menschen und Patienten mit MCI ist eine reduzierte laterale Spezialisierung und eine erhöhte Rekrutierung der rechten Hemisphäre bei der Sprachverarbeitung zu beobachten.

Angesichts dieser Erkenntnisse ist es von zentraler Bedeutung, die Auswirkungen von atDCS auf die sprachliche Leistungsfähigkeit und die laterale Spezialisierung des Gehirns bei älteren Menschen und Patienten mit MCI zu untersuchen. Insbesondere stellt sich die Frage, ob atDCS die laterale Spezialisierung des Gehirns verbessern und damit die Sprachverarbeitung und Wortflüssigkeitsleistung bei diesen Populationen verbessern kann. Eine solche Studie könnte wichtige Erkenntnisse darüber liefern, wie atDCS als potenzielle Therapie zur Verbesserung der kognitiven bzw. sprachlichen Funktionen und der Ausprägung der Sprachlateralisation bei älteren Menschen und Patienten mit MCI eingesetzt werden kann.

Zielsetzung

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Auswirkungen von anodaler transkranieller Gleichstromstimulation (atDCS) auf die Wortflüssigkeitsleistung und die Sprachlateralisation bei Patienten mit MCI und gesunden, älteren Menschen zu untersuchen. Hierzu wird in einer Reliabilitätsüberprüfung die Eignung der fTCD zur Ermittlung der Richtung und Ausprägung der Sprachlateralisation bestimmt. Die Hauptuntersuchung beschäftigt sich darauf eingehend mit der Frage, inwieweit die nicht-invasive Hirnstimulation bei gesunden Älteren sowie Patienten mit MCI positiven Einfluss auf Wortflüssigkeitsleistung und die Sprachlateralisation hat.

Im theoretischen Hintergrund werden zu Beginn strukturelle und daraus resultierende funktionelle Veränderungen des Gehirns im Alterungsprozess beschrieben, bevor im darauffolgenden Abschnitt pathologische Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten aufgeführt und dementielle Syndrome sowie das *mild cognitive impairment* (MCI), das mit einem Übergangsstadium zwischen physiologischer Degeneration und einer manifesten Demenzerkrankung darstellt, vorgestellt werden. Funktionelle Veränderungen umfassen hier auch veränderte Muster der Seitenlateralisation oder der antero-posterioren Verarbeitungsachse, wobei erstere z.B. mittels funktioneller Dopplersonographie (fTCD) messbar sind, was in Abschnitt 3 *Messung der Sprachlateralisation* thematisiert wird. Schließlich wird eine Einführung in technische Grundlagen sowie Anwendungsgebiete der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) gegeben, um darzustellen, wie

altersbedingte Veränderungen der Kognition und der sprachlichen Funktionen moduliert werden können.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wird zunächst unsere Pilotstudie vorgestellt, bei der eine Reliabilitätsprüfung der fTCD hinsichtlich einer hochfrequenten Messung bei einer Versuchsperson durchgeführt wurde und vor dem Hintergrund verfügbarer Studienlage diskutiert. Die Hauptuntersuchung dieser Arbeit befasst sich im darauffolgenden Abschnitt mit der Messung der Wortflüssigkeitsleistung sowie zugehöriger Lateralisationsmuster bei Patienten mit MCI sowie gesunden Kontrollprobanden.

Im Rahmen der Diskussion werden die erhobenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage eingeordnet und kritisch evaluiert. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Diskussion der Auswahl der sprachlichen Aufgaben, die Relevanz des Stimulationsortes bei nicht-invasiver Hirnstimulation sowie die Bedeutung eines an das Krankheitsbild angepassten Studiendesigns.

In der gesamten Dissertation wird das generische Maskulinum verwendet. Dies bezieht sich zugleich auf weibliche, männliche und alle weiteren Geschlechteridentitäten.

1. Das Gehirn im Alterungsprozess

Im physiologischen Alterungsprozess können viele höhere kognitive Funktionen, wie rezeptive und expressive sprachliche Funktionen, durch strukturelle und funktionelle Degeneration des Gehirns beeinträchtigt werden. Beispielsweise nehmen sowohl das Volumen der grauen als auch der weißen Substanz und ihre Konnektivität ab. Dies führt neben anderen Prozessen zu einer Abnahme von Inhibitionsprozessen im Gehirn, was sich auch auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit auswirken kann (Fraundorf et al., 2019). Beispielsweise können Schwierigkeiten bei der Benennung von Objekten auftreten oder syntaktische Fähigkeiten durch Wortfindungsstörungen beeinträchtigt sein (Burke & Shafto, 2011; Rinehardt et al., 2014; Taler & Phillips, 2008). Komplexere Sprachfunktionen, wie sie beispielsweise für phonologische und semantische Wortflüssigkeitsaufgaben (WF-Aufgaben) erforderlich sind, umfassen schnelle und intakte neuronale Netzwerke mit großer zentralnervöser Ausdehnung. Bei phonologischen WF-Aufgaben werden die Teilnehmer gebeten, innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne möglichst viele Wörter zu finden, die mit einem präsentierten Buchstaben beginnen. Bei semantischen WF-Aufgaben wird eine semantische Kategorie (z.B. Tiere) präsentiert und die Teilnehmer müssen möglichst viele Wörter finden, die dieser Kategorie entsprechen. Beide WF-Aufgaben stellen hohe Anforderungen an die Exekutivfunktionen der Teilnehmer. Einerseits müssen sie die passenden Items aus dem Gedächtnis abrufen, gleichzeitig müssen Reaktionen initiiert, frühere Reaktionen kontrolliert und inadäquate Items gehemmt werden (Henry et al., 2004). Darüber hinaus unterscheiden sich diese beiden Aufgaben in Bezug auf die Strategien, mit denen die Wörter abgerufen werden. Die phonologische WF erfordert die Aktivierung lexikalischer Repräsentationen, während die semantische WF auf dem Abruf von Elementen beruht, die einem übergeordneten semantischen Konzept entsprechen. Semantische Assoziationen innerhalb des Lexikons müssen intakt sein, damit die Aufgabe erfolgreich abgeschlossen werden kann. Diese Aufgabenunterschiede spiegeln sich auch in der Beteiligung unterschiedlicher Hirnregionen wider. Jüngere fMRT-Ergebnisse legen nahe, dass die phonologische WF hauptsächlich (linke) frontale Hirnregionen aktiviert, während semantische WF-Aufgaben eine umfangreiche Aktivierung in temporalen und parietalen Netzwerken zeigt (z.B. Baciú et al., 2016).

Im Folgenden werden zunächst strukturelle und funktionelle Veränderungen des zentralen Nervensystems (ZNS) beschrieben, die im Alterungsprozess physiologisch sind und zu individuell variierenden, kognitiven (z.B. sprachlichen) Defiziten führen können. Im

zweiten Abschnitt dieses Kapitels werden alterungsbedingte Verschiebungen kortikaler Aktivität hinsichtlich der Lateralisationsmuster sowie der antero-posterioren Ausdehnung vorgestellt. Zur Veranschaulichung werden hier neurokognitive Modelle, wie beispielsweise das HAROLD-Modell (*hemispheric asymmetry reduction in older adults*; Cabeza, 2002) herangezogen.

1.1 Physiologische Veränderungen kognitiver Funktionen im Alter

1.1.1 Strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems im Alterungsprozess

Das Alter bzw. der Alterungsprozess auf Hirnebene hat einen signifikanten Einfluss auf die Struktur und Funktion des Gehirns. Im Laufe der Jahre kommt es zu einer Vielzahl von Veränderungen, die sowohl die räumliche Ausdehnung als auch die Dichte von bestimmten Hirnregionen beeinflussen können. Diese Veränderungen können zu einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten und einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen führen. Zudem kommt es zu funktionellen Veränderungen, welche die neuronale Verarbeitungsweise und -geschwindigkeit beeinflussen, ohne dass diese als pathologisch zu werten sind. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass im Alter die Gesamtdicke der Hirnrinde abnimmt. Diese Veränderungen sind am stärksten im Frontal- und Parietallappen zu beobachten, die bei der exekutiven Steuerung von kognitiven Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Problemlösung involviert sind (Raz et al., 2005). Ein weiteres häufig beobachtetes Phänomen im Alter ist die Abnahme der Hirndurchblutung und die Verringerung der Anzahl von Nervenzellen und Synapsen (Fjell & Walhovd, 2010). Diese Veränderungen können zu einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit führen, insbesondere im Bereich des Gedächtnisses. Die Abnahme der Hirndurchblutung im Alter kann auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen sein, wie z.B. die Veränderungen im kardiovaskulären System und die Abnahme der Durchblutungsregulation (Winkler & Ludolph, 2004). Dies kann zu einer Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie einem unzureichenden Abtransport von Stoffwechselendprodukten und anderen neurotoxischen Substanzen führen, was wiederum die Funktion und den Erhalt von Nervenzellen beeinträchtigen kann.

Die Verringerung der Anzahl von Nervenzellen und Synapsen im Alter kann auf eine Kombination von Faktoren zurückzuführen sein, wie z.B. oxidativer Stress, Entzün-

dungen und die Abnahme der Neurogenese im Alter. Diese Veränderungen können zu einer Verminderung der neuronalen Plastizität und einer verminderten Fähigkeit des Gehirns, auf Veränderungen in der Umwelt zu reagieren, führen. Es ist wichtig zu beachten, dass diese Veränderungen im Alter nicht unbedingt zu kognitiven Beeinträchtigungen führen und dass es individuelle Unterschiede in der Rate und Schwere dieser Veränderungen gibt (Fjell & Walhovd, 2010). Zwei zentrale Faktoren des physiologischen Alterungsprozess des Gehirns stellen zudem die vermehrte Konzentration von Amyloid- β -Proteinen sowie von NFTs (*neurofibrillary tangles*) in den neuronalen Strukturen dar (s. Abbildung 1). So treten Amyloid- β -Proteine vor allem im Neokortex sowie im Bereich des Hippocampus auf.

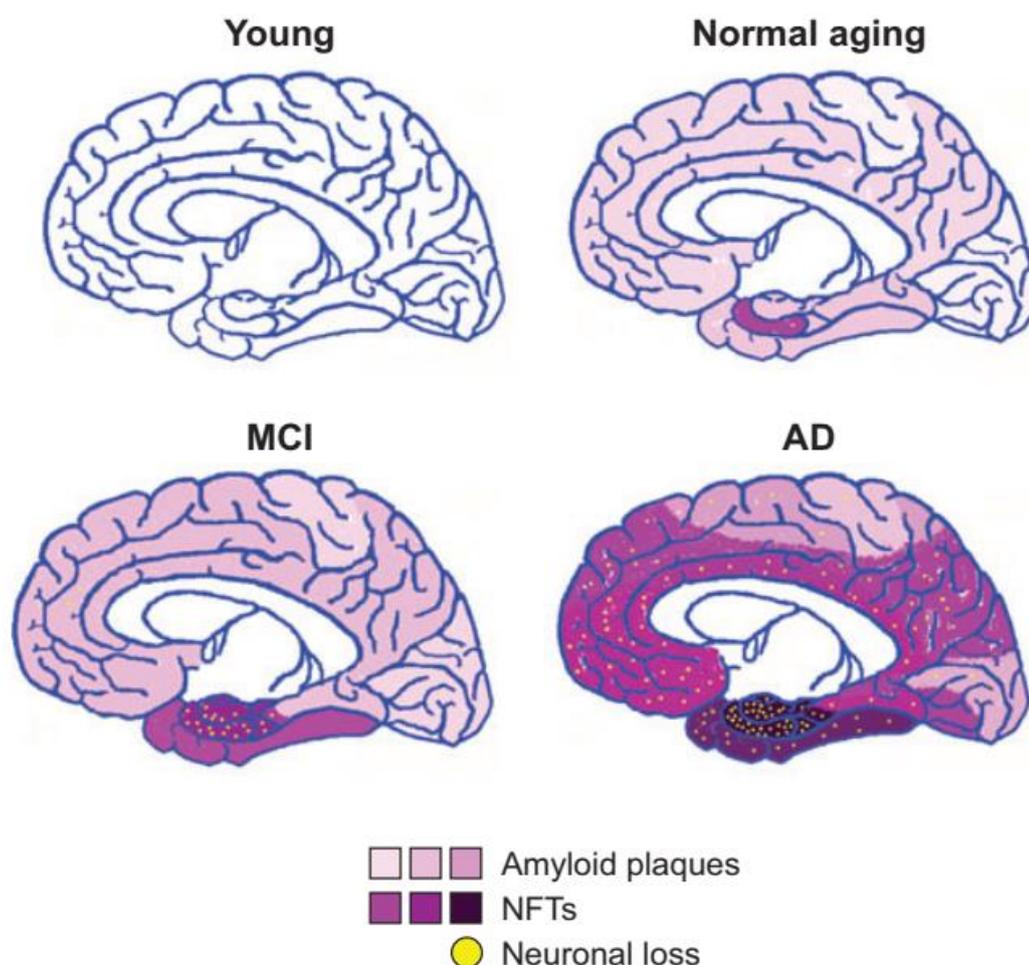


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Gehirns junger Probanden verglichen mit altersbedingten Amyloid- β - und NFT-Ablagerungen während des physiologischen Alterungsprozesses (oben rechts), bei *mild cognitive impairment* (MCI, unten links) sowie bei Alzheimer-Demenz (AD, unten rechts). Außerdem sind Areale mit daraus resultierendem Verlust neuronaler und synaptischer Substanz gelb markiert (Yankner et al., 2008, S. 51).

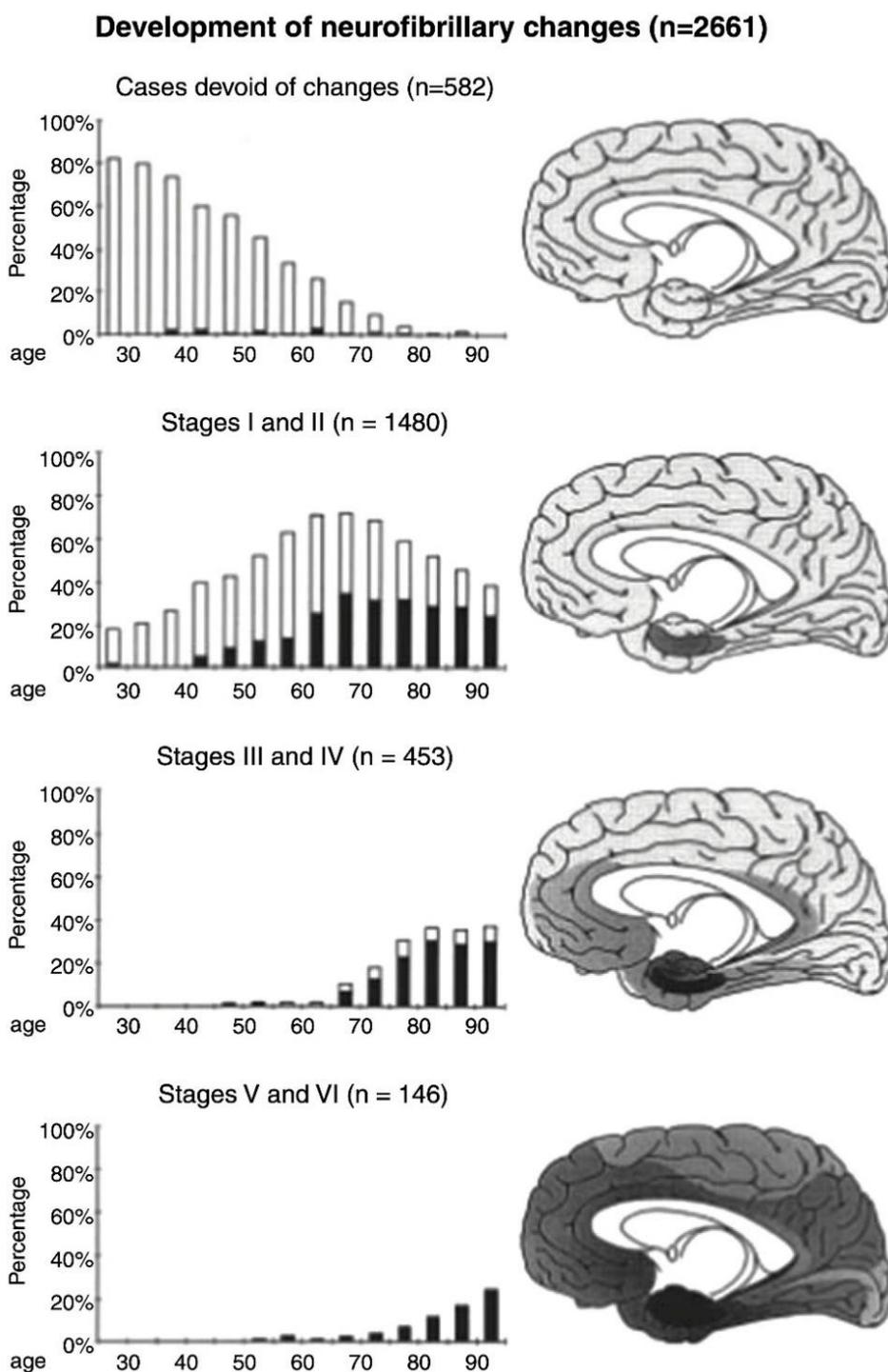


Abbildung 2: Aggregation von NFTs in Abhängigkeit des Fortschritts der Neurodegeneration sowie deren Lokalisation in verschiedenen Altersklassen (Smith & Bondi, 2013, S. 150).

Es wird angenommen, dass diese Plaques eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten von Alzheimer-Demenzen (AD) spielen. A β -Proteine entstehen durch die Ablagerung von metabolischen Abfallprodukten im Gehirn, die nicht richtig abtransportiert und resorbiert werden können. NFTs dagegen lagern sich zunächst vorwiegend im

entorhinalen Kortex an, ohne dass es zwingend zu kognitiven Beeinträchtigungen kommt. Sie entstehen als Folge der Ablagerung von veränderten Proteinen im Gehirn, insbesondere von Tau-Proteinen. NFTs sammeln sich in den Nervenzellen des Gehirns an und können deren Funktion beeinträchtigen und schließlich zum Absterben der Neuronen führen.

Bei einem MCI degenerieren Neuronen in der zweiten Schicht des entorhinalen Kortex sowie der CA1-Region des Hippocampus, auch die Konzentration von NFTs in den jeweiligen Neuronen nimmt zu. Beim Übergang von einem MCI zu einer AD, wie sie v.a. bei der amnestischen Form des MCI häufig zu beobachten ist, (s. Abschnitt 1.2 *Die Lateralisation kognitiver Funktionen im alternden Gehirn*), steigt die Konzentration der NFTs weiter signifikant an (Smith & Bondi, 2013). Zudem ist die im Zuge einer Alzheimer-Demenz erhöhte Konzentration der Amyloid- β -Proteine und NFTs in zunehmend ausgedehnteren Hirnarealen messbar (s. Abbildung 2), das Ausmaß der degenerierten Neuronen und Synapsen korreliert dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Yankner et al., 2008).

1.1.2 Funktionelle Auswirkungen auf sprachliche Funktionen

Auf funktioneller Ebene (s. Abbildung 3) kommt es im Rahmen der strukturellen Veränderungen des Gehirns im Alterungsprozess zu einem verzögerten Abruf verbaler Informationen (Albert et al., 1987), zu einem graduellen Abbau der Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisfunktionen (Craik et al., 1994), zu einer Abnahme der neuronalen Fortleitungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit und zu einer verzögerten Erstellung und Konsolidierung neuronaler Engramme zu (Zelinski & Burnight, 1997). Des Weiteren beeinträchtigt das Nachlassen inhibitorischer Prozesse (Fraundorf et al., 2019) die kognitive Leistungsfähigkeit bei komplexen Aufgaben mit Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses, da sowohl die Enkodierung als auch der Abruf neuer Informationen beeinträchtigt sein können. Schließlich kann es im physiologischen Alterungsprozess auch zu Beeinträchtigungen visuell-räumlicher Gedächtnisfunktionen kommen (Montgomery et al., 2000).

Aufgrund der hier beschriebenen, alterungsbedingten Veränderungen der Hirnstrukturen und -funktionen sind die Auswirkungen auf kognitive Prozesse, die wie die verschiedenen sprachlichen Modalitäten unterschiedliche Neuronennetzwerke beanspruchen, auf allen sprachlichen Ebenen (Phonetik/Phonologie, Morphologie/Syntax sowie Semantik/Pragmatik) zu beobachten. Zuvorderst sind aber die mnestischen Funktionen, wie

beispielsweise das Arbeitsgedächtnis oder das episodische Gedächtnis, von der allgemeinen Reduktion der neuronalen Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie der damit verbundenen Verarbeitungsprozesse betroffen.

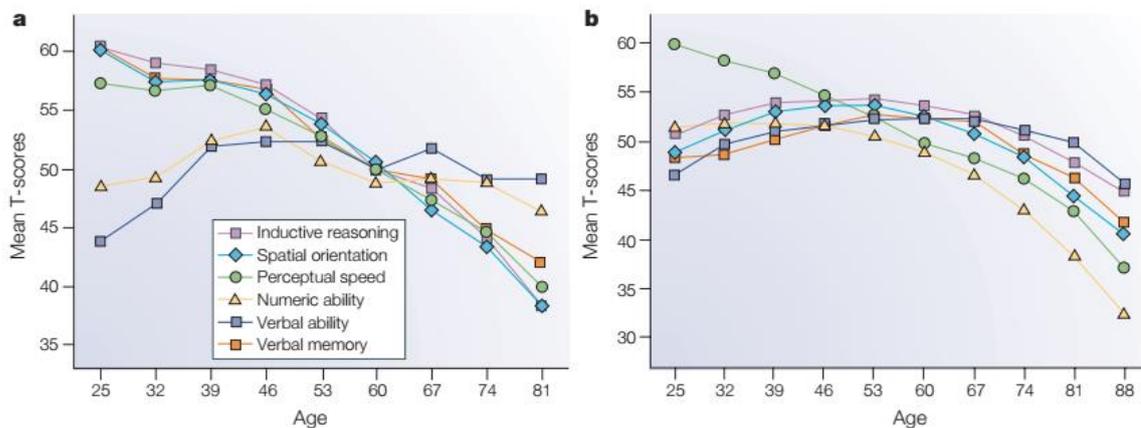


Abbildung 3: **a:** Querschnittsdaten aus der Seattle Längsschnittstudie. Rückgänge sind in allen Bereichen erkennbar, mit Ausnahme der erhaltenen verbalen und numerischen Fähigkeiten. **b:** Siebenjährige Längsschnittdaten aus derselben Studie. Rückgänge sind in allen Bereichen nach dem 55. Lebensjahr sichtbar, wobei nur die Verarbeitungsgeschwindigkeit vor dem 55. Lebensjahr sinkt (Hedden & Gabrieli, 2004, S. 88).

Neben dem Rückgang grauer Substanz im Cerebrum und der Reduktion der synaptischen Dichte (Hedden & Gabrieli, 2004) kann eine altersbedingte Verkleinerung des Cerebellums auftreten, welches im Zuge kognitiver und sprachrelevanter Prozesse auch über Projektionen mit dem früh von Alterungsprozessen betroffenen Frontallappen in Verbindung steht. Hierdurch können auch damit verbundene, sprachliche Verarbeitungsprozesse beeinträchtigt werden (Luszcz & Lane, 2012).

Aufgrund der oben geschilderten Prozesse sind aber vor allem unterschiedliche Formen von Wortfindungsstörungen eine der hochfrequentesten, sprachlichen Fehlleistungen. Dabei kommt es zu Schwierigkeiten beim präzisen und kontextadäquaten Abruf der gewünschten Wortform und -bedeutung aus dem Gedächtnis. Dies kann sich in Form von Schwierigkeiten beim Benennen von Objekten, Personen oder Konzepten oder von Schwierigkeiten beim Generieren von Wörtern oder Sätzen äußern, um sich auszudrücken (Gill et al., 2021). Wortfindungsschwierigkeiten sind ein häufiges Symptom für eine Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich Schlaganfall, traumatischer Hirnverletzung, Demenz und Aphasie, und können einen

erheblichen Einfluss auf die Fähigkeit einer Person haben, zu kommunizieren und an sozialen Interaktionen teilzunehmen (Burke & Shafto, 2011).

Es gibt verschiedene Arten von Wortfindungsschwierigkeiten, die eine Person erfahren kann. Ein üblicher Fehlertyp sind *Tip-of-the-Tongue*-Zustände (TOT), bei denen eine Person in der Lage ist, Teilinformationen über ein Wort zu produzieren (z.B. seinen ersten Buchstaben oder bestimmte semantische Kriterien) aber nicht in der Lage ist, dieses Wort vollständig abzurufen. Es wird angenommen, dass TOT-Zustände durch einen vorübergehenden Ausfall des Zugriffs auf die lexikalische Repräsentation des Wortes im mentalen Lexikon verursacht werden (Burke et al., 2000; Campos-Magdaleno et al., 2020).

Eine zweite Kategorie von Wortfindungsschwierigkeiten ist die phonematische Paraphasie. In diesem Fall kommt es zu einer Produktion eines Wortes mit einem dem Zielwort ähnlichen Klang, aber einer anderen Bedeutung (Schneider et al., 2014). Existiert das fehlerhaft produzierte Wort nicht, wird es als phonematischer Neologismus bezeichnet (z.B. "Kisch" anstelle von "Tisch"). Es wird angenommen, dass diese Art von Fehler durch ein Defizit in der phonematischen Ebene der Sprachverarbeitung verursacht wird, auf der Ziellaute und die entsprechenden Grapheme dargestellt werden (Henry, 2010).

Eine dritte Art von Wortfindungsschwierigkeiten ist die semantische Paraphasie, bei der es zur Verwendung naher oder auch nicht verwandter Wörter anstelle eines Zielwortes kommt, z.B. „Schreibtisch“ anstelle von „Stuhl“. Diese Art von Fehler wird durch ein Defizit im oder im exekutiven Zugriff auf das semantische System verursacht, in dem Wörter und ihre Bedeutungen dargestellt werden (Henry, 2010; Morton, 1979).

Es gibt mehrere Faktoren, die zur Entwicklung von Wortfindungsschwierigkeiten beitragen können, darunter der physiologische Alterungsprozess auf Hirnebene und im gesamten ZNS, traumatische Hirnverletzungen und weitere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Im Falle des Alterns können Wortfindungsschwierigkeiten durch eine allgemeine Verschlechterung kognitiver Funktionen oder durch Veränderungen in der Gehirnstruktur und -funktionen verursacht werden, die im hohen Alter regelmäßig auftreten (Winkler & Ludolph, 2004). Hirnschädigungen wie ein Schlaganfall oder ein Schädel-Hirn-Trauma können zerebrale Areale schädigen, die für die Sprachverarbeitung verantwortlich sind und zu Wortfindungsschwierigkeiten führen. Schließlich können auch neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie Demenz und Aphasie als Folge von Hirnschädigungen oder anderen pathologischen Veränderungen der Gehirnfunktion zu Wortfindungsschwierigkeiten führen (Henry, 2010; Schneider et al., 2014).

1.2 Die Lateralisation kognitiver Funktionen im alternden Gehirn

Bei der überwiegenden Mehrheit der Menschen sind Sprachfunktionen wie der Wortabruf in Wortflüssigkeitsaufgaben auf eine der beiden Hemisphären lateralisiert, hauptsächlich auf die linke (Knecht, 2000; Müller, 2013; Weiss & Müller, 2017). Dies lässt sich mittels fMRT, aber auch mit der funktionellen transkranialen Doppler-Sonographie (fTCD, Gutierrez-Sigut et al., 2015) messen. Die fTCD zeigt eine hohe Korrelation mit Lateralisationsmustern, die durch fMRT (Deppe et al., 2004; Hattemer et al., 2011; Jansen et al., 2004; Somers et al., 2011) oder den Wada-Test (Knecht et al., 1997) bestimmt wurden. Der Vorteil der fTCD ist hier, dass sie sich aufgrund der vergleichsweise schnellen Applikation gut für größere Stichproben oder Studiendesigns mit mehreren Sitzungen eignet (Heimann et al., 2022). Neben dem Einsatz zur Untersuchung von sprachlichen Lateralisationsmustern bei Erwachsenen (Woodhead et al., 2019) können auch Lateralisationsmuster anderer kognitiver Funktionen untersucht werden, z.B. mathematische (Woodhead et al., 2019) oder visuell-räumliche Fähigkeiten (Rosch et al., 2012). Die Anwendung in klinischen Populationen, z.B. Patienten mit Epilepsie (Conradi et al., 2019) oder Morbus Parkinson (Gutteridge et al., 2020), ist ebenfalls gut untersucht. Da der mobile Einsatz der fTCD weitgehend freie Kopfbewegung und freies Sprechen ermöglicht, kann er besonders bei (jungen sowie alten) unkooperativen Patienten, einschließlich Patienten mit Demenz, von großem Nutzen sein (Deppe et al., 2004).

Hinsichtlich des longitudinalen Verlaufs der Ausprägung der Sprachlateralisation zeigten Szaflarski et al. (2006) in einer fMRT-Untersuchung an Kindern und Erwachsenen im Alter von 5 bis 67 Jahren, dass sich die Richtung der Sprachlateralisation bis etwa zum fünften Lebensjahr (LJ) ausbildet, sich in ihrer Ausprägung bis zum 20. LJ steigert, zwischen dem 20. und 25. LJ ein Plateau erreicht und im weiteren Lebensverlauf wieder abnimmt (Szaflarski et al., 2006).

Zur Erklärung dieser altersbedingten Reduktion der Ausprägung der Sprachlateralisation postuliert das HAROLD-Modell (*hemispheric asymmetry reduction in older adults*), dass kognitive Funktionen bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden unter ähnlichen Voraussetzungen weniger ausgeprägt lateralisiert sind (Cabeza, 2002). Dies ist dem Autor zufolge entweder mit einem altersbedingten Kompensationsmechanismus oder mit einer kortikalen Dedifferenzierungsprozess kognitiver Funktionen zu begründen (Cabeza et al., 2018; Koen & Rugg, 2019; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008).

Ergebnisse aus fMRT- und PET-Untersuchungen weisen darauf hin, dass jüngere Probanden bei verbalen Gedächtnisaufgaben eine signifikante Verschiebung kortikaler

Aktivität in Richtung des linken Gyrus frontalis inferior (IFG) und somit eine stärker ausgeprägte Sprachlateralisation aufweisen, bei visuell-räumlichen Gedächtnisaufgaben hingegen wurde im rechten IFG eine signifikante Steigerung kortikaler Aktivität gemessen (Reuter-Lorenz et al., 2000).

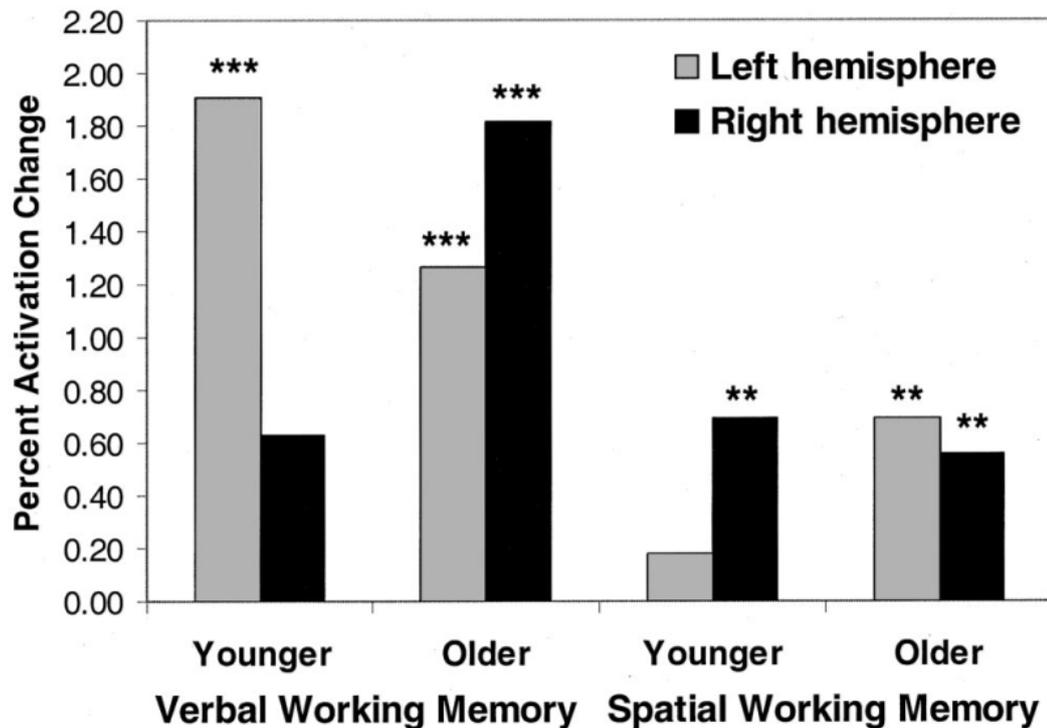


Abbildung 4: Die kortikalen Aktivitätsmuster bei jüngeren Probanden für die Durchführung einer verbalen Gedächtnisaufgabe (linke Bildhälfte) sowie einer visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe (rechte Bildhälfte). Bei beiden Aufgaben verschiebt sich die bei jüngeren Probanden messbare Lateralisation verbalen (links lateralisiert) und visuell-räumlichen (rechts lateralisiert) Lateralisation in Richtung eines eher bilateralen Aktivitätsmusters. ** $p < .03$; *** $p < .001$ (Cabeza, 2002, S. 88).

Ältere, gesunde Probanden weisen dagegen im Rahmen beider Aufgabentypen ein bilaterales bzw. bihemisphärisches Aktivitätsmuster auf (s. Abbildung 4). Die Autoren nahmen daher eine altersbedingte Reduktion der funktionellen Asymmetrie an, nach welcher sich (abhängig vom Signifikanzniveau) die Ausprägung einer kortikal lateralisierten kognitiven Funktion abschwächt und ein eher bihemisphärisches Aktivitätsmuster messbar wird (s. Abbildung 5).

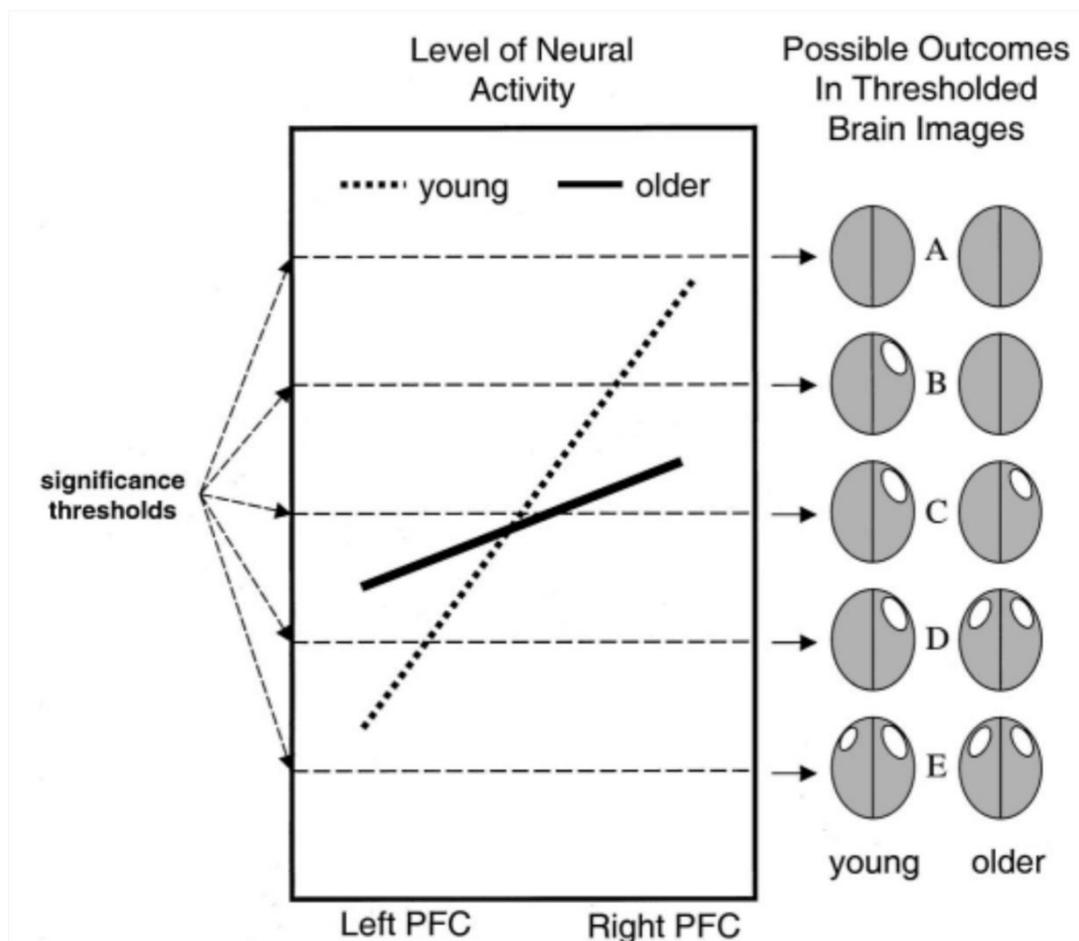


Abbildung 5: Darstellung der altersbedingten Reduktion hemisphärischer Asymmetrie sowie die schematische Darstellung kortikaler Bildgebung bei verschiedenen Signifikanzniveaus (Cabeza, 2002, S. 89).

Neben der im HAROLD-Modell beschriebenen, interhemisphärischen Verlagerung kortikaler Aktivität im Alterungsprozess des Gehirns während der Durchführung kognitiver (z.B. Wortgedächtnis-) Aufgaben, beschreibt das PASA-Modell (*Posterior-Anterior Shift in Aging*) zum einen eine allgemeine Reduktion posteriorer (z.B. okzipitaler) Aktivität, zum anderen eine Steigerung kortikaler Aktivität in frontalen Kortexarealen (Davis et al., 2008). Diese Verschiebung kortikaler Aktivität beruht auf der Annahme, dass den präfrontalen Kortex beanspruchende, kognitive Funktionen im Vergleich zu denen, die andere Kortexareale beanspruchen, früher von alterungsbedingten Veränderungen betroffen sind. Außerdem hat das Schwierigkeitsniveau einer kognitiven Aufgabe einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivitätsmuster zwischen jüngeren und älteren Probanden (Badcock, et al., 2012). Im Zuge des Alterungsprozesses nimmt die Größe der während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe aktivierten Neuronennetzwerke zu, da der

kognitive Load, den diese Neuronenverbände leisten können, mit steigendem Alter abnimmt (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*, CRUNCH (Schneider-Garces et al., 2008)). Schließlich wird im Rahmen des STAC-Modells (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*) sowie des STAC-r eine Integration der zuvor beschriebenen, alterskorrelierten Veränderungen kognitiver Verarbeitungsmuster vorgenommen. So wird postuliert, dass im Alterungsprozess des Gehirns und als adaptive Reaktion auf die strukturellen und funktionellen Degenerationsprozesse vermehrt kompensatorische, neuronale Gerüste (*scaffolds*) bzw. Netzwerke genutzt werden. Je weniger fortgeschritten die neuronale Degeneration und je besser es den Probanden gelingt, diese kompensatorischen Gerüste zu nutzen, desto höher deren kognitive Leistungsfähigkeit (Festini et al., 2018).

2. Pathologische Veränderungen bei Demenzerkrankungen

Demenz ist ein Begriff, der verwendet wird, um einen pathologischen Rückgang der kognitiven Funktion zu beschreiben, einschließlich des Gedächtnisses, der Sprache sowie der Fähigkeiten zur Problemlösung. Eine Demenz kann durch eine Vielzahl von Faktoren verursacht werden, darunter neurodegenerative Erkrankungen, Hirnverletzungen und andere das zentrale Nervensystem betreffende Erkrankungen. Es gibt verschiedene Subtypen von Demenzen, wobei zugrundeliegende Symptomatiken und ihre zugrundeliegende Pathophysiologie variieren können (Hartje & Poeck, 2006).

Da in diesem Projekt das *mild cognitive impairment* (MCI) im Kern der Untersuchung stand, werden zunächst die verschiedenen Demenzsyndrome überblicksartig dargestellt, bevor im Detail auf die Pathophysiologie des MCI eingegangen wird.

2.1 Subtypen von Demenzerkrankungen

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Ursache für Demenz und macht 60-80% aller Demenzdiagnosen aus. Die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit beinhaltet die Anhäufung von Amyloid-Plaques und Tau-Proteinen im Gehirn (vgl. Abschnitt 2.1). Amyloid-Plaques lagern sich bei einer AD größtenteils außerhalb von Neuronen ab, Tau-Proteine wiederum können sich in Neuronen ansammeln und daraufhin deren

physiologische Struktur und Funktion stören. Bei einer stark ausgeprägten Proteinaggregation führen sie zu einer Degeneration von Neuronen und schließlich zur Atrophie von Gehirngewebe (Winkler & Ludolph, 2004). Aufgrund der lokalen Konzentration dieser Prozesse in temporalen und temporoparietalen Strukturen entsteht ein charakteristischer, kognitiven Verfall mit Störungen der Gedächtnisfunktion als Kardinalsymptom (s. Abbildung 6).

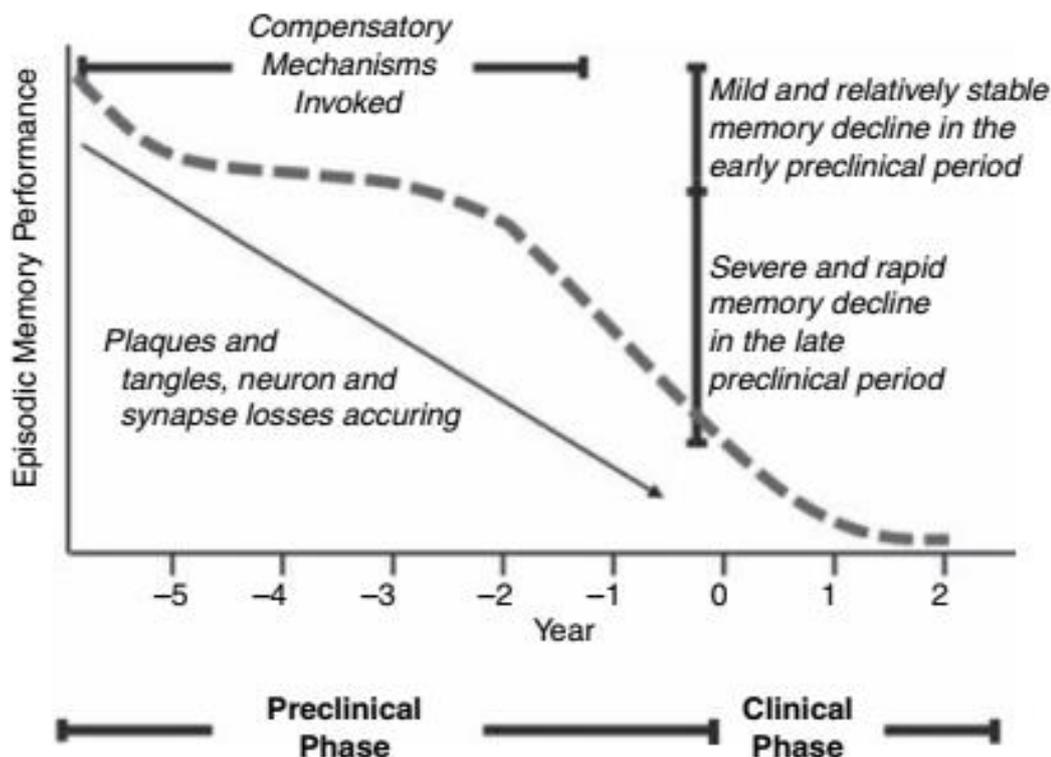


Abbildung 6: Aggregation von Amyloid-Plaques und NFTs sowie die Degeneration von Synapsen (gerade, durchgezogene Linie) sowie der zeitlich korrelierende Verlauf kognitiver Kompensationsmechanismen (Smith & Bondi, 2013, S. 164).

Eine Vaskuläre Demenz bzw. vaskulär bedingte Demenzen sind die zweithäufigste Demenzform und machen etwa 10-20% der Fälle aus. Sie wird durch eine verminderte Durchblutung des Gehirns verursacht, oft aufgrund von Schlaganfällen oder anderen Anomalien der Blutgefäße (Winkler & Ludolph, 2004). Die Pathophysiologie der vaskulären Demenz beinhaltet die Schädigung oder Degeneration von Neuronen aufgrund eines Mangels an Sauerstoff und anderen notwendigen Nährstoffen. Dies kann durch einzelne Einblutungen in zerebrales Gewebe sowie durch eine temporär mangelnde

Sauerstoffversorgung im Rahmen lakunärer Infarkte hervorgerufen werden, was in der Folge als transiente, ischämische Attacke (TIA) bezeichnet wird. Häufig entstehen vaskuläre Demenzen auch als Resultat inflammatorischer Zustände wie der subkortikal-arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE). Hier kommt es zu multiplen, lakunären Infarkten in den Basalganglien sowie zu einer Demyelinisierung des Marklagers beider Großhirnhemisphären (Hartje & Poeck, 2006).

Bei Patienten mit Morbus Parkinson (MP) tritt im Krankheitsverlauf in bis zu 50% der Krankheitsfälle eine dementielle Entwicklung auf. Dabei wird angenommen, dass die dementielle Entwicklung durch eine Kombination aus der Degeneration von dopaminergen Kerngebieten (als Folge der Parkinson-Erkrankung) sowie der Anhäufung von Amyloid-Plaques und Tau-Aggregation entsteht, die bei der AD gehäuft auftreten. Demenzen bei MP gehen daher typischerweise mit klassischen Symptomen (Rigor, Tremor, Akinesie) sowie kognitivem Verfall und Gedächtnisverlust einher.

Der Begriff *Frontotemporale Demenz* umfasst eine Gruppe von dementiellen Erkrankungen, bei denen die neurodegenerativen Prozesse vorwiegend in frontalen und temporalen Kortexarealen auftreten. Bei diesem Syndromkomplex kommt es daher zu Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen sowie charakteristischen sprachlichen Auffälligkeiten. Insgesamt machen frontotemporale Demenzen etwa fünf bis zehn Prozent der gesamten Demenzfälle aus (Winkler & Ludolph, 2004). Es wird zwischen 1) einer behavioralen Variante der frontotemporalen Demenz, die mit frühen Verhaltens- und Exekutivdefiziten verbunden ist; 2) einer nicht-flüssigen Variante der primär progressiven Aphasie mit progredienten Defiziten in sprachlichen und grammatischen Fähigkeiten sowie 3) einer logopenischen bzw. semantischen Variante der primär progressiven Aphasie, bei der sich eine fortschreitende Störung des semantischen Wissens und der Benennung herausbildet (Bang et al., 2015).

2.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Im Alterungsprozess kommt es, wie in Abschnitt 2.1 dargelegt, nach einer individuell variabel andauernden Phase ohne subjektive Gedächtniseinschränkungen zu objektiv messbaren, kognitiven Defiziten im Rahmen eines *mild cognitive impairment* (MCI, Albert, 2011). Hierbei sind einerseits Defizite des episodischen Gedächtnisses bei MCI stärker ausgeprägt als in altersäquivalenten Kontrollgruppen, ohne dabei signifikante Beeinträchtigungen im Alltag zu bewirken. Bezüglich sprachlicher Funktionen zeigen sich

signifikante Defizite im Bereich der Wortfindung, so zeigen sich zunehmend semantische Fehlleistungen und Probleme bei semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben (Minati et al., 2009). Für die gesicherte Diagnose eines MCI werden neben dem Nachweis bestimmter Biomarker verschiedene kognitive Funktionen überprüft. Tritt bei kognitiven Testungen eine Abweichung von einer bis anderthalb Standardabweichungen zu einer vergleichbaren Altersgruppe mit gleichem Bildungsstand auf, deutet dies auf das Vorliegen eines MCI hin. Bei diversen kognitiven Diagnostikinstrumenten und Testbatterien werden in der Regel sprachliche Funktionen, visuospatiale Fähigkeiten, das episodische Gedächtnis sowie Exekutivfunktionen überprüft (Albert, 2011). Die subjektiv geäußerten Gedächtnisdefizite können in Screening- und Diagnostikverfahren nachgewiesen werden und sind distinkt zu globalen, kognitiven Defiziten, bei denen massive Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens auftreten (Duara et al., 2013). Es wird bei einem MCI zwischen zwei Subtypen unterschieden, bei denen Defizite in unterschiedlichen kognitiven Funktionen auftreten und für den jeweiligen Syndromkomplex charakteristisch sind. Es wird zwischen einer amnestischen, die hauptsächlich zu Einschränkungen in den Gedächtnisfunktionen führt (*amnesic MCI*), und einer nicht-amnestischen Variante (*non-amnesic MCI*, Duara et al., 2013; Petersen, 2016) unterschieden. Bei letzterer ist im Gegensatz zur amnestischen Variante eine andere kognitive Funktion, wie z.B. die Sprache oder Exekutivfunktionen im Vergleich zur Mnestik am gravierendsten betroffen (Petersen, 2004, 2016). Es wurde postuliert, dass sich amnestische MCIs prognostisch zu einer AD entwickeln, während nicht-amnestische Phänotypen in eine vaskuläre oder frontotemporale Krankheitsform übergehen (Petersen, 2016; Taler & Phillips, 2008; Vega & Newhouse, 2014). Unabhängig von der Unterteilung in Bezug auf das Gedächtnis (*amnesic/non-amnesic*) lassen sich die MCI-Phänotypen nach der Anzahl der beeinträchtigten Kategorien unterscheiden. Schließlich muss zwischen einem *single-domain* MCI, bei dem lediglich eine kognitive Funktion beeinträchtigt ist, und *multiple-domain* MCI, bei dem mehrere kognitive Funktionen (mit und ohne Beeinträchtigung des Gedächtnisses) betroffen sind, unterschieden werden (Petersen, 2004). Verschiedene Phänotypen eines MCI können hierbei auf unterschiedliche Grunderkrankungen hindeuten und im Krankheitsverlauf voneinander distinkte, dementielle Entwicklungen begünstigen (s. Abbildung 7).

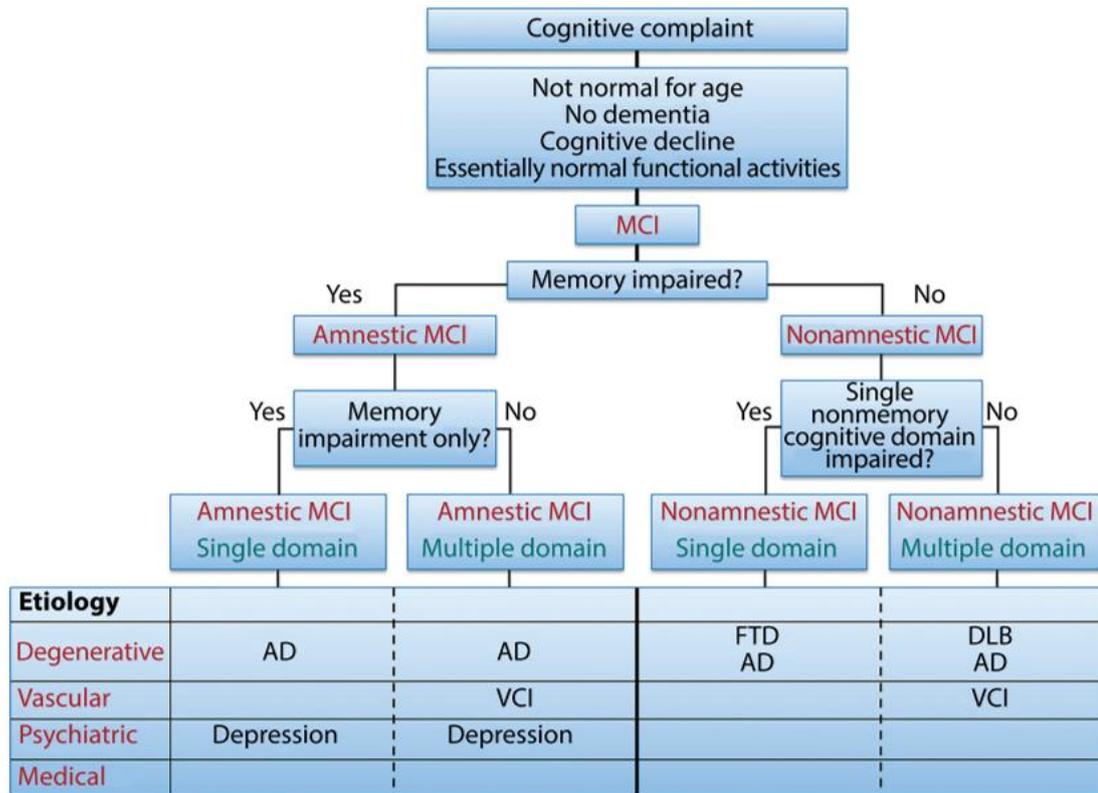


Abbildung 7: Die Einteilung eines MCI kann grundsätzlich in zwei Phänotypen erfolgen: amnestisches und nicht-amnestisches (nicht das Gedächtnis betreffend, sondern u.a. Aufmerksamkeit, Konzentration oder Sprache) MCI. Hierbei kann die Anzahl der eingeschränkten Kategorien (*single vs. multiple domain*) neben der reinen Gedächtniseinschränkung erste Hinweise auf eine mögliche Weiterentwicklung von MCI zu einer Form der Demenz (AD = Alzheimer-Demenz, FTD = Frontotemporale Demenz, DLB = Demenz mit Lewy-Körpern, VCI = Vaskuläre Demenz) geben (Petersen, 2016, S. 406).

Zur Diagnostik eines MCI wird eine Reihe kognitiver Tests benötigt, die u.a. mnestiche, visuospatiale, sowie (produktive und rezeptive) sprachliche Funktionen überprüfen. Zudem wird eine Labordiagnostik mit Fokus auf bestimmten Biomarkern durchgeführt. Ergänzend sind bildgebende Verfahren zur Überprüfung neuroanatomischer Strukturen empfohlen (Dartora et al., 2021; Duara et al., 2013). Außerdem sind Verlaufskontrollen der kognitiven Fähigkeiten sinnvoll, um mögliche Verschlechterungen zu detektieren und eine mögliche Konversion zu einer Demenz zu beobachten und klinisch zu behandeln (Lehrner et al., 2011). Schließlich ist es möglich, dass die Patienten nach einem diagnostizierten MCI durch kognitives Training altersentsprechende, kognitive Fähigkeiten zurückerlangen können (Fisher et al., 2008).

Anatomisch stellt sich eine Atrophie in frontalen und temporalen Arealen ein, die für diverse sprachliche Funktionen essentiell sind, so dass beispielsweise die allgemeine Benennungsfähigkeit und die semantische Wortflüssigkeitsleistung beeinträchtigt sind (McDonald et al., 2012). Typische Merkmale, die MCI- und Alzheimer-Patienten von gesunden Sprechern unterscheiden, sind Wortfindungsschwierigkeiten, mangelnde Kohärenz und Perseverationen (Yeung et al., 2021). Nicht bei allen MCI-Patienten entwickeln sich die kognitiven Defizite zu einer manifesten Demenz, die mit weiter fortschreitenden kognitiven und sprachlichen Defiziten einhergeht (Albert, 2011).

Im neurodegenerativen Prozess führt die fortschreitende Atrophie im Bereich linken Temporallappens vor allem zu Benenndefiziten, Gedächtnisprobleme hingegen werden durch die Atrophie des entorhinalen Kortex des Hippocampus begünstigt (McDonald et al., 2012). Männer sind zudem häufiger von MCI betroffen als Frauen, ein geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen der amnestischen und nicht-amnestischen Form wurde jedoch nicht festgestellt (Roberts et al., 2012).

Patienten mit MCI zeigen sprachliche Charakteristika, die sich von gesunden Sprechern derselben Altersgruppe und mit vergleichbarem Bildungshintergrund unterscheiden. Hierzu zählen Veränderungen der semantischen Verarbeitung, des Zugriffs auf semantische Repräsentationen und Informationen, der Wortflüssigkeit und der Benennungsfähigkeit (Taler & Phillips, 2008). Dies konnte beispielsweise beim Benennen von Bildern gezeigt werden, hier war bei Patienten mit MCI ein effizienter Zugriff auf semantische Informationen erschwert (Mulatti et al., 2014). Hier konnte bei jungen und gesunden älteren Probanden, denen Bilder präsentiert wurden, die zu ähnlichen semantischen Kategorien gehörten, ein kumulativer, semantischer Interferenzeffekt beobachtet werden. Die Reaktionszeiten gesunder Probanden bis zur Benennung verlangsamten sich dabei, je häufiger sie Bilder aus der gleichen semantischen Kategorie benennen mussten. Dies war in der MCI-Patientengruppe nicht der Fall, hier blieben die Reaktionszeiten konstant. Wenn den Probanden jedoch mehrmals dasselbe Bild präsentiert wurde, zeigten alle Gruppen Wiederholungs- bzw. Bahnungseffekte. Als Ursache wird eine eingeschränkte neuronale Aktivierung semantisch ähnlicher Wörter angenommen, die Probleme bei der Verarbeitung lexikalisch-semantischer Informationen verursacht. In ähnlicher Weise hatten MCI-Patienten aufgrund der im Krankheitsverlauf zunehmend defizitären gleichzeitigen Aktivierung exekutiver Funktionen und des semantischen, des episodischen und des Kurzzeitgedächtnisses Schwierigkeiten im Bereich des Sprachverständnis (Silagi et al., 2021). Beispielsweise werden Informationen aus zuvor gelesenen Texten von MCI-

Patienten schlechter verarbeitet und verknüpft als bei gesunden Kontrollen, wobei v.a. logische oder pragmatische Kompetenzen beeinträchtigt sind. Darüber hinaus ist bei MCI-Patienten die lexikalische Verarbeitung erschwert, weshalb diese Fähigkeiten im Rahmen kognitiver Testungen zur Diagnose einer MCI ebenfalls überprüft werden (Taler & Jarema, 2006). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigt sich auch die Verarbeitung von konkreten und abstrakten Substantiven sowie mehrdeutigen Substantiven, die im Singular und Plural identisch sind (Taler und Jarema, 2006). Degenerative Veränderungen im semantischen Gedächtnissystem sind schon mehrere Jahre vor der Diagnose MCI oder AD zu beobachten, was neuroanatomisch und im Rahmen einer sprachsystematischen Diagnostik nachweisbar ist (Chasles et al., 2020). Bestimmte Veränderungen in der funktionellen Konnektivität sind bereits vor dem Auftreten umfassenderer kognitiver Probleme sichtbar, beispielsweise bei Bildbenennungsaufgaben (Catricalà et al., 2015).

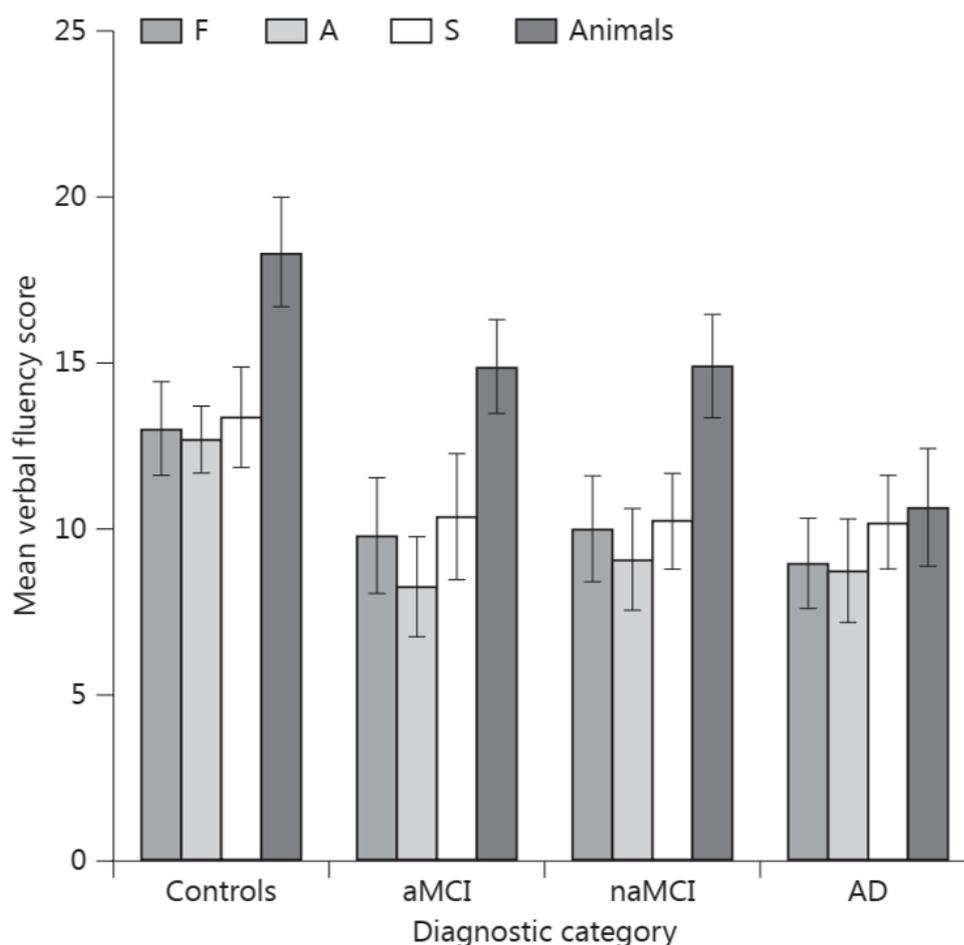


Abbildung 8: Durchschnittlich korrekt produzierte Wörter in drei phonologischen (F, A, S) und einer semantischen (Kategorie ‚Tiere‘). Untersucht wurden gesunde Probanden (Controls) und Patienten mit amnestischem (aMCI) und nicht-amnestischem (naMCI) mild cognitive impairment sowie Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD). Die Fehlerbalken stellen das 95%- Konfidenzintervall dar (Rinehardt et al., 2014, S. 6).

Eine effektive und weit verbreitete Methode zum klinischen Nachweis kognitiver Veränderungen im Zusammenhang mit MCI und Demenz ist die Verwendung phonologischer und semantischer Wortflüssigkeitsaufgaben. Patienten mit MCI erzielen bei diesen Aufgaben bessere Resultate als Patienten mit AD (s. Abbildung 8), aber schlechtere als gesunde Kontrollpersonen (Meinzer et al., 2015; Murphy et al., 2006; Nutter-Upham et al., 2008; Rajji, 2021; Rinehardt et al., 2014; Weakley et al., 2013).

Ergebnisse sowohl bei phonologischen als auch bei semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben können außerdem den Schweregrad und die Mortalität späterer AD-Erkrankungen bereits im MCI-Stadium signifikant vorhersagen (Cerhan et al., 2002). Im Rahmen eines MCI sind Defizite der Wortflüssigkeit auf semantischer Ebene prominenter als auf phonologischer (s. Abbildung 9; Chasles et al., 2020).

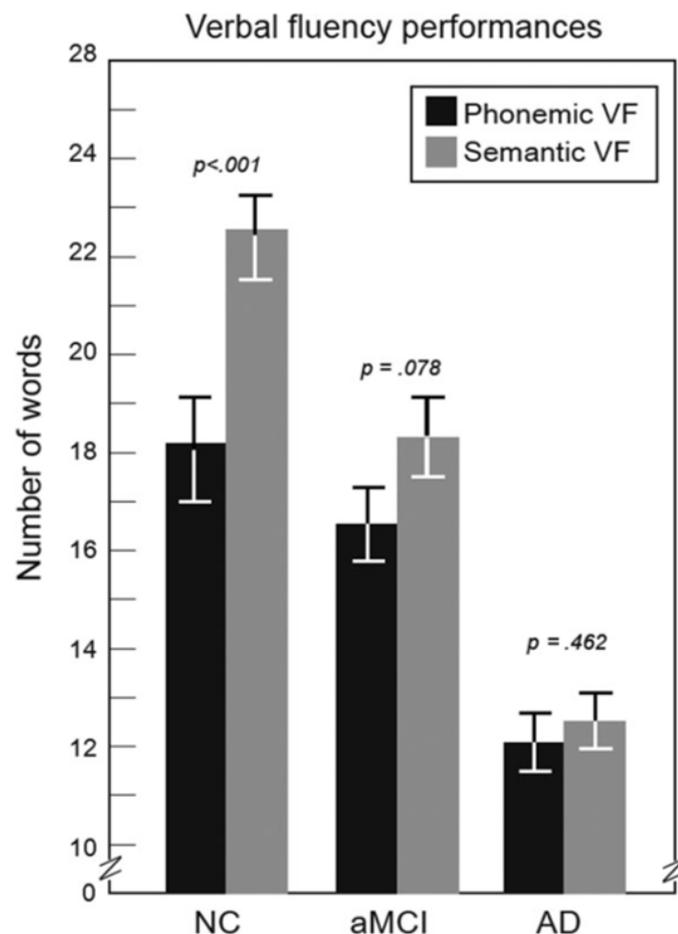


Abbildung 9: Gesamtzahl der Wörter, die in phonologischen sowie semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben von den drei Gruppen generiert wurden. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar. Abkürzungen: VF = Wortflüssigkeit, AD = Alzheimer-Demenz, aMCI = amnestisches mild cognitive impairment, NC = normale Kontrollprobanden (Chasles et al., 2020, S. 27).

3. Messung der Sprachlateralisation

3.1 Funktionelle Dopplersonographie (fTCD): technische Grundlagen

Die funktionelle, transkranielle Dopplersonographie ist eine reliable und validierte Methode zur nicht-invasiven Messung der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeiten und kognitiven Lateralisationsmustern (Heimann & Müller, 2021; Somers et al., 2011). Bei der fTCD werden ereigniskorrelierte Veränderungen des zerebralen Blutflusses in der linken und rechten mittleren Hirnarterie (Arteria Cerebri Media, MCA) mittels zweier am Os temporale angebrachten Ultraschallsonden kontinuierlich über eine vorher festgelegte Anzahl von Epochen während der Durchführung kognitiver Aufgaben gemessen (s. Abbildung 10). Der zerebrale Blutfluss kann mit der Formel

$$dV(t) = 100 \frac{V(t) - V_{pre.mean}}{V_{pre.mean}}$$

bestimmt werden (Deppe et al., 2000; Knecht et al., 1997). Zur Berechnung werden beide Sonden beidseitig so positioniert (s. Abbildung 11), dass ein niedrigfrequentes Ultraschallsignal (2 bis 2,5 MHz) mit einer Reichweite von 50 bis 55 mm die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit des jeweiligen M1-Segments der MCA messen kann (Haag et al., 2010; Ringelstein et al., 1990).

Folgend wird der Blutfluss in beiden MCA im Vergleich zu einer definierten Baseline vor der jeweiligen Aufgabe in einem ersten Schritt gemittelt und dann voneinander subtrahiert. Der sich daraus berechnete LI weist eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf und kann durch die Formel:

$$LI_{fTCD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N LI^{(i)}, \text{ mit } LI^{(i)} = \frac{1}{T_{int}} \int_{t_{max}-1/2 T_{int}}^{t_{max}+1/2 T_{int}} \Delta V^{(i)}(t) dt$$

errechnet werden, wobei

$$V(t) = dV(t)_{links} - dV(t)_{rechts}$$

die Differenz der relativen Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit der linken und rechten MCA für die Epochen $i=1, \dots, N$ (N = Anzahl der Epochen) ist. t_{max} ist die Latenz

des absoluten Maximums von $V(t)$ während einer der aktiven Phase einer kognitiven Aufgabe, beispielsweise einer Wortgenerierungsaufgabe, und t_{int} das zeitliche Integrationsintervall um t_{max} (Knecht et al., 1998).



Abbildung 10: Vorbereitung der fTCD-Messung: Zunächst wird mit der Handsonde (**PS**) die optimale Position und Winkelstellung des Ultraschallsignals zur linken Arteria Cerebri Media festgestellt. Danach wird die linke fTCD-Sonde (**LS**) exakt an diese Position gebracht. Die rechte fTCD-Sonde (**RS**) ist hier bereits positioniert. Das fTCD-Gerät ist am rechten Bildrand zu sehen (Heimann & Müller, 2021, S. 235).

Die Höhe des errechneten LI entspricht nun dem Grad der Ausprägung der Lateralisation für die jeweils untersuchte kognitive Fähigkeit und die Ergebnisse korrelieren hoch mit Ergebnissen aus Messungen im WADA-Test sowie der fMRT (Deppe et al., 2000; Knecht et al., 1997). Zudem wird eine Integration des Herzrhythmus durchgeführt, da kurzfristige Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) zu ca. 80% durch Veränderungen des Herzrhythmus verursacht werden (Haag et al., 2010). Ein exemplarischer Kurvenverlauf der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeiten ist in Abbildung 12 dargestellt.

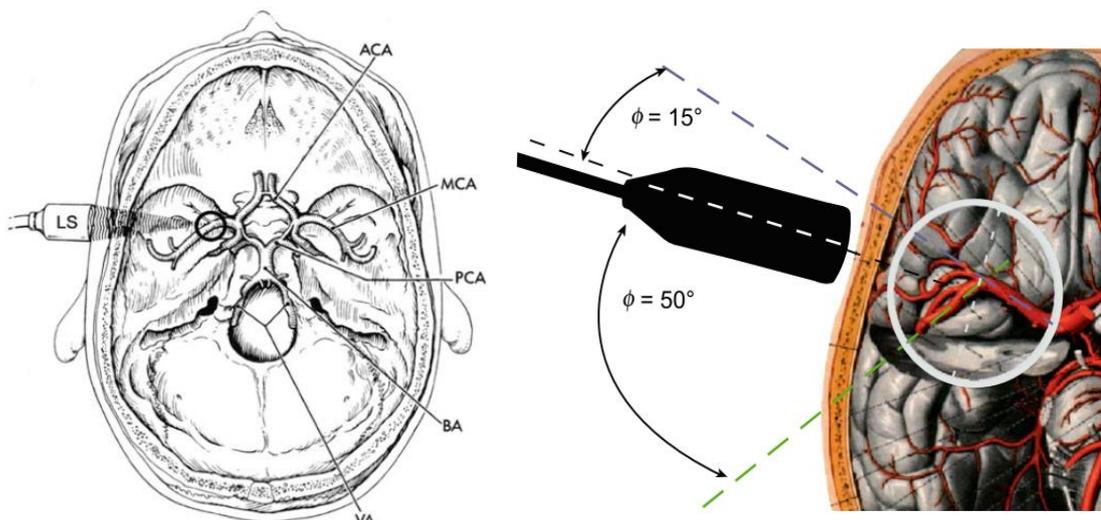


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines geöffneten Schädels und der Hirnarterien (transversal). Auf der linken Seite ist eine Ultraschallsonde (LS) eingezeichnet, deren Fokus bei einer Eindringtiefe von 50 mm in die linke Mittlere Hirnarterie (middle cerebral artery, MCA) ragt (schwarzer Kreis). Die rechte Sonde ist hier nicht dargestellt. Weitere Abkürzungen: ACA = *anterior cerebral artery*; PCA = *posterior cerebral artery*; BA = *basilar artery*; VA = *vertebral arteries* (Babikian & Wechsler, 1999, verändert nach Heimann & Müller, 2021, S. 236). Auf der rechten Seite sind die möglichen Schallwinkel der Ultraschallsonde aufgeführt, mit denen die Blutflussgeschwindigkeit des M1-Segments der Arteria Cerebri Media in einer Messtiefe zwischen 50 und 55 mm dargestellt werden kann (Deppe et al., 2004, S. 1127).

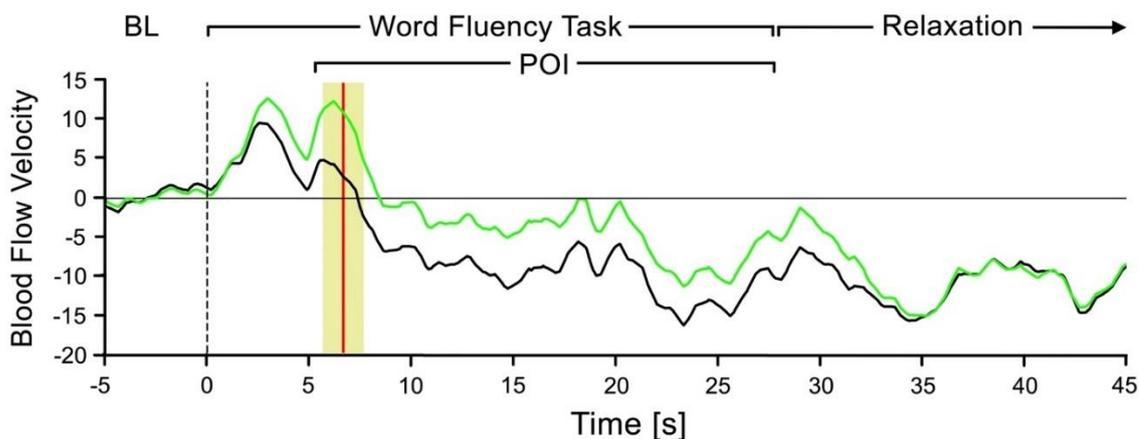


Abbildung 12: Exemplarischer Verlauf der Ermittlung der Sprachlateralisation mittels fTCD während einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe mit nachfolgender Relaxationsphase. Die gestrichelte Linie zeigt den Zeitpunkt der Item-Einblendung und den Beginn der Wortfindung, der vertikale Balken zeigt das für die Berechnung relevante Zeitfenster von 2 Sekunden. Das Signal der linken Hemisphäre zeigt die graue Kurve, das Signal der rechten Hemisphäre die schwarze Kurve. BL = Baseline, POI = Period of Interest (Heimann & Müller, 2021, S. 241).

Aufgrund der vielen Vorteile des fTCD gegenüber anderen invasiven oder bildgebenden Verfahren, wie etwa die Non-Invasivität, die Möglichkeit ereigniskorrelierter Echtzeitmessung sowie der vergleichsweise geringe zeitliche und technische Untersuchungsaufwandes, ist die fTCD für Studiendesigns mit mehreren Messzeitpunkten (Heimann et al., 2022) oder für Untersuchungen mit großen Stichproben (Knecht et al., 1998, 2000) hervorragend geeignet. Auch limitierende Faktoren aufwändiger Verfahren wie der fMRT, bei der durch den Platzmangel des Magnetresonanztomographen ausgelöste Angstzustände oder Bewegungsartefakte der Versuchsperson, können hier minimiert werden. Dies wird durch die leichte und mobile Apparatur sichergestellt, welche direkt am Kopf angebracht wird und freies Bewegen und lautes Sprechen während der fTCD-Untersuchung möglich macht, was vor allem bei der Untersuchung von Kindern oder kognitiv stark beeinträchtigten sowie unkooperativen Patienten (z.B. bei Demenzerkrankungen) eine große Rolle (Bishop et al., 2009; Deppe et al., 2000). Die fTCD eignet sich jedoch neben der Untersuchung sprachlicher Funktionen auch zur Berechnung der Lateralisation anderer kognitiver Funktionen, wie z.B. arithmetischer (Connaughton et al., 2017) und visuell-räumlicher Fähigkeiten (Groen et al., 2012; Rosch et al., 2012). Die zugehörige Untersuchungssoftware zeigt während einer Aufnahme neben dem Spektralfenster mit den realen Durchblutungsgeschwindigkeiten auch ein Tiefenprofil (M-Mode) sowie die überlagerten Sondenkanäle im Zeitverlauf inklusive Trigger-Kanal (s. Abbildung 13). Letztere markieren je nach Programmierung den Beginn der Einblendung eines Reizes oder der Reaktion seitens der Probanden.

3.1 Lateralisation bei gesunden Älteren

Zur Bestimmung der Sprachlateralisation hat sich allgemein eine still durchgeführte phonologische Wortgenerierungsaufgabe etabliert (Bishop et al., 2010), bei der ausgehend von einem präsentierten Anlaut in einer ersten Wortfindungsphase still passende Wörter generiert werden, die in einer darauffolgenden Reportphase dann laut aufgezählt werden sollen. Die im Rahmen der fTCD-Messung ermittelten Lateralisationsmuster stimmten in allen Fällen mit den Ergebnissen der Lateralisation des WADA-Tests überein, die Korrelationen ($r = .92, p \leq 0.0001$) waren dabei hochsignifikant (Knecht et al., 1997).

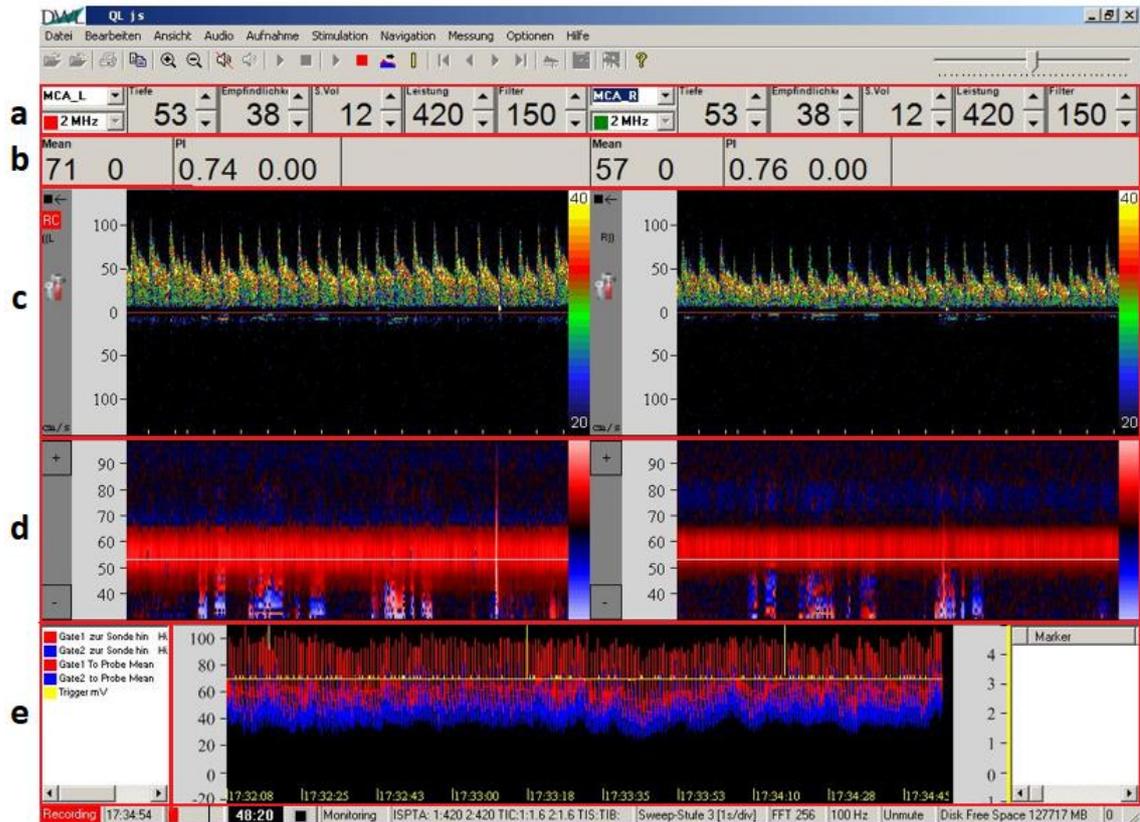


Abbildung 13: Bildschirmaufnahme der Analyse-Software "QL-Software Routine (DWL®)" Version 2.7 während einer fTCD-Untersuchung. Dargestellt sind die technischen Doppler-Parameter (a), die mittlere Durchblutungsgeschwindigkeit sowie der Pulsatilitäts-Index nach Gosling (b), die beiden Spektralfenster der linken und rechten Hemisphäre (c), das Tiefenprofil (M-Mode) (d) sowie die beiden Sondenkanäle mit Darstellung des Triggerkanals (e).

Auch beim Vergleich zwischen fTCD und fMRT stimmte im Rahmen einer darauf aufbauenden Studie die Richtung der gemessenen Sprachlateralisation bei einer stillen Wortflüssigkeitsaufgabe mit Reportphase in allen Fällen überein. Darüber hinaus fanden die Autoren eine signifikante Übereinstimmung in der Ausprägung der Lateralisation (Deppe et al., 2000). Weitere Studien unterstützen diesen Befund mit etwas niedrigeren Korrelationswerten, fanden jedoch ergänzend heraus, dass sich für Linkshänder ($r = .85$, $p \leq 0.0001$) eine noch höhere Korrelation zwischen fTCD und fMRT berechnen ließ als bei Rechtshändern ($r = .51$, $p \leq 0.14$). Dennoch betonten die Autoren die besondere Eignung der fTCD für Untersuchungen bei Probanden, bei denen aufgrund mangelnder Kooperation eine ausreichende Mobilität gewährleistet werden kann (Somers et al., 2011). Neben dieser Korrelation existiert auch ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Händigkeit, welche per *Edinburgh Handedness Index* (Oldfield, 1971) bestimmt wurde und

der Richtung der Sprachlateralisation. So fanden Knecht et al. (2000) bei 326 gesunden Probanden mithilfe der oben beschriebenen phonologischen Wortgenerierungsaufgabe heraus, dass die Inzidenz rechtshemisphärischer Sprachlateralisation mit steigender Ausprägung der Rechtshändigkeit abnimmt, umgekehrt jedoch mit steigender Ausprägung der Linkshändigkeit zunimmt. Hier wiesen bis zu 27% der starken Linkshänder, 15% der Ambidexter und nur 4% der starken Rechtshänder eine rechtshemisphärische Sprachdominanz auf. Auch bei Probanden mit familiär gehäuft auftretender Linkshändigkeit ist eine höhere Inzidenz rechtshemisphärischer Sprachdominanz nachweisbar (Knecht, 2000). Zur Untersuchung der Reliabilität der ermittelten Lateralisationsergebnisse führten Knecht et al. (1998) eine stille, phonologische Wortgenerierungsaufgabe mit zusätzlichen *follow-up*-Messungen zu späteren Zeitpunkten, die zwischen einer Stunde und 14 Monaten verteilt waren, durch. Die in der ersten Messung gemessenen LIs blieben über alle *follow-up*-Messungen stabil und waren sehr gut reproduzierbar, bei keinem der Probanden wich das später erhobene Lateralisationsmuster bezüglich der Seite der Sprachlateralisation signifikant von den ursprünglich gemessenen ab. Es konnte zudem kein Übungseffekt beobachtet werden (Knecht et al., 1998).

Von großer Relevanz ist in diesem Kontext außerdem, ob sich die Durchführungsart der Wortflüssigkeitsaufgabe auf die Ausprägung der Sprachlateralisation auswirkt. Daher führten Gutierrez-Sigut et al. (2015) zusätzlich zu einer phonologischen auch eine semantische Wortgenerierungsaufgabe an 29 rechtshändigen Probanden (16 Frauen, 13 Männer) durch. Bei letzterer werden ausgehend von einem semantischen Feld (z.B. Tiere) möglichst viele Wörter generiert, die semantisch diesem Wortfeld zugeordnet werden können. Als Novum wurden diese beiden Wortgenerierungsaufgaben jeweils einmal in einer stillen Bedingung und in einer offenen Bedingung durchgeführt. Die stille Bedingung entspricht der als Gold-Standard geltenden Verfahrensweise, bei der nach einer stillen Wortgenerierungsphase eine offene Reportphase folgt (s.o.). In der offenen Bedingung zählten die Probanden hingegen direkt möglichst viele Wörter laut auf und die vorgeschaltete, stille Wortgenerierungsphase entfiel. Im Rahmen der offenen Wortgenerierung zählten die Probanden sowohl bei der phonologischen als auch bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe mehr Wörter auf als in der stillen. Darüber hinaus wurden bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe durchschnittlich mehr Wörter generiert als in der phonologischen. Die sprachlichen Funktionen waren bezüglich der Richtung bei allen Probanden links lateralisiert und unterschieden sich hinsichtlich ihrer Ausprägung zwischen der stillen und offenen Wortflüssigkeitsaufgabe nicht. Somit ist die hier

beschriebene, offene Wortflüssigkeitsaufgabe neben der stillen Variante mit anschließender Reportphase ebenfalls als valides Mittel zur Untersuchung der Sprachlateralisation mittels fTCD zu werten (Gutierrez-Sigut et al., 2015).

Neben dem Einfluss des verwendeten Aufgabentyps ist ebenfalls von hoher Relevanz, ob ein Zusammenhang zwischen der Leistung in den jeweiligen Aufgaben und der Ausprägung der Lateralisation kognitiver Funktionen besteht. Zu diesem Zweck verwendeten Lust et al. (2011) neben einer phonologischen Wortgenerierungsaufgabe zusätzlich einen *anatomical landmark test* zur Überprüfung visuell-räumlicher Fähigkeiten, die überwiegend rechts lateralisiert sind. Die Ausprägung der gemessenen Lateralisation stand hier nicht in Zusammenhang mit der Leistung in den jeweiligen Aufgaben. Im Rahmen eines *dual-task*-Formats, bei dem gleichzeitig die sprachliche und die visuell-räumliche Aufgabe gelöst wurden, war ein typisches Lateralisationsmuster, bei dem sprachliche Funktionen links und visuell-räumliche Funktionen rechts lateralisiert waren, mit besseren Leistungen verbunden als wenn eine oder beide Funktionen nicht signifikant in den verschiedenen Hemisphären lateralisiert sind oder atypisch lateralisiert waren, in letzterem Fall erzielten die Probanden in der dual-task Bedingung signifikant schlechtere Resultate. Außerdem konnte gemessen werden, dass die Leistung in den jeweiligen Aufgaben mit steigender Ausprägung atypischer Lateralisation abnimmt (Lust et al., 2011). Darüber hinaus existieren auch Unterschiede bezüglich der Ausprägung der Sprachlateralisation innerhalb verschiedener sprachlicher Aufgaben. So konnte beim Vergleich zwischen einer phonologischen Wortgenerierungsaufgabe, einer Aufgabe zur Syntaxkonstruktion, einer Leseaufgabe und einer semantischen Beurteilungsaufgabe bei 30 gesunden, rechtshändigen Probanden (16 Frauen, 14 Männer) signifikante Unterschiede der ermittelten LIs zwischen den verschiedenen sprachlichen Aufgaben gefunden werden. Dabei waren die produktiven, syntaktischen Aufgaben signifikant stärker links lateralisiert als die rezeptiven ($p \leq 0.01$). Innerhalb der produktiven Aufgaben konnten bei der syntaktischen Aufgabe zudem signifikant höhere LIs gemessen werden als bei der Wortgenerierungsaufgabe, innerhalb der rezeptiven Aufgaben wurde bei der Leseaufgabe ein signifikant höherer LI als bei der semantischen Beurteilungsaufgabe ermittelt (Stroobant et al., 2009). Zudem verglichen Bishop et al. (2009) die LIs bei 33 Erwachsenen (21 rechtshändig, 12 linkshändig) im Rahmen einer stillen Wortgenerierungsaufgabe, einer Bildbeschreibungsaufgabe und einer Beschreibung einer Videoanimation. Die Sprachlateralisation der Probanden waren in allen drei Aufgaben signifikant links lateralisiert, hier zeigte die Wortflüssigkeitsaufgabe aber eine stärker ausgeprägte Lateralisation als die anderen

beiden Aufgaben. Die Split-Half-Reliabilität war für jede der verwendeten Aufgabentypen sehr hoch (.89 für die Wortflüssigkeitsaufgabe, .93 für die Bildbeschreibung und .91 für die Animationsbeschreibung). Die Animationsbeschreibung wurde zusätzlich bei 21 vierjährigen Kindern durchgeführt. Die berechneten LI-Werte zeigten eine positive Korrelation in der Richtung der gemessenen Lateralisation sowie eine Split-Half-Reliabilität ($r = .88$), was die Eignung der fTCD zur Bestimmung der Sprachlateralisation in allen Altersklassen untermauert (Bishop et al., 2009). Auch der Einfluss des Schwierigkeitsgrades der sprachlichen Aufgaben auf die Ausprägung der Lateralisation wurde mittels einer phonologischen Wortgenerierungsaufgabe, einer auditiven Benennaufgabe sowie einer Aufgabe, bei der die Probanden der Erzählung einer Bildergeschichte zuhörten untersucht. In allen drei Aufgaben wurde eine signifikant erhöhte linkshemisphärische Aktivierung gemessen, die im Rahmen der Wortgenerierungsaufgabe am höchsten und bei der rezeptiven Aufgabe (Bildergeschichte) am niedrigsten war. Dies unterstützt die von Stroobant et al. (2009) formulierte These, dass expressive im Vergleich zu rezeptiven sprachlichen Aufgaben mit einer stärkeren Ausprägung der linkshemisphärischen Sprachlateralisation verbunden sind. Ein Einfluss des Schweregrades der jeweiligen Aufgabe auf den LI konnte nicht festgestellt werden, ebenso war keine Korrelation der Händigkeit mit der Ausprägung der Sprachlateralisation messbar (Badcock et al., 2012). In einer weiteren Studie untersuchten Payne et al. (2015), ob auch metalinguistische Aufgaben mit linkshemisphärischer Lateralisation verbunden sind. Die Autoren führten eine Reim-Bewertungsaufgabe sowie eine visuell-räumliche Bewertungsaufgabe bei 28 gesunden, rechtshändigen Probanden (17 Frauen, 11 Männer) durch. Bei der Reim-Bewertungsaufgabe wurde eine signifikante linkshemisphärische Lateralisation sprachlicher Funktionen gemessen, die visuell-räumliche Aufgabe zeigte hingegen eine signifikante rechtshemisphärische Lateralisation. Die Autoren betonten zudem, dass die ermittelten LIs für die Reim-Bewertungsaufgabe niedriger ausfielen als bei Wortgenerierungsaufgaben und somit weniger stark lateralisiert sind. Ergänzend zeigten die Autoren, dass eine höhere Frequenz bei der präsentierten Stimulus-Abfolge sowohl in der Reim-Bewertungsaufgabe als auch im Rahmen der visuospatialen Aufgabe zu einer stärkeren Ausprägung der Lateralisation führte. Daher ist nicht nur die Art der jeweiligen Aufgabe, sondern auch der benötigte kognitive Aufwand sie zu lösen, hier gemessen durch variierende Frequenzen bei der Stimuluspräsentation, relevant für die Ausprägung der Lateralisierung kognitiver Funktionen (Payne et al., 2015).

Ein weiterer, zentraler Schwerpunkt bei der Ermittlung der Sprachlateralisation ist die Messung der Ausbildung und des Verlaufs der Sprachlateralisation im Laufe des Lebens beginnend mit der Sprachentwicklung bis hin zur Degeneration sprachlicher Funktionen im alternden Gehirn, bei dem die fTCD ebenfalls eine geeignete Untersuchungsmethode darstellt. Für den Aspekt der Sprachentwicklung entwickelten Lohmann et al. (2005) eine Bildbeschreibungsaufgabe, deren Ergebnisse im Hinblick auf die Sprachlateralisation bei Kindern im Alter von zwei bis neun Jahren hoch mit den Ergebnissen einer Wortgenerierungsaufgabe bei Erwachsenen korrelierten ($r = 0.70$; $p \leq 0.05$) und gleichzeitig eine sehr hohe Retest-Reliabilität ($r = 0.87$; $p \leq 0.05$) aufwiesen (Lohmann et al., 2005). Auch Stroobant et al. (2011) fanden in einer Untersuchung an 26 rechtshändigen Kindern bei einer vergleichbaren Bildbeschreibungsaufgabe sowie einer rezeptiven Aufgabe, bei der einer Geschichte zugehört wurde, bei der expressiven Aufgabe eine stärker ausgeprägte Sprachlateralisation in Richtung der linken Hemisphäre als bei der rezeptiven. Dies deutet darauf hin, dass die schon bei Erwachsenen gemessene, stärkere Ausprägung der Sprachlateralisation bei expressiven im Vergleich zu rezeptiven Aufgaben schon im Kindesalter vorliegt. Bei der rezeptiven Aufgabe war sogar keine eindeutige Lateralisation in Richtung einer der beiden Hemisphären erkennbar, was damit zu begründen sein könnte, dass rezeptive, sprachliche Kompetenzen sich zum einem im Rahmen der Sprachentwicklung später ausbilden und zum anderen eher bi-laterale, kognitive Funktionen beanspruchen. Die Retest-Reliabilität der expressiven war ebenfalls deutlich höher als bei der rezeptiven Aufgabe (90% bei der expressiven und 55% bei der rezeptiven), daher scheint das Prinzip der auch von Lohmann et al. (2005) beschriebenen Bildbeschreibungsaufgabe zur Einschätzung der Sprachlateralisation bei noch nicht-literalisierten Kindern besonders geeignet zu sein (Stroobant et al., 2011). Ergänzend kann bei fehlenden Schriftsprachkompetenzen auch eine Animationsbeschreibung herangezogen werden, bei der in einer Untersuchung an 21 vierjährigen Kindern eine signifikante Sprachlateralisation in Richtung der linken Hemisphäre gemessen werden konnte (Bishop et al., 2009). Bei Jugendlichen hingegen, die bereits über literarische Fähigkeiten verfügten, konnte bei einer WF-Aufgabe bereits eine stärkere Ausprägung der Sprachlateralisation in Richtung der linken Hemisphäre nachgewiesen werden als bei einer Bildbeschreibungsaufgabe, was die Autoren mit dem Wegfallen der visuellen Reize bzw. Ablenkung bei letzterer erklären. Daher scheint nach erfolgtem Schriftspracherwerb die bei Erwachsenen als Gold-Standard geltenden Wortflüssigkeitsaufgabe auch für Jugendliche die höchste Reliabilität bezüglich der Lateralisation sprachlicher Funktionen zu liefern (Haag et al., 2010).

Außerdem ist von großer Relevanz, ob die in fMRT-Untersuchungen gemessene Entwicklung der Sprachlateralisation (Szaflarski et al., 2006) auch durch fTCD abgebildet werden kann. Dazu berechneten Groen et al. (2012) die Lateralisation sprachlicher und visuell-räumlicher Funktionen bei 60 normal entwickelten Kindern. Bei 58% der Kinder wurde das typische Lateralisationsmuster, bei dem sprachliche Funktionen in der linken und visuell-räumliche in der rechten Hemisphäre lokalisiert sind, nachgewiesen. Zudem blieb die Richtung und Ausprägung der Sprachlateralisation über alle Altersstufen gleich, die Lateralisation der visuell-räumlicher Fähigkeiten stieg dagegen mit dem Alter der Kinder kontinuierlich an. Außerdem wiesen Kinder mit linkshemisphärischer Sprachlateralisation unabhängig von der Lateralisation visuell-räumlicher Funktionen alterskorreliert ein besseres Vokabular und bessere Leistungen beim Lesen von Pseudowörtern auf. Waren sprachliche und visuell-räumliche Funktionen in derselben Hemisphäre lokalisiert, erzielten Kinder in der jeweiligen Aufgabe zudem keine signifikant schlechteren Leistungen als Kinder, bei denen die beiden Funktionen in verschiedenen Hemisphären lateralisiert sind, was gegen die *functional crowding hypothesis* (Satz et al., 1994) spricht (Groen et al., 2012).

3.2 Lateralisation bei MCI und anderen neurodegenerativen Erkrankungen

Neben der Untersuchung zu den Grundlagen der Sprachlateralisation bei Gesunden eignet sich die fTCD auch zur Diagnostik pathologischer Entwicklungen und Erkrankungen. Eine Hypoperfusion in zerebralen Blutgefäßen kann gleichzeitig Ursache sowie Risikofaktor für einen pathologischen Abbau kognitiver Funktionen bei Erkrankungen oder im Alter sein. Hier kann mittels Ultraschalldiagnostik die gesamte zerebrale Gefäßversorgung zeitlich hochauflösend auf strukturelle Pathologien (wie z.B. Stenosen und Verschlüsse) und funktionelle Veränderungen der Durchblutung (z.B. kardiologischer Ursache) überprüft werden (Malojcic et al., 2017). So wiesen Lim et al. (2018) nach, dass eine enge Assoziation zwischen den im fTCD gemessenen hämodynamischen Veränderungen und dem Grad des kognitiven Abbaus existiert. Hier konnten niedrigere Scores in einem *breath holding test* (*breath holding index* BHI) sowie ein erhöhter Pulsatilitätsindex (PI) verlässlich voraussagen, welche Patienten mit MCI im Verlauf eine Alzheimer-Demenz entwickelten (Lim et al., 2018). Auch Marra et al. (2018) konnten in einer während der fTCD-Messung durchgeführten, motorischen Aufgabe bei Patienten mit stabiler MCI-Symptomatik in einem achtmonatigen Beobachtungszeitraum ereigniskorrelierte

Veränderungen des zerebralen Blutflusses messen, die bei Patienten, die in diesem Zeitraum eine Alzheimer-Demenz oder Vaskuläre Demenz entwickelten, nicht nachgewiesen werden konnten (Marra et al., 2018). Insgesamt scheinen eine herabgesetzte zerebrale Blutflussgeschwindigkeit sowie ein erhöhter PI reliable Indikatoren für pathologische Durchblutungsmuster im Rahmen einer Vaskulären oder Alzheimer-Demenz zu sein (Vicenzini et al., 2007). Bei einer Studie mit Parkinson-Patienten, bei denen im Krankheitsverlauf ebenfalls häufig dementielle Symptome auftreten, beschrieben Gutteridge et al. (2020) eine erhöhte Variabilität der gemessenen LIs im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, auch wenn sich keine Unterschiede hinsichtlich der maximal gemessenen Ausprägung der Lateralisation oder der Standardabweichungen messen ließen. Daher gehen die Autoren bei Parkinson-Patienten von funktionellen, zerebrovaskulären Veränderungen aus, die sich vom physiologischen Alterungsprozess unterscheiden (Gutteridge et al., 2020). Auch Brisson et al. (2021) gehen in einer Pilotstudie davon aus, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Parkinsonerkrankungen des akinetisch-rigiden Typs besonders auffällige Veränderungen der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit und deren Marker im Rahmen der fTCD aufweisen (Brisson et al., 2021).

Diese pathologischen Veränderungen des zerebralen Blutflusses können jedoch durch eine intensive Therapie und die damit verbundene Wirkung auf neuronaler Ebene beeinflusst werden. Beim Vergleich von Apoplex-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe war sowohl die maximale, systolische Durchblutungsgeschwindigkeit (*systolic peak velocity* (Vp)) als auch die durchschnittliche Durchblutungsgeschwindigkeit (*mean flow velocity* (Vm)) der MCA, der Arteria Cerebri Anterior (ACA) sowie der Arteria Cerebri Posterior (PCA) bei der Durchführung einer kognitiven Aufgabe signifikant erhöht (Kim et al., 2014). Dies scheint neben den zuvor genannten Parametern auch Auswirkungen auf die Ausprägung der Lateralisation in Form des LI zu haben. So konnte im Rahmen eines intensiven Wortflüssigkeitstraining mit phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben sowohl bei zwei Gruppen von gesunden Älteren und einer Gruppe mit MCI-Patienten nach der Trainingsphase eine im Vergleich zur Baseline signifikant höhere Sprachlateralisation gemessen werden ($p \leq 0.02$). Die Ausprägung der Lateralisation war in der MCI-Gruppe zwar signifikant geringer als bei den Probanden bis 67 LJ. ($p \leq 0.04$) und ab 68 LJ. ($p \leq 0.02$), die dreitägige Trainingsphase führte bei den Patienten mit MCI jedoch zu einem Angleichen der Ausprägung der Lateralisation in Richtung des Niveaus der gesunden Probanden (Heimann et al. 2023, submitted).

4. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

4.1 Funktionelle Grundlagen

Das zweite apparative Verfahren, das in dieser Untersuchung eingesetzt und für die vorliegende Dissertation zentral ist, ist die transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, kurz tDCS). Diese nebenwirkungsarme, nicht-invasive Stimulationstechnik ermöglicht eine Exzitation lokal umschriebener Hirnareale, bei der geringe Mengen elektrischen Gleichstroms mit einer Stromstärke von bis zu 4 mA außen am Schädelknochen appliziert werden. Hier wird zwischen einer anodalen und einer kathodalen Stimulation unterschieden, wobei die anodale Stimulation größtenteils zu einer Depolarisation des unter der Anode befindlichen Kortexareals und somit zu einer Absenkung des Ruhepotentials führt, was die Reizweiterleitung zwischen aktivierten Neuronen fazilitiert und daher die Informationsverarbeitung von einzelnen Neuronen und Neuronenverbänden modulieren kann. Die kathodale Stimulation hingegen führt bei den unterliegenden Arealen im Wesentlichen zu einer Hyperpolarisation, was die Reizweiterleitung reduziert bzw. inhibiert (Nitsche et al., 2008). Die Positionierung der Elektroden orientiert sich dabei idealerweise am 10-20 System, welches ursprünglich eine standardisierte Anordnung ableitender Elektroden beim Elektroenzephalogramm (EEG) darstellt (Jasper, 1958). Damit ein möglichst widerstandsfreier Stromfluss von der Anode zur Kathode entstehen kann, werden die Elektroden beispielsweise mithilfe von in NaCl getränkten Schwämmchen und flexiblen Gummihalierungen stabilisiert. Zuvor muss die unter den Elektroden befindliche Kopfhaut manuell aufgeraut und das Kopfhaar so präpariert werden, dass eine bestmögliche Leitfähigkeit entsteht und eine möglichst niedrige Impedanz (zwischen 3 und 10 k Ω) vorliegt. Zu hohe Impedanzwerte können zu stärkeren Nebenwirkungen, wie z.B. ein leichtes Brennen oder Stechen auf der Haut führen. Da zusätzlich ein Teil der Stromstärke durch den Schädelknochen als auch die Zerebrospinalflüssigkeit resorbiert wird, entsteht in der Folge in etwa ein Stromfeld von 0,3 V/m pro induziertem mA (Gebodh et al., 2019). Der Stromfluss wird zu Beginn in einer *fade-in*-Phase kontinuierlich bis zur gewünschten Stromstärke erhöht, bleibt dann stabil und reduziert sich zum Ende der Stimulation in einer *fade-out*-Phase, die der Dauer der *fade-in*-Periode entspricht (s. Abbildung 14).

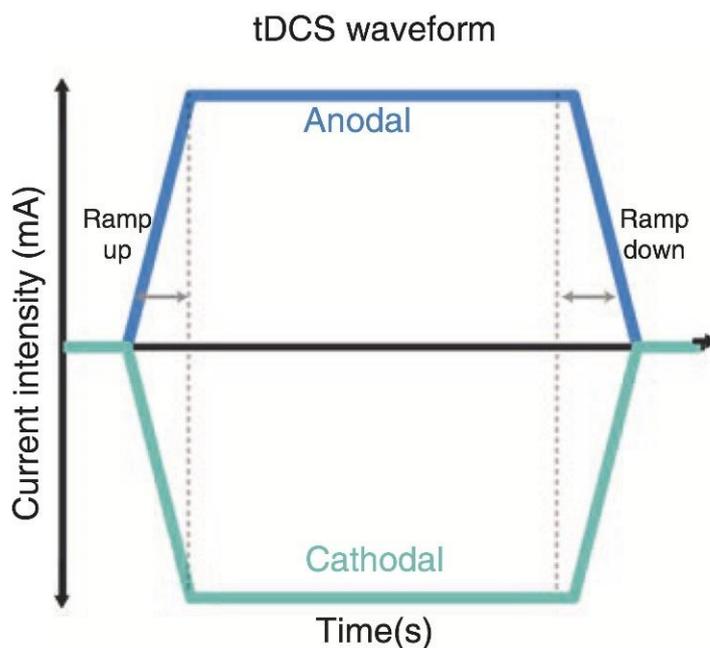


Abbildung 14: Kurvenverlauf der anodalen und kathodalen tDCS inklusive der Darstellung der *fade-in* Phase (*ramp up*) sowie der *fade-out* Phase (*ramp down*) bis zur gewünschten Stromstärke zu erreichen (Gebodh et al., 2019, S. 7).

Neben der direkten Gleichstromstimulation besteht zudem die Möglichkeit einer sham bzw. Placebo-Stimulation. Hier wird wie bei der anodalen Stimulation die *fade-in* Phase eingesetzt, der Stromfluss jedoch nachfolgend eingestellt. So entsteht bei den Probanden ein ähnlicher Eindruck am stimulierten Hautareal, ohne dass das darunter liegende Kortexgewebe tatsächlich von der Spannung beeinflusst wird (Balduin-Philipps et al., 2021). Als hirnhysiologisches Korrelat wird eine durch die tDCS hervorgerufene, langfristige neuronale Veränderung der NMDA-Rezeptoren angenommen, die für die Neuroplastizität und die neuronale bzw. synaptische Vernetzung und Restrukturierung relevant sind (Nitsche et al., 2003). Hier sind vor allem die Neuronen aus den Kortexschichten II und IV sowie die Pyramidenneuronen in Schicht V relevant, da ihre somatodendritische Achsen parallel zum erzeugten elektrischen Feld liegen. Zudem scheinen auch tangentielle Stromflüsse unter den Elektroden Änderungen der Polarität in Neuronen der gefalteten Kortexoberfläche (s. Abbildung 15) hervorzurufen (Knotkova et al., 2019; Liu et al., 2018; Rahman et al., 2013).

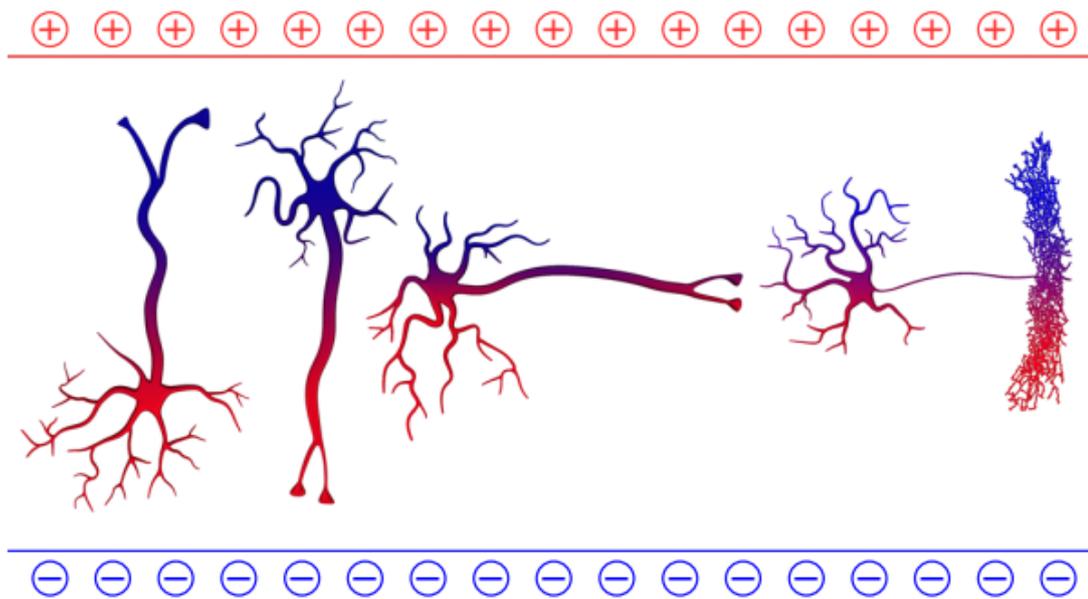


Abbildung 15: Der Einfluss der räumlichen Ausrichtung verschiedener Neuronen relativ zum tDCS-induzierten elektrischen Feld. Die hierdurch entstehende Absenkung des Membranruhepotentials fazilitiert die synaptische Reizweiterleitung (Liu et al., 2018, S. 3).

Neben diesem Einfluss auf die synaptische Plastizität kommt es unter anodaler tDCS-Stimulation zu einer signifikant erhöhten Rate an morphologischer Reorganisation axonaler Endplatten sowie dendritischer Spikes. Damit diese hirnräumlichen und -physiologischen Prozesse aber effektiv ablaufen können, ist während der Gleichstromstimulation das parallele Durchführen einer kognitiven bzw. motorischen Aufgabe notwendig, damit eine Reizweiterleitung zwischen den stimulierten Neuronen bzw. funktionellen Neuronenverbänden fazilitiert werden kann (Bikson et al., 2019).

Aufgrund dieses Einflusses anodaler tDCS-Stimulation auf die Reizweiterleitung auf Zellebene sowie bei der Neuroplastizität ganzer Neuronenverbände eignet sie sich aus therapeutischer Sicht daher im klinischen Setting zur Unterstützung im Rahmen der Neurorehabilitation (Cappon et al., 2016; Ferrucci et al., 2008; Ko, 2020; Nardone et al., 2012; Sebastian et al., 2023). Bei gesunden Probanden kann durch die oben dargelegte Funktionsweise eine verbesserte Leistung in z.B. kognitiven oder motorischen Aufgaben erreicht werden, wobei es bei häufigen und regelmäßig durchgeführten kognitiven oder motorischen Anforderungen zu einem *ceiling effect* kommen kann, bei dem die anodale tDCS-Stimulation im Vergleich zur sham Stimulation keinen signifikanten Vorteil bietet oder es sogar zu einer Verschlechterung der jeweiligen Leistung kommt (Furuya et al.,

2014). Dieser Effekt konnte auch bei jüngeren Probanden im Vergleich zu älteren, gesunden Probanden während der Durchführung einer motorischen Aufgabe bei gleichzeitiger, anodaler tDCS-Stimulation beobachtet werden. Hier konnte durch anodale tDCS-Stimulation bei den jüngeren Probanden keine signifikant erhöhte Leistung im Vergleich zur sham-Stimulation erreicht werden, die bei den älteren Probanden auftrat (Zimmerman et al., 2013).

4.2 tDCS bei gesunden Älteren

Bei der Frage, inwiefern eine anodale tDCS bei älteren Probanden ohne pathologische, kognitive Defizite einen positiven Einfluss haben könnte, untersuchten Meinzer et al. (2013) den Effekt anodaler tDCS über dem linken Gyrus frontalis inferior und parallel eingesetzter *resting state* fMRT (RS-fMRT) während einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Sie konnten messen, dass bei der älteren Gruppe in der sham-tDCS eine gesteigerte bilaterale, frontale Aktivierung beim Durchführen der Übung auftrat, welche wie im HAROLD-Modell (Cabeza, 2002) beschrieben mit einer schlechteren Leistung in diesen Aufgaben verbunden war. Bei anodaler tDCS zeigten die älteren Probanden hingegen eine signifikant verbesserte Wortflüssigkeitsleistung (s. Abbildung 16), welche bis auf das Niveau der jüngeren Kontrollgruppe anstieg. Zudem beobachteten sie im RS-fMRT, dass diese Verbesserung mit einer signifikant reduzierten Hyperaktivität in den bilateralen präfrontalen Kortizes, dem anterioren Cingulum und Precuneus einherging und dass dieses veränderte Aktivierungs- und Konnektivitätsmuster mit dem der jüngeren Probanden vergleichbar war (s. Abbildung 17). Daraus folgerten sie, dass schon eine einzelne Einheit anodaler tDCS zumindest temporär den inhibierenden Prozessen des Alterns auf kognitive Prozesse entgegenwirken kann und somit auch für die nicht-invasive Stimulation im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse auf Hirn-ebene Anwendung finden könnte (Meinzer et al., 2013).

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss uni- und bilateraler, anodaler tDCS über dem primär-motorischen Kortex (M1) bei 18 gesunden, älteren Probanden im Rahmen einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe sowie einer motorischen Artikulationsübung untersucht. Im Rahmen beider Stimulationsarten konnte eine signifikant verbesserte Wortfindungsleistung im Vergleich zur sham-tDCS nachgewiesen werden (Meinzer et al., 2014). Ergänzend zeigten Cattaneo et al. (2011) bei zehn gesunden Probanden ($\bar{X} = 23.6$ Jahre, $SD = 3.2$) im Rahmen anodaler tDCS über dem linken Broca-Areal (BA 44 &

45) beim Durchführen einer phonologischen und einer semantischen WF-Aufgabe, dass die Probanden bei der anodalen im Vergleich zur sham-tDCS signifikant mehr Wörter aufzählten und somit bei beiden Aufgabentypen eine signifikant verbesserte Wortflüssigkeitsleistung erzielt wurde als in der sham-tDCS (s. Abbildung 18). Unabhängig von der Stimulationsbedingung produzierten die Probanden bei der semantischen signifikant mehr Wörter als bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe (Cattaneo et al., 2011).

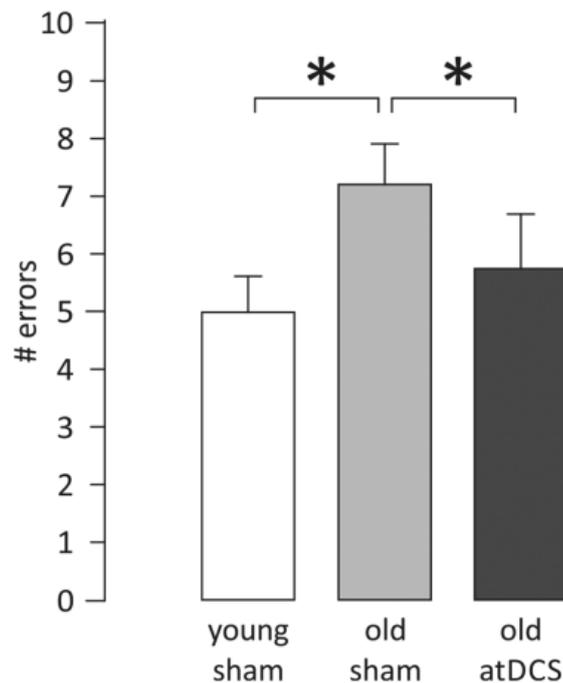


Abbildung 16: Fehlerhäufigkeit während der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe für die junge Kontrollgruppe während der sham-tDCS, für die älteren Probanden während der sham- und der anodalen tDCS (Meinzer et al., 2013, S. 12473).

Im Rahmen einer Replikationsstudie konnten diese Ergebnisse mit leicht abweichenden Untersuchungs- und Stimulationsparametern nicht bestätigt werden. Hier fanden die Autoren keinen signifikanten Einfluss anodaler im Vergleich zur sham-tDCS bei der Durchführung einer phonologischen und einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe (s. Abbildung 19; Vannorsdall et al., 2016). Cattaneo et al. (2016) begründeten die widersprüchlichen Ergebnisse mit den Abweichungen der Studiendesigns und betonten in diesem Zusammenhang die Wichtigkeit bzw. den Einfluss auch kleinerer, aber methodologisch relevanter Abweichungen verschiedener Untersuchungen mit klinischer Relevanz (Cattaneo et al., 2016).

Des Weiteren konnte in einer Studie zur Untersuchung des Einflusses anodaler tDCS über dem linken dorsolateralen, präfrontalen Kortex (DLPFC) während einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe bei gesunden Älteren beim Vergleich mit einer jungen Kontrollgruppe eine signifikant gesteigerte Genauigkeit der Antworten gemessen werden. Diese korrelierte bei den Älteren außerdem mit einer größeren, frontalen P300-Amplitude (Cespón et al., 2017).

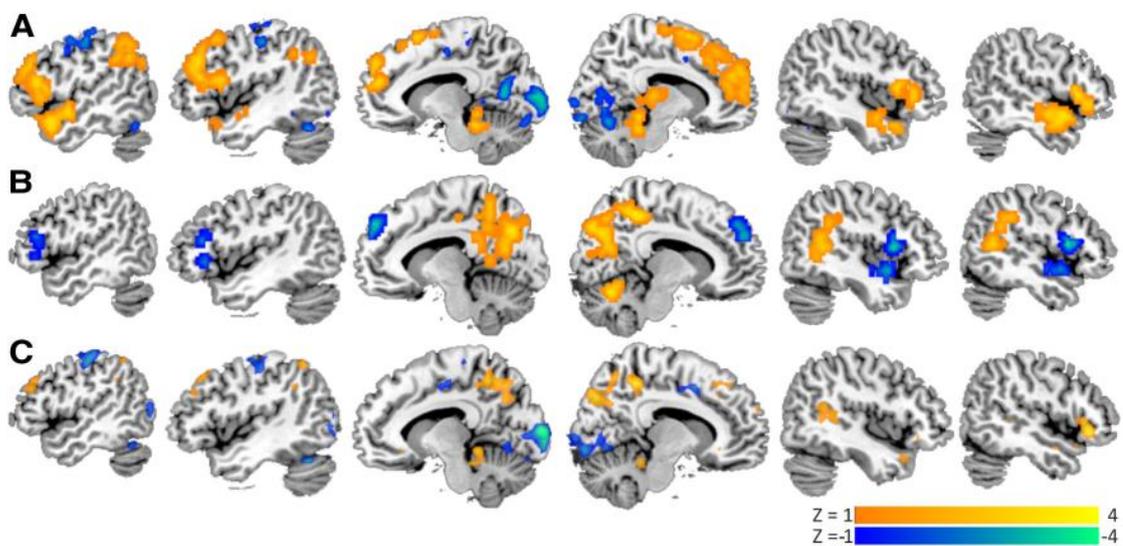


Abbildung 17: Analyse der *resting-state* fMRT. Dargestellt sind (A) Kortexareale mit gesteigerter (orange) oder reduzierter (blau) Konnektivität bei den älteren ($n = 19$) verglichen mit den jüngeren ($n = 20$) Probanden während der sham-tDCS, (B) Kortexareale mit gesteigerter (orange) oder reduzierter (blau) Konnektivität während anodaler tDCS verglichen mit der sham-tDCS bei der älteren Gruppe sowie (C) Kortexareale mit gesteigerter (orange) oder reduzierter (blau) Konnektivität während anodaler tDCS bei den älteren Probanden verglichen mit den jüngeren Probanden (Meinzer et al., 2013, S: 12475).

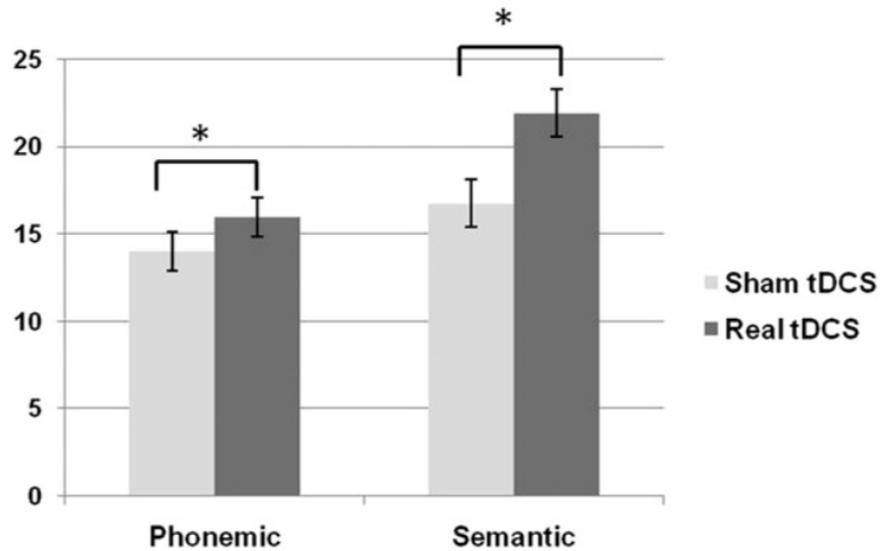


Abbildung 18: Mittlere Anzahl produzierter Wörter während der phonologischen (links) und der semantischen (rechts) Wortflüssigkeitsaufgabe während anodaler tDCS über dem linken Broca-Areal. Die Probanden zeigten unabhängig vom Aufgabentyp bei der anodalen Stimulation eine signifikant bessere Wortflüssigkeitsleistung auf als bei der sham-tDCS (Cattaneo et al., 2011, S. 66).

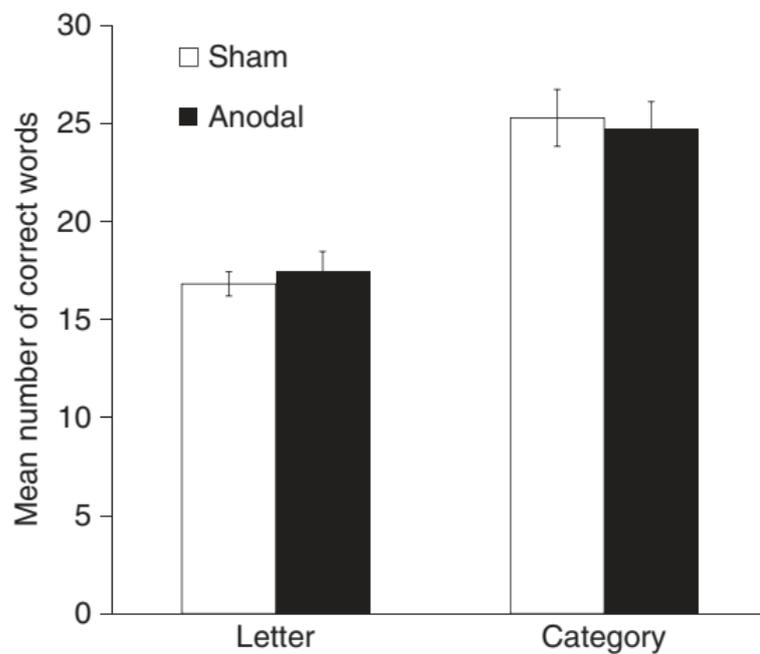


Abbildung 19: Die Auswertung der phonologischen (links) und der semantischen (rechts) Wortflüssigkeitsaufgabe zeigte beim Vergleich von anodaler und sham-tDCS keine signifikanten Unterschiede (Vannorsdall et al., 2016, S. 15).

4.3 tDCS bei MCI und anderen kognitiven Erkrankungen

Schon seit längerem werden die Effekte nicht-invasiver Hirnstimulation durch TMS oder tDCS auch im Hinblick auf ihren Nutzen in der Therapie neurologisch bedingter bzw. kognitiver Erkrankungen untersucht. Besonders der zielgerichtete Einsatz, je nach zugrundeliegender Pathophysiologie, macht den Einsatz von rTMS sowie anodaler tDCS theoretisch zu einem geeigneten Mittel zur apparativen Unterstützung der kognitiven und neurologischen Rehabilitation (Balduin-Philipps et al., 2021; Fregni & Pascual-Leone, 2007). Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es eine Vielzahl methodologischer Ansätze, verschiedene neurologische Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson, Neglect oder Aphasie) sowie stark heterogene Zusammensetzungen und Größen der untersuchten Stichproben, bei denen der Einsatz der tDCS untersucht wird, was eine direkte Vergleichbarkeit oft erschwert. Auch wenn der Einfluss der tDCS auf kognitive Funktionen unbestritten ist, scheinen jedoch Abstufungen im Wirkungsgrad bei verschiedenen Erkrankungen zu existieren und der Nutzen anodaler tDCS wird von manchen Autoren als nicht gesichert beschrieben (Capon et al., 2016; Flöel, 2014; Lefaucheur et al., 2017; Perceval et al., 2016). Vor allem im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen existieren widersprüchliche bzw. nicht eindeutige Evidenzen oder andere, nicht-invasive Stimulationsmethoden (wie z.B. rTMS) weisen tendenziell einen größeren Nutzen auf (Buss et al., 2019; Chang et al., 2018; Holczer et al., 2020).

Im therapeutischen Setting konnte die Effektivität anodaler tDCS beispielsweise in der Aphasietherapie in Kombination mit spezifischem Wortfindungstraining bestätigt werden, bei dem 26 Patienten mit chronischer Aphasie über einen Zeitraum von zwei Wochen täglich zwei Therapieeinheiten zur Verbesserung der Wortfindung bei gleichzeitiger anodaler tDCS (doppelblind und sham-kontrolliert) über dem linken primär-motorischen Kortex absolvierten. Zwar zeigten sich bei beiden Gruppen (tDCS/sham) nach dieser Periode signifikante Fortschritte für die Benennleistung der geübten Items, bei der Gruppe mit anodaler tDCS waren diese aber bei einer *follow-up*-Untersuchung sechs Monate später signifikant besser erhalten als bei der Gruppe mit sham-Stimulation. Auch die Transferleistung für das Benennen nicht-geübter Items beim Benennen war zu diesem Zeitpunkt in Kombination mit anodaler tDCS signifikant besser ausgeprägt (Meinzer et al., 2016).

Aber auch im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen kann anodale Stimulation bestimmte kognitive Prozesse zu einem gewissen Grad modulieren. In einer sham-kontrollierten tDCS-Studie an 18 MCI-Patienten und 18 gesunden Kontrollprobanden

traten im Rahmen einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe signifikant mehr fehlerhafte Antworten bei der sham-tDCS als bei anodaler Stimulation auf (s. Abbildung 20).

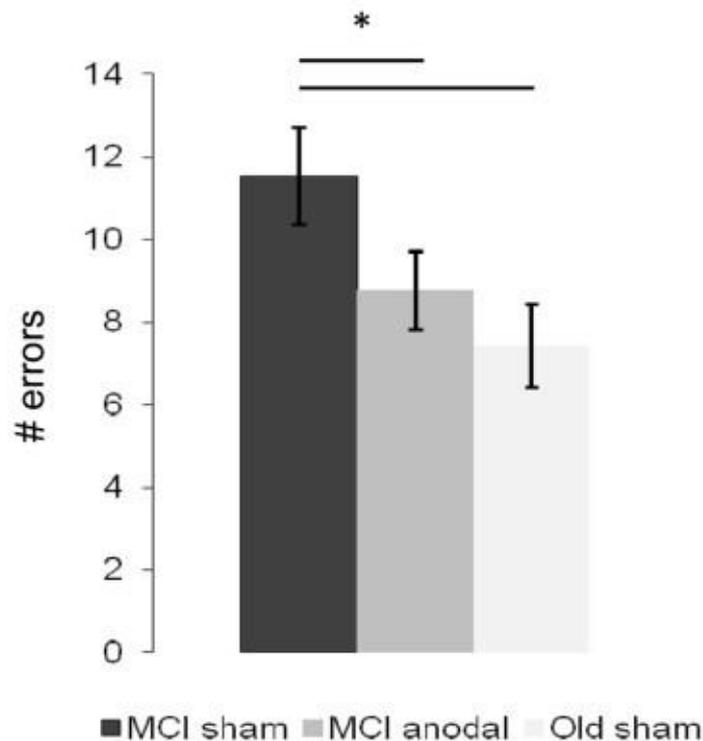


Abbildung 20: Leistung bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe (gemessen mittels Anzahl der fehlerhaften Äußerungen). Bei anodaler Stimulation über dem linken Gyrus frontalis inferior zeigte sich bei den MCI-Patienten eine Verbesserung bis auf das Leistungsniveau der gesunden Kontrollgruppe (Meinzer et al., 2015, S. 1036).

Gleichzeitig zeigte sich bei letzterer eine signifikante Verbesserung der sprachlichen Leistung bis auf das Niveau der gesunden Kontrollprobanden. Zudem fanden die Autoren im fMRT eine reduzierte, bifrontale Hyperaktivität, wie sie im HAROLD-Modell als Kompensationsmechanismus bei kognitiv beeinträchtigten Prozessen beschrieben ist (Meinzer et al., 2015). Da sich ein MCI auch im Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankungen herausbilden kann, untersuchten Manenti et al. (2016) den Einfluss anodaler tDCS bei 20 Patienten mit Morbus Parkinson in Kombination mit physiotherapeutischen Anteilen. Die Probanden mit anodaler tDCS wiesen im Vergleich zur Gruppe mit sham-tDCS nach der zweiwöchigen Therapiephase sowohl in einem Screening kognitiver Funktionen, bei Wortflüssigkeitsaufgaben als auch bei der Überprüfung motorischer Fähigkeiten signifikant bessere Ergebnisse auf. Dieser Effekt ließ sich zudem in einer *follow-up*-Messung nach drei Monaten replizieren (Manenti et al., 2016).

Auch Hansen (2012) beschreibt einen positiven Nutzen anodaler tDCS als therapeutische Unterstützung bei der kognitiven Therapie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, da der zugrundeliegende Wirkmechanismus direkten Einfluss auf die krankheitsbedingten Pathophysiologien habe. So beeinflusst die anodale tDCS bei Patienten mit Alzheimer-Demenz 1) die neuronale Aktivität per se, 2) die lokale, zerebrale Blutflussgeschwindigkeit, 3) synaptische und nicht-synapsenbezogene, längerfristige Funktionsänderungen, 4) die Konzentration bzw. Ausschüttung relevanter Neurotransmitter, 5) oszillatorische Hirnaktivität und 6) die funktionelle Konnektivität der stimulierten Kortexareale (Hansen, 2012). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Marceglia et al. (2016), die die EEG-Muster bei Patienten mit AD vor und nach anodaler tDCS während einer Worterkennungsaufgabe miteinander verglichen. Durch links-frontale, anodale Stimulation verzeichneten sie eine signifikante Umkehr der abgeleiteten pathologischen und temporoparietalen Signale. Diese korrelierten des Weiteren mit einer signifikant verbesserten Leistung in der Worterkennungsaufgabe (Marceglia et al., 2016). Ergänzend dazu wiesen Balduin-Philipps et al. in einer Untersuchung mit MCI-Patienten (2021) nach, dass bei Probanden, unabhängig von ihrer Gedächtnisleistung, nach anodaler tDCS (im Vergleich zur sham-Stimulation) eine verbesserte Worterkennungsleistung messbar ist (Balduin-Philipps et al., 2021). Anodale tDCS über dem linken IFG führt bei MCI-Patienten zudem zu signifikanten Verbesserungen der Wortfindungsleistung und zu einer signifikanten Reduktion einer pathologisch gesteigerten, neuronalen Aktivität in bilateralen, präfrontalen Kortexarealen sowie im rechten Gyrus temporalis medius (MTG) und in Anteilen der Basalganglien und des Thalamus der linken Hemisphäre (s. Abbildung 21, Birba et al., 2017).

Somit scheint anodale tDCS auch im Bereich degenerativer Erkrankungen direkte Auswirkungen auf dysfunktionale, neuronale Netzwerke zu haben. Da diese Effekte bisher aber eher kurzfristig gemessen wurden (Nardone et al., 2012), war unklar, ob häufigere Stimulation im Rahmen longitudinaler Untersuchungen in Patientenpopulationen einen stärkeren Effekt mit sich bringt. Daher untersuchten Im et al. (2019) die Verwendung täglicher, anodaler tDCS über einen Zeitraum von sechs Monaten im Heimgebrauch hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit und des zerebralen Glukosestoffwechsels bei insgesamt 18 Alzheimer-Patienten.

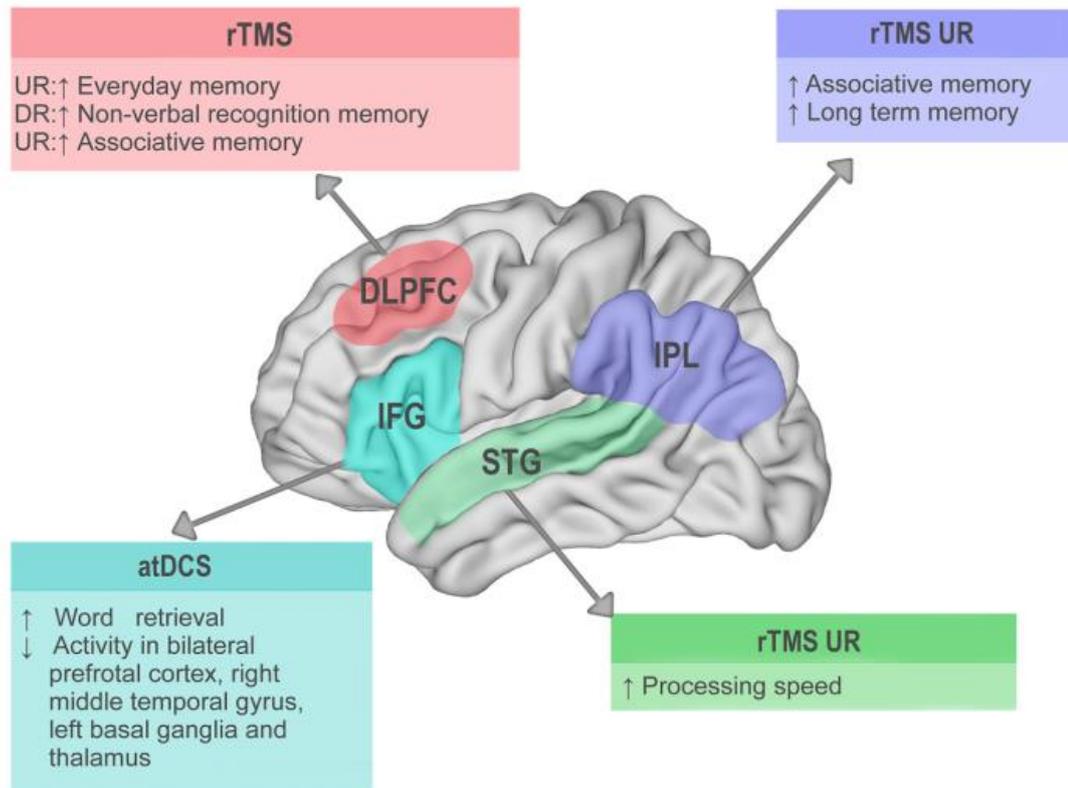


Abbildung 21: Visuelle Markierung relevanter Kortexareale im Rahmen nicht-invasiver Hirnstimulation (tDCS und rTMS) bei Patienten mit MCI (Birba et al., 2017, S. 8).

Bei der anodalen erzielten die Probanden im Vergleich zur sham-tDCS nach Ablauf der sechs Monate signifikant bessere Scores in der MMSE und im Boston-Naming-Test (Kaplan et al., 2001). Außerdem blieb der gemessene Glukosestoffwechsel im linken mittleren und inferioren Gyrus temporalis bei anodaler Stimulation stabil, bei sham-tDCS verzeichneten die Autoren hingegen einen signifikant reduzierten Stoffwechsel. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen Im et al. (2020) den häuslichen Einsatz repetitiver, therapiebegleitender tDCS als sinnvolle Ergänzung zur Verbesserung bzw. Stabilisierung kognitiver Funktionen (Im et al., 2020). Zu einem vergleichbaren Fazit kamen auch Khedr et al. (2019), die bei 46 Alzheimer-Patienten mehrere kognitive Screenings (s. unten) sowie die Cornell-Depressions-Skala für Demenzen (Alexopoulos et al., 1988) vor und nach einer zehntägigen tDCS-Phase miteinander verglichen. Es kam nach Abschluss der Stimulationsphase bei anodaler Stimulation im Vergleich zur sham-tDCS zu einer signifikant verbesserten Leistung bei den eingesetzten, kognitiven Screeningverfahren (s. Abbildung 22) wie bei der MMSE (Cockrell et al., 2002), beim *clock-drawing-test* (Agrell & Dehlin, 1998) sowie dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Nasreddine et al.,

2005). Diese Verbesserung korrelierten serologisch mit einem Anstieg der Konzentration des β -Amyloids A β 1-42 (Khedr et al., 2019).

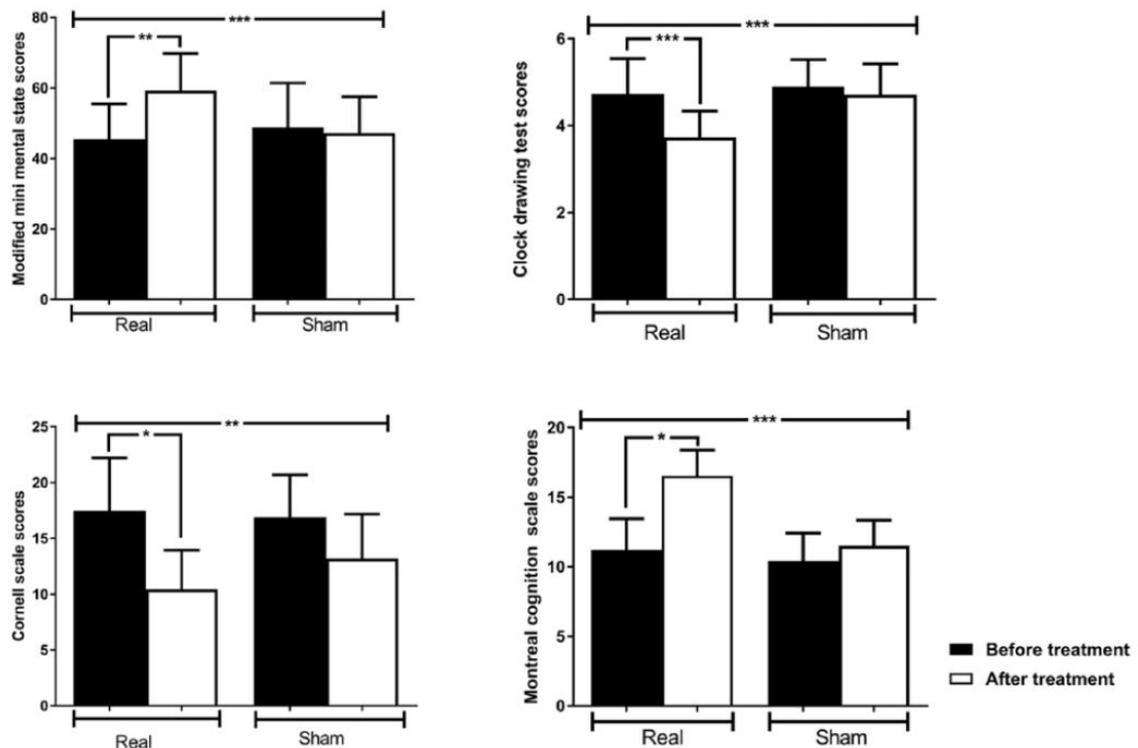


Abbildung 22: Die Effekte anodaler und sham-tDCS auf die modifizierte MMSE (oben links), den *clock-drawing-test* (oben-rechts), die Cornell Depressions-Skala (unten links) sowie den MoCa (unten-rechts). Es zeigt sich bei allen kognitiven Screeningverfahren eine signifikante Verbesserung der Leistung nach anodaler tDCS, der bei sham-Stimulation ausblieb. Bei der Cornell-Depressions-Skala erzielten die Probanden nach atDCS (verglichen mit Probanden nach sham-Stimulation) signifikant verbesserte Skalenwerte (Khedr et al., 2019, S. 389).

Diese Befunde konnten schließlich im Rahmen einer aktuellen Studie an insgesamt 26 Alzheimer-Patienten bestätigt werden, die den Effekt des Einsatzes sham-kontrollierter, anodaler tDCS über dem linken frontotemporalen Kortex auf die Leistung bei zwei neurokognitiven Tests sowie abgeleiteter EEG-Muster ermittelte. Diese wurden zehn Tage und acht Monate nach Abschluss der Stimulationsphase eingesetzt, um den kurz- und langfristigen Effekt der anodalen tDCS einschätzen zu können. Die Autoren zeigten, dass die eingesetzte Stimulation den Fortschritt der Alzheimer-Erkrankung signifikant verlangsamt, dies ließ sich zu einem gewissen Grad auch bei der Auswertung der EEG-Messung abbilden (Gangemi et al., 2021).

In einem aktuellen Review verweisen Chen und Kollegen auf die signifikante Verbesserung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit durch atDCS in Kombination mit kognitiven Übungsformen und Aufgaben im Vergleich zur sham-Stimulation. Die anodale tDCS sollte über dem Lobus temporalis oder dem DLPFC eingesetzt werden, wobei eine Stimulation im Bereich des Lobus temporalis bei MCI-Patienten mit einer signifikanten Steigerung der kognitiven Funktionen einherging. Zu beachten sei an dieser Stelle laut den Autoren, dass bei Patienten mit MCI oder einem anderen Demenzsyndromen in krankheitsbedingt beeinträchtigten Funktionen (wie z.B. Exekutivfunktionen) keine vergleichbaren Verbesserungen erzielt werden können (Chen et al., 2022).

5. Experimenteller Teil

5.1 Fragestellung

Bei der überwiegenden Mehrheit der Menschen sind Sprachfunktionen (wie z.B. der Wortabruf in WF-Aufgaben) in Richtung einer der beiden Hemisphären lateralisiert, hauptsächlich auf die linke (Knecht et al., 2000). Dies lässt sich mit der fMRT, aber auch mit der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD, Gutierrez-Sigut et al., 2015) beobachten. Die fTCD zeigt hohe Korrelationen mit Lateralisationsmustern im fMRT (Deppe et al., 2004; Hattemer et al., 2011; Jansen et al., 2004; Somers et al., 2011) oder dem WADA-Test (Knecht et al., 1997). Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie sich gut für größere Stichproben oder Studiendesigns mit mehreren Sitzungen eignet (Heimann et al., 2022). Die fTCD eignet sich auch besonders zur Untersuchung von Lateralisationsmustern bei Erwachsenen (Woodhead et al., 2019) in Bezug auf Sprachfunktionen und andere kognitive Funktionen, z.B. Rechnen (Woodhead et al., 2019) oder räumliche Fähigkeiten (Rosch et al., 2012). Die Anwendung in klinischen Populationen, z.B. Patienten mit Epilepsie (Conradi et al., 2019) oder Parkinson-Krankheit (Gutteridge et al., 2020) ist ebenfalls gut untersucht. Da der mobile Einsatz von fTCD eine freie Kopfbewegung und ein freies Sprechen ermöglicht, ist er bei unkooperativen Patienten, einschließlich Patienten mit Demenz, von noch größerem Nutzen (Deppe et al., 2004).

Wie in Abschnitt 4.2 sowie 4.3 beschrieben, sind Studiendesigns mit sowohl WF-Aufgaben als auch wiederholten *follow-up*-Messungen mittels fTCD selten. Knecht et al. (1998) fanden bei gesunden Probanden eine hohe Test-Retest-Reliabilität für Messungen

zwischen einer Stunde und bis zu 14 Monate nach der Erstuntersuchung ($r = .95$; $p = 0.0001$) sowohl für die Richtung als auch den Grad des LI während einer phonologischen WF-Aufgabe. Ebenso ermittelten Stroobant et al. (2001) eine signifikante Test-Retest-Reliabilität ($r = .61$ bis $.83$) für Lateralisationsmuster diverser sprachlicher Aufgabentypen. Somit ermöglicht die fTCD laut den Autoren eine zuverlässige Detektion von Verschiebungen der aufgabenbezogenen hemisphärischen Perfusion von mehr als 1% der mittleren CBFV, was sie zu einer validen Quelle für Longitudinalstudiendesigns macht. Beide Studien sahen für die Teilnehmer jedoch nur eine *follow-up*-Messung in unterschiedlichen Abständen zur ersten Untersuchung vor, was zu einer mangelnden Vergleichbarkeit führte und die Fragestellung offen ließ, inwiefern Änderungen der WF-Leistung den Grad des LI in einem kontinuierlicheren Studiendesign beeinflussen könnten. In ähnlicher Weise fanden Woodhead et al. (2019) ebenfalls eine hohe Stabilität der mittleren LI-Werte über verschiedene Sprachaufgaben hinweg, verglichen aber wiederum nur zwei Messpunkte. Darüber hinaus fehlten Informationen darüber, ob Veränderungen in der Leistung bei diesen Aufgaben den Grad der Sprachlateralisation beeinflussten. In einem Ansatz zur Untersuchung dieses Effekts fanden andere Autoren bei gesunden Erwachsenen keine Korrelation zwischen der Leistung bei stillen WF-Aufgaben, bei denen nach einer stillen Wortfindungsphase möglichst viele passende Wörter aufgezählt werden, und dem durch den LI gemessenen Lateralisationsgrad (Illingworth & Bishop, 2009; Lust et al., 2011; Payne, 2018), jedoch eine positive Korrelation zwischen der Anzahl produzierter Wörter während einer phonologischer WF-Aufgabe mit parallel zur Itempräsentation beginnenden Wortfindungsphase (Gutierrez-Sigut et al., 2015). Sie verwendeten jedoch keine Folgemessungen, um die Stabilität ihrer Ergebnisse zu bewerten. Andere Autoren versuchten, die Korrelation zwischen der Aufgabenschwierigkeit und dem Grad der Sprachlateralisation für mehrere verschiedene Sprachaufgaben zu untersuchen, fanden jedoch widersprüchliche Ergebnisse, die von der Korrelation der LI-Werte über mehrere Sprachfunktionen (Bishop et al., 2010; Bruckert, 2016; Payne et al., 2019) bis hin zu signifikanten Unterschieden zwischen verschiedenen Sprachaufgaben reichten (Bradshaw et al., 2020; Woodhead et al., 2019). Schließlich führten Lohmann et al. (2004) eine Studie mit zehn Sitzungen paralleler fMRT und fTCD durch und fanden keinen Trend im Lateralisationsmuster mit einem konsistenten LI während fTCD, aber einen abnehmenden Grad der Sprachlateralisation über die Sitzungen während fMRT.

Aufgrund der hier dargelegten Diskrepanzen in der Studienlage wurden hinsichtlich der fTCD-Reliabilitätsprüfung folgende Fragestellungen erarbeitet:

- 1) Wie hoch ist die Reproduzierbarkeit der Richtung und des Grads des LI bei fTCD-Messungen über sieben aufeinanderfolgende Untersuchungen in einer einzelnen Person?
- 2) Wie wirken sich Änderungen der WF -Leistung auf die Richtung und den Grad der Sprachlateralisation aus?

Das Ziel der Hauptuntersuchung war es, die phonologische und die semantische WF bei gesunden älteren Personen und Personen mit MCI zu untersuchen. Dazu gehörte die Messung der Sprachlateralisation mit fTCD vor und nach drei Tagen WF-Training mit gleichzeitiger atDCS/sham-Stimulation. Da die meisten relevanten Studien nur auf homogenen Gruppen basieren (z.B. nur Patienten mit bestimmten Diagnosen oder Gruppen gesunder älterer Menschen), haben wir einen mehrdimensionalen Ansatz verwendet bei dem wir drei Gruppen, darunter zwei gesunde ältere Gruppen (YG und OG) aus zwei verschiedenen Altersklassen und eine Gruppe von Teilnehmern, bei denen Gedächtnisdefizite (MCI) diagnostiziert wurden, miteinander verglichen. Während der dreitägigen Trainingsphase erhielten die Teilnehmer entweder anodale tDCS oder eine sham-Stimulation über dem linken IFG. Unseres besten Wissens nach existieren keine früheren Studien, die einen möglichen Einfluss anodaler tDCS auf die WF-Leistung und damit verbundene CBFV-Änderungen über mehrere Tage adressiert haben. Daher haben wir uns in der Hauptuntersuchung zum Ziel gesetzt, die folgenden Fragestellungen zu untersuchen:

- 1) Führt eine anodale tDCS über dem linken IFG zu einer signifikanten Steigerung der phonologischen und/oder semantischen WF-Leistung? Profitieren die drei Gruppen gleichermaßen?
- 2) Gibt es einen Unterschied in der Sprachlateralisation während phonologischer und semantischer WF-Aufgaben, gemessen durch einen Lateralisationsindex (LI) unter Verwendung von fTCD? Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen?
- 3) Unterscheidet sich der LI je nachdem, ob die Teilnehmer anodale tDCS- oder sham-Stimulation erhielten?
- 4) Sind Steigerungen der WF-Leistung mit Steigerungen der CBF-Lateralisation verbunden?

5.2 Arbeitshypothesen

Aus den Fragestellungen können für die fTCD-Reliabilitätsprüfung sowie die Hauptuntersuchung an Patienten mit MCI und gesunden Kontrollprobanden folgende Arbeitshypothesen formuliert werden:

Hypothesen Reliabilitätsprüfung

H1a: In jeder der sieben Sitzungen innerhalb eines kurzen Zeitraums sollte eine konsistente Richtung der Lateralisierung des gemessenen LIs gefunden werden.

H1b: Die WF -Leistung korreliert positiv mit dem Grad des LI und somit der Ausprägung der Sprachlateralisation.

Hypothesen Hauptuntersuchung

H2a: Die Anwendung anodaler tDCS über dem linken IFG führt zu einer signifikanten Steigerung der phonologischen und semantischen WF-Leistung. Die drei Gruppen profitieren dabei gleichermaßen.

H2b: Es gibt einen Unterschied in der Ausprägung der Sprachlateralisation während phonologischer und semantischer WF-Aufgaben, der durch einen Lateralisationsindex (LI) im Rahmen einer fTCD-Messung dargestellt wird. Es könnten Unterschiede zwischen den Gruppen existieren.

H2c: Der LI unterscheidet sich je nachdem, ob die Teilnehmer in der atDCS- oder sham-Stimulation waren und ist nach atDCS höher, was einer stärker ausgeprägten Sprachlateralisation entspricht.

H2d: Es besteht eine Korrelation zwischen Steigerungen der WF-Leistung und den Steigerungen in der Ausprägung der Sprachlateralisation (LI).

5.3 Reliabilitätsprüfung fTCD

5.3.1 Teilnehmer

Als Proband für die Reliabilitätsprüfung der fTCD wurde ein rechtshändiger, männlicher Student der Universität Bielefeld (24 Jahre) akquiriert. Mit dem *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971) wurde ein Händigkeitindex von 80 berechnet. Der Proband hatte einen mit Sehhilfe korrigierten, normalen Visus und nahm in den sieben Tag

vor Beginn des Experiments keine Medikamente ein. Auch zuvor bestand keine chronische Einnahme von Medikamenten. Der Patient erhielt für seine Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung. Der Ethikantrag für diese Pilotstudie wurde vom Ethik-Komitee der Universität Bielefeld unter der Nr. 2021-028 genehmigt. Vor dem Beginn der Untersuchung wurde der Proband mündlich und in Schriftform über die Studieninhalte aufgeklärt und erteilte schriftlich seine Bestätigung zur anonymen Veröffentlichung der erhobenen Daten.

5.3.2 Stimuli

Während der online-fTCD-Messung absolvierte der Proband je fünf Durchgänge einer phonologischen und einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Im Rahmen der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe wurden als Items zur Wortgenerierung die Anfangsbuchstaben A, K, H, B und S ausgewählt. Diese repräsentieren laut Wahrig-Brockhaus Lexikon der deutschen Sprache die fünf am häufigsten auftretenden Anfangsbuchstaben gemessen an der absoluten Anzahl der Einträge von Wörtern, welche mit diesem Buchstaben beginnen (Wahrig-Burfeind et al., 2012). Für die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe wurden die fünf Kategorien *Möbel*, *Getränke*, *Tiere*, *Elektrogeräte* und *Krankheiten* ausgewählt. Diese wurden einer Übungssammlung für Patienten mit Aphasie oder Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen mit semantischem Schwerpunkt entnommen (Memogym: Prolog). Alle verwendeten Kategorien wurden dem Kriterium entsprechend ausgewählt, dass kein mögliches Item mehr als einer der Kategorien zugeordnet werden konnte. Zur Zusammenstellung und Präsentation der Items wurde die auf Matlab basierende toolbox Cogent2000 verwendet, welche auf einem Dell-Notebook PC (Windows XP Professional) installiert war. Zeitgleich mit der Präsentation der Items wurde ein elektrisches Trigger-Signal von diesem PC mithilfe eines maßgefertigten Datenkabels vom DB-25 parallel port zum Av-in-port des fTCD-Rechners (Multidop T2, DWL, Singen, Deutschland) gesendet, um den Beginn des jeweiligen Durchgangs der Wortflüssigkeitsaufgabe zu markieren. Der fTCD-Rechner zeichnete während dieser Aufgabe die Muster des zerebralen Blutflusses in der linken und rechten MCA auf.

5.3.3 Methode

Im Rahmen der Reliabilitätsprüfung absolvierte der Proband sieben Sitzungen in einer Zeitspanne von zehn Tagen, wobei zwischen zwei Sitzungen maximal ein Tag Pause lag. Jede der Sitzungen dauerte ca. 30 Minuten (davon ca. 15 Minuten Anbringen und Justieren der Ultraschallsonden und 15 Minuten Durchführen der Wortflüssigkeitsaufgaben). Für die simultane fTCD-Messung wurden die 2 MHz-Ultraschall-Sonden des mobilen fTCD-Rechners bilateral so ausgerichtet, dass mit einer Schalltiefe von 52 mm die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit der linken und rechten MCA im Bereich des M1-Segments dargestellt werden konnten. Hinsichtlich der weiteren, technischen Parameter wurden in der DWL Multidop QL Software Routine Version 2.5 (Singen, Deutschland) folgende Einstellungen vorgenommen: *detection sensitivity* = 38%, das *standard Volume* = 12, digitaler Output = 420 und Filter = 150.

Ein schematischer Ablauf der Wortflüssigkeitsaufgaben ist in Abbildung 23 dargestellt. Jeder Durchgang begann mit einer 30-sekündigen Relaxationsphase. Die für die Wortflüssigkeitsaufgaben relevanten Epochen umfassten die Zeitspanne von -5 bis 30 s relativ zur Item-Präsentation und zum Senden des Trigger-Signal bei 0 s (t_0), wohingegen das Intervall zwischen -15 und -5 s relativ zu t_0 zur Berechnung der Baseline-Durchblutungsgeschwindigkeit genutzt wurde. Die Item-Präsentation (t_0) markierte nun den Beginn der Wortfindungsphase, die ebenfalls 30 Sekunden andauerte. Nach einer anschließenden Relaxationsphase von weiteren 30 Sekunden wurde das nächste Item (t_1) eingeblendet.

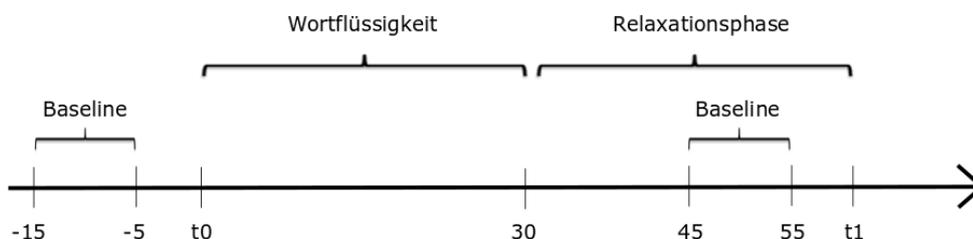


Abbildung 23: Zeitlicher Ablauf der Wortflüssigkeitsaufgaben. Diesem Schema folgend wurden je 5 phonologische und 5 semantische Wortflüssigkeitsaufgaben durchgeführt. Die Reihenfolge der Aufgabentypen sowie der einzelnen Items in den Wortflüssigkeitsaufgaben wurden randomisiert.

Der Proband wurde mit einem Abstand von ca. 50 cm zwischen Augen und Bildschirm vor dem Computermonitor platziert. Es befanden sich keine Gegenstände auf dem Tisch neben oder der einfarbigen Wand hinter dem Monitor (s. Abbildung 24). Die eingeblendeten Buchstaben bzw. Kategorien wurden in hellgrauer Schriftfarbe in serifenfreier Schrift (Helvetica Größe 40) auf schwarzem Hintergrund auf einem 15“ LCD-Monitor präsentiert. Der Blickwinkel zwischen den Augen des Probanden und dem Zentrum des Bildschirms betrug 1.15° . Bevor die Messung begann, wurde vor der phonologischen und der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe jeweils eine Beispielaufgabe durchgeführt, um das Verständnis des Probanden zu sichern. Die dafür verwendeten Items unterschieden sich von denen, die während der fTCD-Messung eingesetzt wurden. Zudem wurde die Reihenfolge aller Items randomisiert und die Art der Wortflüssigkeitsaufgabe (phonologisch und semantisch) in jeder Sitzung variiert. Der Proband absolvierte von jedem Aufgabentyp fünf Durchgänge pro Sitzung, wobei jeder Durchgang eine Minute dauerte.

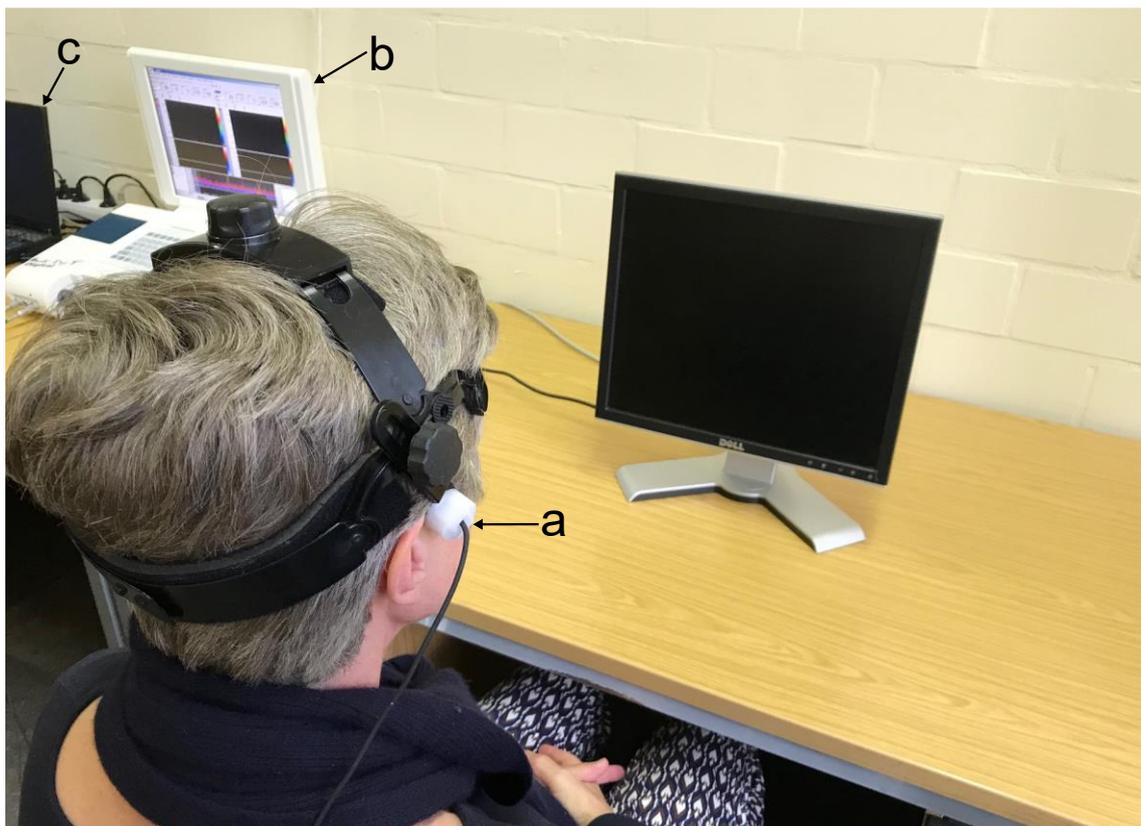


Abbildung 24: Positionierung der Probanden vor dem Untersuchungsbildschirm, sichtbar ist die rechte Ultraschallsonde (a). Der Sonographie-Rechner (b; Multidop T2, DWL, Singen, Deutschland) mit geöffneter DWL Multidop QL Software Routine Version 2.5 (Singen, Deutschland) sendet das Trigger-Signal an den Präsentationsrechner (c), wenn die Wortflüssigkeitsaufgaben starten.

Es wurde eine offene Wortflüssigkeitsaufgabe durchgeführt, bei der im Gegensatz zur stillen Variante, die ursprünglich als Gold-Standard galt (Gutierrez-Sigut et al., 2015), direkt nach Einblendung des Items möglichst viele passende Wörter laut aufgezählt werden sollten, da bei beiden Varianten vergleichbare LIs gemessen werden können. Darüber hinaus wird die Variante mit direkter Aufzählung passender Items zum aktuellen Zeitpunkt im deutschsprachigen Raum regelmäßiger zur Messung der WF-Leistung sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Sprachstörungen unterschiedlicher Ätiologie verwendet. Eine Ableitung der Durchblutungsgeschwindigkeiten der rechten und linken MCA ist im nächsten Abschnitt in Abbildung 25 dargestellt.

5.3.4 Statistische Analyse

Die aufgezeichneten fTCD-Daten wurden mittels *dopStep Master*, einer aus der *dopOSCCI*-Toolbox (Badcock et al., 2012) entwickelte Erweiterung und auf Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) basiert analysiert. Die Programmierung dieser Toolbox basiert auf dem Software-Paket AVERAGE (Deppe et al., 1997) und ermöglicht eine detaillierte, quantitative offline-Analyse aufgezeichneter Sonographiedaten und ist mit verschiedenen fTCD-Geräten kompatibel. Im hier beschriebenen Experiment wurden dabei in der Software *dopStep master* zunächst die Sondenkanäle für die linke und rechte MCA sowie der Kanal zur Registrierung von Trigger-Signalen festgelegt. Letzterer enthält die für die Auswertungsdatei benötigten Marker und ist von hoher Relevanz bei der Bestimmung von zeitbezogener und aufgabengebundener Aktivität. Wie in Kapitel 3.1 dargelegt wurde das Trigger-Signal über den manipulierten parallel port an den Av-in-port des Sonographierechners gesendet. Um eine mögliche Beeinflussung der Sonographiedaten durch herzsschlagbedingte Störsignale weitgehend zu eliminieren, wurde die Pulsaktivität innerhalb eines Herzschlag-Zyklus gemittelt, was im Vergleich zur Darstellung der natürlichen Variation der Blutflussgeschwindigkeit innerhalb eines Herzschlags zu einer stufenartigen Aufsummierung der gemessenen Aktivität führt. Um den Prozess der neurometabolischen Kopplung mit einzuberechnen, reichte das Intervall der *period of interest* (POI) von 5 bis 30 s relativ zu t_0 und um Messartefakte zu vermeiden, wurde das zulässige Spektrum der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit auf max. 150 cm/s begrenzt. Da der Schallwinkel der beiden Sonden in Richtung des M1-Segments der linken und rechten MCA variieren kann, wurden die gemessenen Dopplersignale beider Ultraschallsonden auf einen Wert von 100 gemittelt, wozu die Formel

$$\frac{(100 * data)}{mean(data)}$$

eingesetzt wird. Hier beschreibt `data` die real gemessene, zerebrale Blutflussgeschwindigkeit. Das *activation window*, welches den Zeitabschnitt mit den am stärksten abweichenden zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeiten der linken und rechten MCA enthält, betrug 2 Sekunden. Die Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit wurden schließlich über alle Durchgänge der jeweiligen Wortflüssigkeitsaufgaben gemittelt und da der Proband in jeder der sieben Sitzungen je fünf phonologische und semantische Aufgaben absolvierte, konnten die LIs schließlich für insgesamt 70 gültige Epochen berechnet werden.

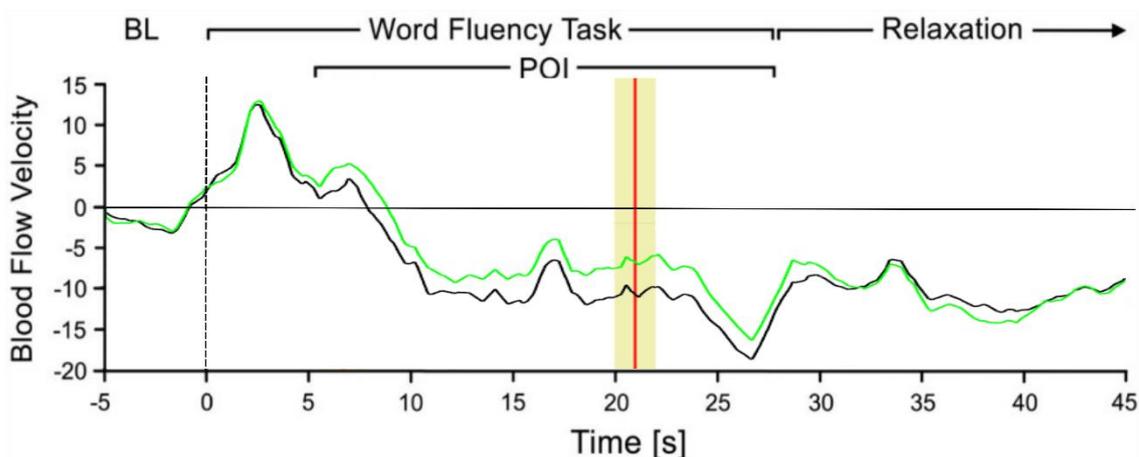


Abbildung 25: Schematische Darstellung der Blutflussgeschwindigkeiten der linken (grün) und rechten (schwarz) Arteria Cerebri Media während einer Wortflüssigkeitsaufgabe. Die Werte der Blutflussgeschwindigkeiten werden zunächst normalisiert und über alle fünf Durchgänge phonologischer und semantischer Wortflüssigkeit gemittelt. Die Item-Präsentation und der Beginn der Wortproduktion starten bei t_0 und dauern bis 30 Sekunden (Item-Ausblendung) an. Um den Prozess der neuro-metabolischen Kopplung mit einzuberechnen, beginnt die *period of interest* (POI) 5 s nach der Item-präsentation. Nach einem weiteren Intervall von 30 s, die als Relaxationsphase eingerechnet wird, wird das nächste Item eingeblendet. Die vertikale, rote Linie gibt den Zeitpunkt des maximalen Unterschieds zwischen den Blutflussgeschwindigkeiten der linken und rechten Arteria Cerebri Media und im gelb markierten *activation window* von 2 Sekunden werden zur Berechnung des LIs die mittleren Durchblutungsgeschwindigkeiten miteinander verglichen.

Zur Auswertung der Veränderungen in den Wortflüssigkeitsaufgaben von der ersten bis zur letzten (siebten) Sitzung wurde in einem ersten Schritt eine univariate *one-way* ANOVA mit *Sitzung* als Faktor und der *mittleren Leistung in den WF-Aufgaben* als

abhängige Variable durchgeführt. In einem zweiten Schritt überprüften wir die Hypothesen, dass während dieser Aufgaben eine konsistente Lateralisation in Richtung einer der beiden Hemisphären zu beobachten ist und dass die Leistung in den Wortflüssigkeitsaufgaben positiv mit der Ausprägung der Sprachlateralisation (gemessen als LI) korreliert. Hierzu führten wir eine lineare Regressionsanalyse mit der Leistung in den WF-Aufgaben als Prädiktor und den LIs als abhängige Variable durch.

5.3.5 Ergebnisse und Diskussion

Die mittlere Anzahl der vom Probanden produzierten Wörter waren in beiden WF-Aufgaben normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov, $d = 0.09$, $p \leq 0.66$). Die zugehörigen Mittelwerte sind für jede Sitzung in Tabelle 1 angegeben. In der ersten Sitzung betrug die mittlere Anzahl pro Durchgang während der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe 11.6, bei der semantischen 12.6 Wörter. Dieser Mittelwert betrug in der siebten bzw. letzten Sitzung während der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe 14.2, in der semantischen 17.2 Wörter.

Tabelle 1: Mittlere Anzahl produzierter Wörter während der phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe in jeder der sieben Sitzungen.

Sitzung	Phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe		Semantische Wortflüssigkeitsaufgabe	
	M	SD	M	SD
1	11.6	0,55	12.6	2,30
2	11.4	1,14	13.8	2,17
3	10.4	0,89	14.4	1,95
4	12.6	1,14	15.6	4,22
5	12.6	2,19	17.0	4,00
6	13.2	1,30	20.0	2,35
7	14.2	1,92	17.2	4,82

Bei der Berechnung mittels one-way ANOVA wurde die Leistung in den phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben über alle sieben Sitzungen miteinander verglichen. Es zeigte sich ein Haupteffekt beim Faktor ‚Sitzung‘ bei der phonologischen (F

(6,28) = 3.99, $p \leq 0.005$) und bei der semantischen Aufgabe ($F(6,28) = 2.85$, $p \leq 0.03$). Die Ergebnisse des Tukey post-hoc-Tests für die phonologischen WF-Aufgabe sind in Tabelle 2, für die semantische in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 2: Resultate des Tukey post-hoc Tests bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe für jede Sitzung inklusive der unkorrigierten und korrigierten p-Werte.

Sitzung	Sitzung	Mittl. Unterschied	t	p	P tukey	
1	-	2	0.200	0.224	0.824	1.000
	-	3	1.200	1.346	0.189	0.824
	-	4	-1.000	-1.122	0.271	0.916
	-	5	-1.000	-1.122	0.271	0.916
	-	6	-1.600	-1.795	0.083	0.562
	-	7	-2.600	-2.917	0.007	0.087
	2	-	3	1.000	1.122	0.271
-		4	-1.200	-1.346	0.189	0.824
-		5	-1.200	-1.346	0.189	0.824
-		6	-1.800	-2.020	0.053	0.425
-		7	-2.800	-3.142	0.004	0.054
3	-	4	-2.200	-2.469	0.020	0.209
	-	5	-2.200	-2.469	0.020	0.209
	-	6	-2.800	-3.142	0.004	0.054
	-	7	-3.800	-4.264	< .001	0.003
4	-	5	0	0	1.000	1.000
	-	6	-0.600	-0.673	0.506	0.993
	-	7	-1.600	-1.795	0.083	0.562
5	-	6	-0.600	-0.673	0.506	0.993
	-	7	-1.600	-1.795	0.083	0.562
6	-	7	-1.000	-1.122	0.271	0.916

Tabelle 3: Resultate des Tukey post-hoc Tests bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe für jede Sitzung inklusive der unkorrigierten und korrigierten p-Werte.

Sitzung	Sitzung	Mittl. Unterschied	t	p	p _{Tukey}	
1	-	2	-1.200	-0.5747	0.570	0.997
	-	3	-1.800	-0.8620	0.396	0.975
	-	4	-3.000	-1.4367	0.162	0.778
	-	5	-4.400	-2.1072	0.044	0.376
	-	6	-7.400	-3.5440	0.001	0.021
	-	7	-4.600	-2.2030	0.036	0.326
2	-	3	-0.600	-0.2873	0.776	1.000
	-	4	-1.800	-0.8620	0.396	0.975
	-	5	-3.200	-1.5325	0.137	0.724
	-	6	-6.200	-2.9693	0.006	0.078
	-	7	-3.400	-1.6283	0.115	0.666
3	-	4	-1.200	-0.5747	0.570	0.997
	-	5	-2.600	-1.2452	0.223	0.870
	-	6	-5.600	-2.6819	0.012	0.140
	-	7	-2.800	-1.3410	0.191	0.827
4	-	5	-1.400	-0.6705	0.508	0.993
	-	6	-4.400	-2.1072	0.044	0.376
	-	7	-1.600	-0.7663	0.450	0.986
5	-	6	-3.000	-1.4367	0.162	0.778
	-	7	-0.200	-0.0958	0.924	1.000
6	-	7	2.800	1.3410	0.191	0.827

Die Leistung in der phonologischen WF-Aufgaben verbesserte sich im Verlauf der Sitzungen kontinuierlich, was auf einen generellen Lerneffekt hindeutet. Besonders die Leistung in der sechsten und siebten Sitzung unterschieden sich deutlich von den ersten drei. Eine Ausnahme stellt hier die erste Sitzung dar, da hier noch kein Lerneffekt messbar ist sowie die vierte und fünfte Sitzung, bei der die gleiche Anzahl an Wörtern produziert wurde. Bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe war vor allem die Leistung in der sechsten und siebten Sitzung im Vergleich zu den ersten vier verbessert. Auch bei dieser Aufgabe konnte ein genereller Lerneffekt beobachtet werden, obwohl in der siebten im Vergleich zur sechsten Sitzung im Durchschnitt weniger Wörter produziert wurden. Da pro Sitzung und nur fünf Datenwerte für jeden Aufgabentyp in die Berechnung eingingen,

erreichten die Vergleichswerte nach den Tukey post-hoc-Tests vermutlich nicht das Signifikanzniveau.

Bezüglich der sprachlichen Lateralisation wurde bei dem Probanden ein stabiles links-lateralisiertes Muster während beider Wortflüssigkeitsaufgaben in allen sieben Sitzungen gemessen, was nach der Berechnung der im fTCD gemessenen Unterschiede der Blutflussgeschwindigkeiten der linken und rechten MCA durch positive LIs angezeigt wird, auch wenn deren Ausprägung variierte. Anzumerken ist auch, dass die LI-Werte der Sitzungen 3 und 5 überdurchschnittlich stark ausgeprägt waren, ohne dass, nach den Berechnungen mit *dopStep Master* (Badcock et al., 2012), diese Lateralisation statistisch signifikant ausgeprägt war.

Nach Austausch mit dem Urheber der *dopStep-Master-Toolbox* (Nickolas Badcock, University of Western Australia) ist dies wahrscheinlich auf die natürliche Variation der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeiten zurückzuführen. Es wurden zudem in der Auswertung der Toolbox keinerlei Messartefakte festgestellt. Abbildung 26 zeigt den Unterschied der gemittelten Durchblutungsgeschwindigkeiten der linken und rechten MCA der ersten und siebten bzw. letzten Sitzung. Während beider Sitzungen waren die gemittelten Blutflussgeschwindigkeiten in der linken MCA höher als in der rechten, dabei stellten sich die Unterschiede in der CBFV ca. 2-3 Sekunden nach der Item-Präsentation dar und hielten bis ca. 5 Sekunden nach dem Ende des jeweiligen WF-Durchgangs an. In der letzten Sitzung begann die verhältnismäßig gesteigerte Blutflussgeschwindigkeit der linken Hemisphäre deutlich früher als in der ersten, welche schon in den ersten Sekunden nach Item-Präsentation ihr Maximum erreicht und damit noch im Zeitintervall der neuro-metabolischen Kopplung liegt. Dies könnte mit dem Vorliegen eines Antizipations-Effekts begründet werden.

Um zu bestimmen, ob Schwankungen in der Leistung bei den Wortflüssigkeitsaufgaben mit der Varianz in der Ausprägung der LIs korrelieren, wurde eine lineare Regressionsanalyse mit ‚Leistung in der Wortflüssigkeitsaufgabe‘ als Prädiktor und ‚Ausprägung des LIs‘ als abhängige Variable durchgeführt. Hier zeigte sich eine Normalverteilung der gemessenen fTCD-Daten (phonologische WF: Kolmogorov-Smirnov, $d = 0.148$, $p \leq 0.42$; semantische WF: Kolmogorov-Smirnov, $d = 0.18$, $p \leq 0.18$). Im Rahmen der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe konnte die Wortfindungsleistung in den fünf Durchgängen in signifikantem Ausmaß die Ausprägung der Sprachlateralisation vorhersagen (vgl. Abbildung 27), obwohl die Varianz in den LI-Werten nur zu 15% mit diesem Modell erklärbar sind ($R^2 = 0.15$; $F(1,33) = 5.78$, $p \leq 0.022$, $b = 0.37$, $\beta = 0.39$). Dies könnte mit

Schwankungen in der Leistung des Probanden während der Wortflüssigkeitsaufgaben im Verlauf der Sitzungen zusammenhängen.

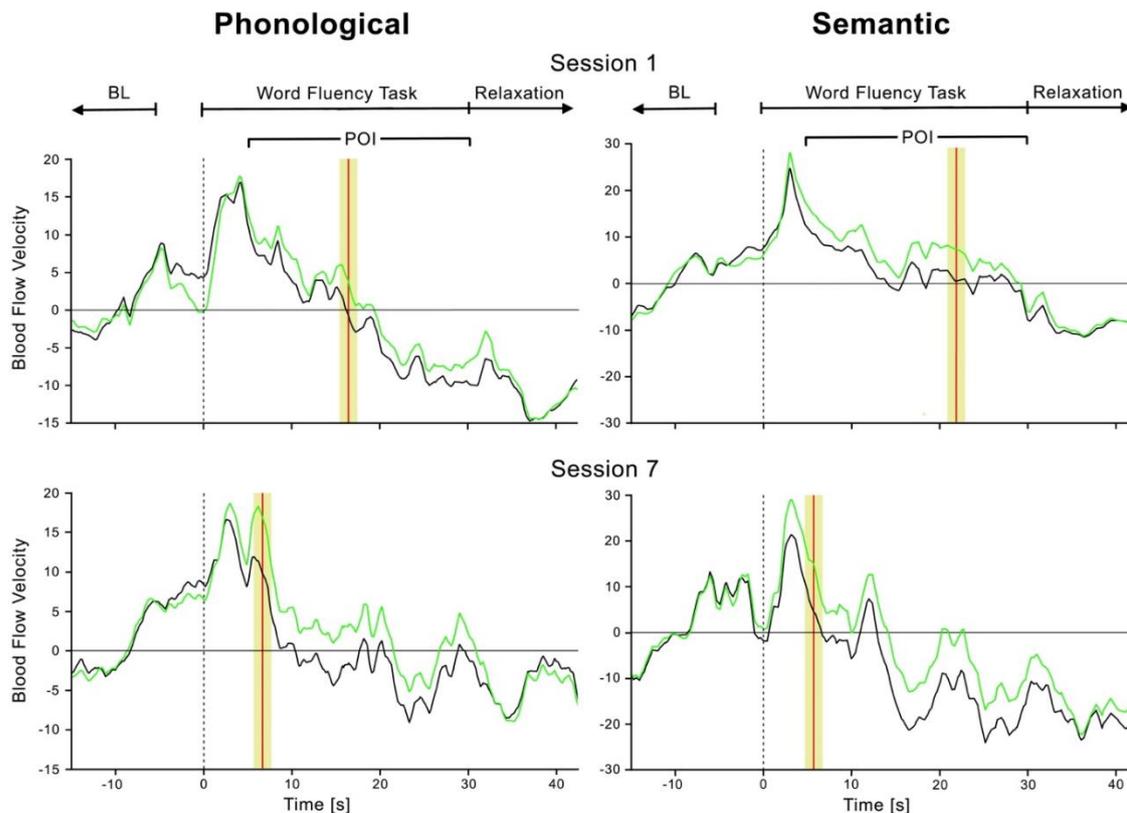


Abbildung 26: Mittlere Blutflussgeschwindigkeiten der linken (grün) und rechten (schwarz) Arteria Cerebri Media während der phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben der ersten und siebten (letzten) Sitzung. Die Durchblutungsgeschwindigkeiten wurden mithilfe der dopStep toolbox (Badcock et al., 2012) über die fünf Durchgänge normalisiert und gemittelt. Die Itempräsentation und direkte Wortfindungsphase beginnen bei t_0 und dauern jeweils 30 Sekunden (x-Achse). Um eine Verrechnung der neurometabolischen Kopplung zu gewährleisten, beginnt die *period of interest* (POI) 5 Sekunden nach der Itempräsentation. Nach einer anschließenden Relaxationsphase von 30 Sekunden wird das nächste Item präsentiert. Die vertikale, rote Linie markiert den maximalen Unterschied der gemessenen zerebralen Blutflussgeschwindigkeit der linken und rechten Arteria Cerebri Media und das gelb markierte Intervall (2 Sekunden) um diesen Zeitpunkt beschreibt das *activation window*, in dem der Lateralitätsindex berechnet wird. Vor jeder Itempräsentation wird ein Intervall (10 Sekunden) von -15 bis -5s relativ zu t_0 als Baseline zur Berechnung der relativen Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten verwendet (Heimann et al., 2022).

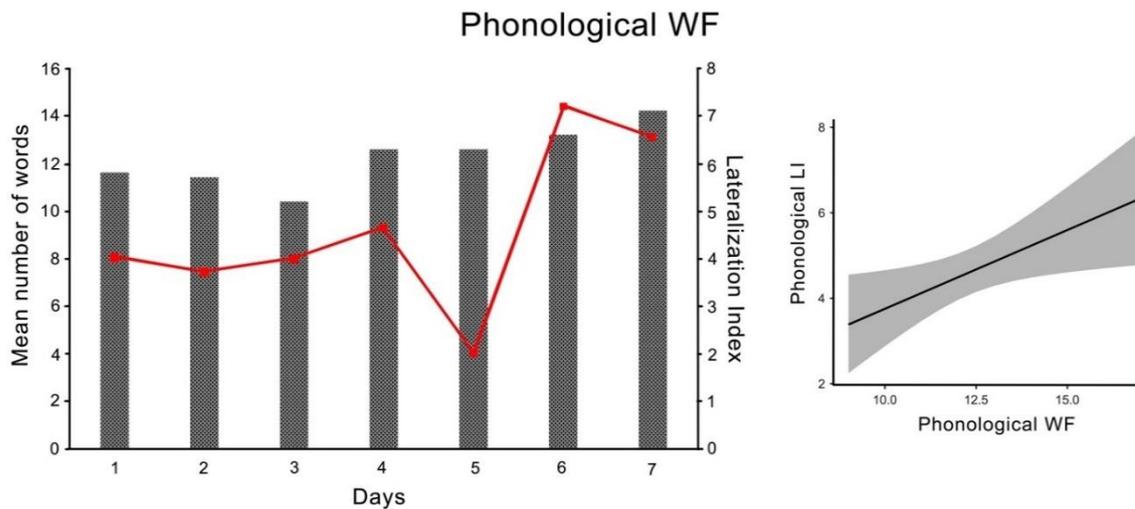


Abbildung 27: Phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe. Links: Mittlere Anzahl produzierter Wörter (Säulen) und berechneter LI (Liniendiagramm) für jede der sieben Sitzungen. Rechts: *Estimated marginal means* der linearen Regressionsanalyse unter Verrechnung der Leistung während der Wortflüssigkeitsaufgabe (x-Achse) und der Ausprägung der Sprachlateralisation, die als LI (y-Achse) angegeben wird, bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe (Heimann et al., 2022).

In der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe (vgl. Abbildung 28) konnte die Wortfindungsleistung die Ausprägung der gemessenen Sprachlateralisation nicht in einem signifikanten Ausmaß vorhersagen ($R^2 = 0.01$; $F(1,33) = 0.47$, $p \leq 0.48$, $b = -0.07$, $\beta = -0.12$).

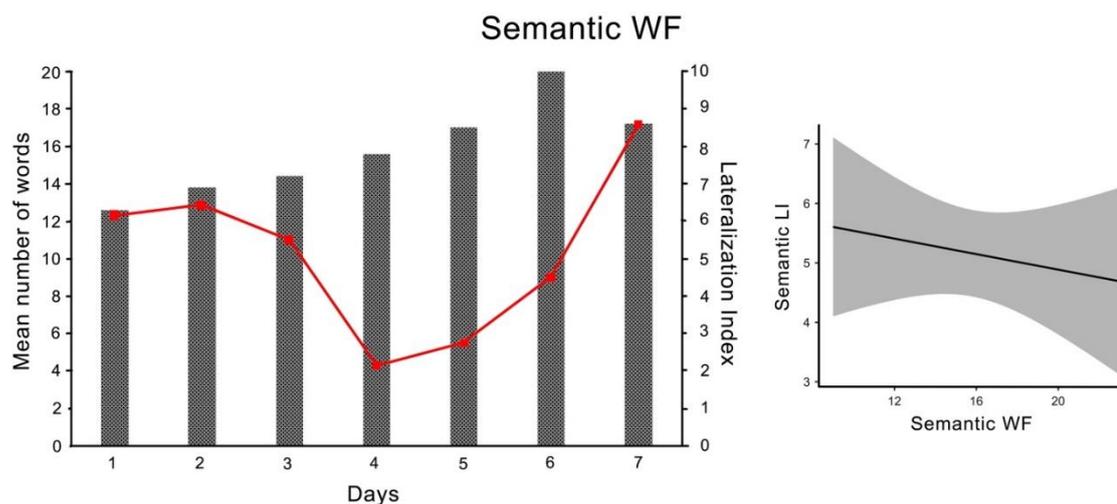


Abbildung 28: Semantische Wortflüssigkeitsaufgabe. Links: Mittlere Anzahl produzierter Wörter (Säulen) und berechneter LI (Liniendiagramm) für jede der sieben Sitzungen. Rechts: *Estimated marginal means* der linearen Regressionsanalyse unter Verrechnung der Leistung während der Wortflüssigkeitsaufgabe (x-Achse) und der Ausprägung der Sprachlateralisation, die als LI (y-Achse) angegeben wird bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe (Heimann et al., 2022).

Die zugrundeliegende Fragestellung dieser Pilotstudie war, ob sich die Richtung und Ausprägung der Lateralisation sprachlicher Funktionen bei multiplen *follow-up*-Messungen innerhalb eines zehntägigen Untersuchungszeitraums mithilfe der fTCD reliabel reproduzieren lassen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Knecht et al. (1998) konnten wir bei dem beschriebenen Probanden sehr gut reproduzierbare Lateralisationsmuster in Richtung der linken Hemisphäre in jeder der sieben Sitzungen in beiden Wortflüssigkeitsaufgaben messen. Auch wenn die Ausprägung der Sprachlateralisation in beiden Aufgaben erheblich variierte, konnte im Rahmen einer linearen Regressionsanalyse berechnet werden, dass die Ausprägung der Sprachlateralisation in Form der LIs signifikant durch die Leistung in der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe vorhergesagt werden kann. Obwohl die Richtung der Lateralisation eine hohe Stabilität aufwies, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass sowohl positive als auch negative Schwankungen in der Leistung in der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe zu korrespondierenden Veränderungen in der Ausprägung der LIs führen kann. Dies würde zu der Annahme führen, dass dieser Grad der Ausprägung der Lateralisation für ein Individuum kein statisches Konstrukt ist, sondern abhängig von der sprachlichen Leistungsfähigkeit fluktuieren kann. Im Gegensatz dazu zeigte die lineare Regressionsanalyse, dass die LIs während der semantischen Aufgabe nicht durch die Leistung vorhergesagt werden können. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass die kognitiven Verarbeitungsschritte bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe komplexer sind als bei der phonologischen, was einen höheren kognitiven Load ermöglicht und zumindest für diesen Probanden die größere Variabilität in den Lateralisationsdaten erklärt. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit dieses Zusammenhangs könnten die zugrundeliegenden zerebralen Durchblutungsmuster während der beiden Wortflüssigkeitsaufgaben darstellen. Obwohl es bei sprachlichen Aufgaben generell zu einer erhöhten Durchblutungsgeschwindigkeit in bestimmten kortikalen, subkortikalen und zerebellären Strukturen kommt, findet bei der phonologischen Wortflüssigkeit eine aufgabenbezogene Steigerung der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit vor allem im inferioren, frontalen Kortex sowie bestimmten temporoparietalen Arealen statt. Bei der semantischen WF-Aufgabe zeigte sich diese erhöhte Blutflussgeschwindigkeit eher im temporalen Kortex und hier auch mit bilateralen Anteilen. Hierfür könnten andere, zum Teil nicht-linguistische kognitive Prozesse (wie z.B. das Nutzen mentaler Bilder oder das Einbeziehen semantischer Eigenschaften) die Ursache sein. Auch wenn in der Literatur keine signifikanten Unterschiede des Einfluss-es genutzter kognitiver

Prozesse auf die Leistung in den Wortflüssigkeitsaufgaben gemessen werden konnte (Unsworth et al., 2011), könnten die voneinander abweichenden Durchblutungsmuster innerhalb einer Hemisphäre die gemessenen Unterschiede in der Korrelation zwischen der sprachlichen Leistung und der Ausprägung der Sprachlateralisation erklären. In diesem Aspekt ist weiterführende Forschung nötig, um die den jeweiligen WF-Aufgaben zugrundeliegenden kognitiven Prozesse sowie deren Verbindung zu variierenden regionalen Veränderungen innerhalb zerebraler Durchblutungsmuster besser abbilden zu können. Dennoch weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die sprachliche Leistungsfähigkeit, zumindest im Rahmen phonologischer WF-Aufgaben, mit gewissen Änderungen in der Ausprägung der Sprachlateralisation einhergeht bzw. in Verbindung steht.

Bezüglich der quantitativen Wortfindungsleistung zeigte der Proband bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe in der letzten Sitzung eine deutliche Steigerung im Vergleich zu den ersten drei. Die dritte Sitzung stellte hierbei einen Ausreißer dar, da die Leistung im Vergleich zu den darauffolgenden vier Sitzungen signifikant schlechter ausfiel. Eine vergleichbare Steigerung der sprachlichen Leistungsfähigkeit war auch in der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe zu beobachten. Hier war die Wortflüssigkeitsleistung in der sechsten Sitzung verglichen mit den ersten vier signifikant höher und nahm im Vergleich zur siebten und letzten Sitzung wieder leicht ab. Dies berücksichtigend kann angenommen werden, dass sich bei hochfrequentem bzw. repetitivem Durchführen phonologischer und semantischer Wortflüssigkeitsaufgaben bei gesunden, sprachlich nicht-beeinträchtigten Probanden ein Trainingseffekt einstellt. Insgesamt bestätigt diese Pilotstudie die Eignung der fTCD als reliables Instrument zur Bestimmung der Lateralisation sprachlicher Funktionen und deutet auf eine Korrelation zwischen der Leistung während Wortflüssigkeitsaufgaben und der zerebralen Lateralisation in multiplen, konsekutiven Sitzungen in diesem Probanden hin. Im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit sprachbezogener Lateralisationsmuster bestätigt diese Messreihe, dass die fTCD eine praktikable Alternative zu fMRT-Messungen darstellt, vor allem, wenn die temporale Auflösung der zerebralen Durchblutungsmuster von Relevanz ist oder eine zeit- und kostengünstige Alternative genutzt werden soll.

5.4 Wortflüssigkeitsleistung bei Patienten mit MCI und gesunden, älteren Menschen

5.4.1 Teilnehmer

Im Rahmen der Hauptstudie wurde der Einfluss anodaler tDCS während eines dreitägigen, intensiven Wortflüssigkeits- und Wortgedächtnistrainings auf die sprachliche Leistungsfähigkeit sowie die Richtung und Ausprägung der Sprachlateralisation untersucht. Hierzu wurden insgesamt 32 Probanden, von denen einer wegen angegebener Kontraindikationen im Vorfeld der Untersuchung von der Teilnahme ausgeschlossen werden musste, in drei Gruppen aufgeteilt. Die finale Stichprobe von Probanden (mit und ohne kognitive Defizite) umfasste damit 31 Personen (14w, 17m; 60-100 Jahre; $\bar{X} = 81,83 \pm 10,25$), die an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in einem schall- und reizarmen Raum der Universität Bielefeld untersucht wurden oder, wenn dies durch Krankheit sowie zu stark eingeschränkte Mobilität nicht möglich war, zuhause aufgesucht wurden. Diese wurden entweder aus dem Senioren-Programm der Universität Bielefeld und per veröffentlichtem Aufruf in der lokalen Tageszeitung akquiriert oder nach erfolgter Diagnose durch den jeweils behandelnden Neurologen empfohlen. Die mittels G*Power (Version 3.1.9.2) durchgeführte a priori Power-Analyse für die durchgeführte ANOVA ($d = 0,5$; 80% Power; Alpha Fehler-Wahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$) ergab eine für die benötigte statistische Power erforderliche Stichprobengröße von mindestens 24 Probanden.

Alle Probanden waren nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) rechtshändig, bei einem Probanden zeigte sich anamnestisch eine Tendenz zur Linkshändigkeit in der frühen Kindheit, wurde jedoch zur Rechtshändigkeit erzogen. Alle Probanden waren deutsche Muttersprachler und hatten normale oder korrigierte Hör- und Sehfunktionen. Kontraindikationen bezüglich einer Teilnahme an der nachfolgenden Untersuchung beinhalteten:

- epileptische Erkrankungen
- häufige bzw. starke Migräne
- akute und chronische neurologische und psychiatrische Erkrankungen
- kraniozerebrale Schädigungen mit/ohne intrazerebraler Operation oder Einsetzen eines Implantats
- Anlage eines Herzschrittmachers
- Neurodermitis

Bei keinem der Versuchsteilnehmer waren eine oder mehrere Kontraindikationen vorhanden. Vier Probanden gaben an, aufgrund diagnostizierter Gedächtnisstörungen ein pflanzliches Präparat (Tebonin®) seit mehr als drei Monaten ohne jegliche Komplikationen einzunehmen. Kein Proband nahm ein neuroaktives Medikament ein.

Alle Probanden wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über Ablauf und Schritte der bevorstehenden Studie inklusive der oben beschriebenen Kontraindikationen sowie über mögliche Nebenwirkungen und rechtliche Informationen aufgeklärt und gaben vor Beginn der ersten Sitzung ihr schriftliches Einverständnis zur Erhebung und anonymisierten Veröffentlichung der Daten. Außerdem erhielten alle Probanden nach Ablauf der fünftägigen Erhebung eine an den Teilnahmestunden orientierte Bezahlung. Diese Studie entspricht der *Declaration of Helsinki* und wurde von der Ethik-Kommission der Universität Bielefeld unter der Nr. 2021-028 genehmigt.

Tabelle 4: Daten der für die statistische Analyse verfügbaren Probanden, die nach ihren erzielten Scores im DemTect gruppiert wurden. Scores von 9-12 deuten in auf leichte kognitive Defizite hin, Scores von 0-8 Beschreiben einen Verdacht auf Demenz. SD = Standardabweichung; EHI = *Edinburgh Handedness Index*.

	Gesunde Probanden (60-67 Jahre)		Gesunde Probanden (>68 Jahre)		MCI	
N	10 (7w, 3m)		10 (3w, 7m)		11 (4w, 7m)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Alter	63,90	3,02	78,10	5,43	81,18	7,81
EHI	80,51	19,63	86,67	20,49	92,42	8,71
DemTect A	17.7	0,48	16.6	1,65	10.64	3,45

Zunächst wurden alle Probanden entsprechend ihres Alters und ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit, welche mithilfe des DemTect Version A (Kalbe et al., 2004) ermittelt wurde, gruppiert. Diejenigen Probanden, die im DemTect entweder weniger Punkte als der alterskorrelierten Cut-Off-Wert von 12 erzielten und zudem neurologisch bestätigte Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen aufwiesen, wurden der MCI-Gruppe ($\bar{X} = 81.2$ Jahre ± 7.8 ; EHI = 80.5 ± 19.6 ; DemTect = 10.6 ± 3.5) zugeordnet, Probanden mit einem höheren DemTect-Score als 13 der Gruppe gesunder Probanden. Da das mittlere Alter

der Gruppe der MCI-Patienten aber signifikant höher ausfiel als bei den gesunden Probanden, wurden letztere in eine Gruppe jüngerer, gesunder Probanden ohne kognitive Defizite mit einem maximalen Lebensalter von 67 Jahren (YG; $\bar{X} = 63.9 \text{ Jahre} \pm 3.0$; EHI = 86.7 ± 20.5 ; DemTect = 17.7 ± 0.5) sowie eine Gruppe älterer, gesunder Probanden mit einem maximalen Lebensalter von > 68 Jahren (OG; $\bar{X} = 78.1 \text{ Jahre} \pm 5.4$; EHI = 92.4 ± 8.7 ; DemTect = 16.6 ± 1.7) aufgeteilt (s. Tabelle 4).

Eine ANOVA zeigte zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Händigkeit ($F(2,30) = 1.3, p \geq .288$). Hier ergaben sich aber signifikante Unterschiede bezüglich des Alters ($F(2,30) = 25.769, p \geq .001$) sowie in den erzielten Scores nach Auswertung des DemTect ($F(2,30) = 87.675, p \geq .001$) zwischen den drei Gruppen. Beim Vergleich der DemTect-Scores zeigte die Gruppe mit MCI-Patienten signifikant schlechtere Scores als die gesunden Probanden bis 67 Jahre ($t(30) = 14.195, p \geq .001$) und als die gesunden Probanden ab 68 Jahren ($t(30) = 8.683, p \geq .000$). Zwischen den gesunden Probanden bis 67 Jahre und ab 68 Jahre zeigte sich bezüglich der DemTect-Scores kein signifikanter Unterschied ($t(30) = 2.072, p = .058$). Die Ergebnisse der weiteren diagnostischen Tests unterstreichen die Vermutung, dass es sich bei der dritten Gruppe um Personen mit kognitiven Defiziten handelt, die der MCI-Gruppe zugeordnet werden können (Abbildung 29).

Tests	Diagnostik Sitzung 1								
DemTect	<p>M Score</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>M Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YG</td> <td>~17.5</td> </tr> <tr> <td>OG</td> <td>~16.5</td> </tr> <tr> <td>MCI</td> <td>~10.5</td> </tr> </tbody> </table>	Group	M Score	YG	~17.5	OG	~16.5	MCI	~10.5
Group	M Score								
YG	~17.5								
OG	~16.5								
MCI	~10.5								
Phon. WF	<p>N Items</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>N Items</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YG</td> <td>~57</td> </tr> <tr> <td>OG</td> <td>~52</td> </tr> <tr> <td>MCI</td> <td>~39</td> </tr> </tbody> </table>	Group	N Items	YG	~57	OG	~52	MCI	~39
Group	N Items								
YG	~57								
OG	~52								
MCI	~39								
Sem. WF	<p>N Items</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>N Items</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YG</td> <td>~62</td> </tr> <tr> <td>OG</td> <td>~50</td> </tr> <tr> <td>MCI</td> <td>~32</td> </tr> </tbody> </table>	Group	N Items	YG	~62	OG	~50	MCI	~32
Group	N Items								
YG	~62								
OG	~50								
MCI	~32								
Zahlen verbinden (ZV)	<p>M Zeit (s)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>M Zeit (s)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YG</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>OG</td> <td>~25</td> </tr> <tr> <td>MCI</td> <td>~50</td> </tr> </tbody> </table>	Group	M Zeit (s)	YG	~20	OG	~25	MCI	~50
Group	M Zeit (s)								
YG	~20								
OG	~25								
MCI	~50								
Figurentest (FT)	<p>N Items</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>N Items</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YG</td> <td>~10.5</td> </tr> <tr> <td>OG</td> <td>~9.5</td> </tr> <tr> <td>MCI</td> <td>~8</td> </tr> </tbody> </table>	Group	N Items	YG	~10.5	OG	~9.5	MCI	~8
Group	N Items								
YG	~10.5								
OG	~9.5								
MCI	~8								
MDBF	n.s.								

Abbildung 29: Vergleich der Leistungen der drei Versuchsgruppen (YG, OG und MCI) bei allen kognitiven Tests in der ersten Diagnostiksitzung (Sitzung 1). Abkürzungen: ZV = Zahlen verbinden; FT = Figurentest; MDBF: Multidimensionaler Befindlichkeits-Fragebogen.

5.4.2 Stimuli

Für die während der Eingangs- und Abschlussdiagnostik sowie der dreitägigen tDCS-Phase eingesetzten phonologischen Wortflüssigkeitsaufgaben wurden die zehn häufigsten initialen Buchstaben in der deutschen Sprache verwendet. Diese wurden anhand der absoluten Anzahl der Einträge an Wörtern im Wahrig-Brockhaus Lexikon der Deutschen Sprache (Wahrig-Burfeind et al., 2012) bestimmt, wobei die fünf häufigsten initialen Buchstaben A, K, H, B und S während der Eingangs- bzw. Abschlussdiagnostik und die fünf in ihrer Häufigkeit nachfolgenden, initialen Buchstaben G, E, P, F und M während der drei tDCS-Sitzungen verwendet wurden (vgl. Abschnitt 5.4.3 *Methode*).

Die für die semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben verwendeten Items wurden aus einer Übungssammlung für Aphasien mit semantischem Schwerpunkt bzw. Störungen der semantischen Funktionen im Kindesalter (Memogym: Prolog) zusammengestellt. Es wurde sichergestellt, dass eine inhaltlich adäquate Antwort nicht mehr als einer der verwendeten semantischen Kategorien zugeordnet werden kann und dass sich die Items der Eingangs- bzw. Abschlussdiagnostik von den während der tDCS-Sitzungen unterscheiden.

Zur Zusammenstellung und Präsentation der Items wurde die auf Matlab basierende Toolbox Cogent2000 verwendet, welche auf einem Dell-Notebook PC (Windows XP Professional) installiert war. Zeitgleich mit der Präsentation der Items wurde ein elektrisches Trigger-Signal von diesem PC mithilfe eines maßgefertigten Datenkabels vom DB-25 parallel-port zum Av-in-port des fTCD-Rechners (Multidop T2, DWL, Singen, Deutschland) gesendet, um den Beginn des jeweiligen Durchgangs der WF-Aufgabe zu markieren. Der fTCD-Rechner zeichnete während dieser Aufgabe die Muster des zerebralen Blutflusses in der linken und rechten MCA auf. Andere Aufgaben bzw. Screenings, die keinen PC benötigten, wurden auf dem Tisch vor den Probanden durchgeführt.

5.4.3 Methode

Im Rahmen der fünf Tage andauernden Datenerhebung wurden die erste Sitzung als Eingangsdiagnostik und die fünfte bzw. letzte Sitzung als Abschlussdiagnostik verwendet. Vor dem Beginn der ersten Sitzung wurde in einem Aufklärungsgespräch anamnestische Informationen zum Lebenslauf, Berufsleben und Freizeitgestaltung, zum Gesundheitszustand sowie zur Einnahme von Medikamenten erhoben. Zudem wurde mithilfe des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) die Richtung und Ausprägung der

Händigkeit ermittelt und es wurden mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 5.4.1 *Teilnehmer*). An den Diagnostik-Sitzungen am ersten und letzten Tag wurde jeweils das gleiche Prozedere an Diagnostiken bzw. Evaluationen durchgeführt, so wurden neben dem DemTect (Version A) der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen MDBF (Hinz et al., 2012) sowie die beiden Untertests *Zahlen verbinden* (ZV) und der *Figurentest* (FT) aus dem Nürnberger Altersinventar NAI (Oswald & Fleischmann, 1993) verwendet. Während beim Untertest *Zahlen verbinden* die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit überprüft wird, misst der *Figurentest* die nonverbale Gedächtnisleistung der Probanden.

Tabelle 5: Schematische Darstellung der Abfolge der durchgeführten Aufklärungen sowie der verwendeten Diagnostikinstrumente an den beiden Diagnostik-Sitzungen sowie den drei tDCS-Sitzungen. Die Abfolge der Wortflüssigkeitsaufgaben (phonologisch/semantisch) sowie die Reihenfolge der einzelnen Items wurde in jeder Sitzung randomisiert präsentiert. Die Verbgedächtnisaufgabe bestand aus 4 Blöcken mit jeweils 10 Items (2 Blöcke konkrete und 2 Blöcke abstrakte Verben), die Abfolge dieser Blöcke sowie die Reihenfolge der einzelnen Items wurden randomisiert.

Mo	Di	Mi	Do	Fr
Diagnostik	tDCS 1	tDCS 2	tDCS 3	Diagnostik
Aufklärung, Händigkeit, Kontra- indikationen ----- DemTect A ----- MDBF	Phon. WF Verb- gedächtnis (Distraktor)	Phon. WF Verb- gedächtnis (Distraktor)	Phon. WF Verb- gedächtnis (Distraktor)	DemTect A ----- MDBF
fTCD: Phonologische/ Semantische WF	Sem. WF	Sem. WF	Sem. WF	fTCD: Phonologische/ Semantische WF
NAI ZV				NAI ZV
NAI FT				NAI FT

In den drei dazwischenliegenden tDCS-Sitzungen (s. Tabelle 5) wurde neben den fünf phonologischen und fünf semantischen WF-Aufgaben eine Übung zum Verb-gedächtnis durchgeführt, bei der sich die Probanden jeweils zehn konkrete und zehn abstrakte Verben merken und unter drei Ablenkern wiedererkennen mussten. Diese Aufgabe diente als Distraktoraufgabe und wird im Abschnitt 5.4.5 *Ergebnisse und Diskussion* deskriptiv beschrieben und analysiert, sie ist aber nicht Bestandteil der Fragestellungen und Arbeits-hypothesen und daher kein Faktor in Abschnitt 6. *Allgemeine Diskussion*. Sowohl die Reihenfolge des Einsatzes von phonologischen und semantischen WF-Aufgaben als auch die Reihenfolge der einzelnen Items in den jeweiligen Aufgaben wurde in allen Sitzungen randomisiert.

5.4.3.1 Diagnostik-Sitzungen

- DemTect Version A (Kalbe et al., 2004)

Zu Beginn der Eingangs- und Abschlussdiagnostik (Sitzung 1 und 5) absolvierten alle Probanden die Version A des DemTect.

- Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (Hinz et al., 2012)

Als zweites Element der Eingangsdiagnostik bearbeiteten die Probanden den MDBF, welcher die tagesaktuelle Stimmung in drei Dimensionen (gut-schlecht, wach-müde und ruhig-unruhig) abfragt. Die Probanden füllten beide Testhälften aus. Wenn Probleme bei der Beantwortung der einzelnen Items aufkamen, wurde gemeinsam mit dem Untersucher die bestmöglich passende Antwort ermittelt.

- Wortflüssigkeitsaufgaben mit paralleler funktioneller Dopplersonographie (fTCD)

Vor der fTCD-Messung während der phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben wurde für die jeweilige Variante ein Probedurchlauf absolviert, um das Verständnis des Probanden zu sichern. Während der einzelnen Aufgaben fand eine gleichzeitige fTCD-Messung zur Bestimmung des zerebralen Lateralisationsmusters sprachlicher Funktionen in Form eines Lateralisationsindex (LI) statt. Für die simultane fTCD-Messung wurden die 2 MHz-Ultraschall-Sonden des mobilen fTCD-Rechners bilateral so ausgerichtet, dass mit einer Schalltiefe von 52 mm die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit der linken und rechten MCA im Bereich des M1-Segments dargestellt

werden konnten. Die weiteren, technischen Parameter wurden in der DWL Multidop QL Software Routine Version 2.5 (Singen, Deutschland) folgende Einstellungen vorgenommen: *detection sensitivity* = 38%, das *standard Volume* = 12, digitaler Output = 420 und Filter = 150.

Im Rahmen der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe wurden sowohl in der Eingangs- als auch in der Abschlussdiagnostik die Items *A*, *K*, *H*, *B* und *S* eingesetzt, da diese laut Wahrig-Brockhaus-Lexikon der deutschen Sprache die fünf am häufigsten auftretenden Anfangsbuchstaben (gemessen an der absoluten Anzahl der Einträge von Wörtern, welche mit diesem Buchstaben beginnen) repräsentieren. Im Rahmen der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe wurden die Items *Möbelstücke*, *Getränke*, *Tiere*, *Elektrogeräte* und *Krankheiten* als semantische Kategorien ausgewählt. Alle verwendeten Kategorien wurden dem Kriterium entsprechend ausgewählt, dass kein mögliches Item mehr als einer der Kategorien zugeordnet werden konnte.

Die Probanden wurden mit einem Abstand von ca. 50 cm zwischen Augen und Bildschirm vor dem Computermonitor platziert. Es befanden sich keine Gegenstände auf dem Tisch neben oder der einfarbigen Wand hinter dem Monitor (vgl. Abbildung 24, Abschnitt 5.3.3 *Methode*). Die eingeblendeten Buchstaben bzw. Kategorien wurden in hellgrauer Schriftfarbe in serifenfreier Schrift (Helvetica Größe 40) auf schwarzem Hintergrund auf einem 15“ LCD-Monitor präsentiert. Der Blickwinkel zwischen den Augen der Probanden und dem Zentrum des Bildschirms betrug 1.15° . In Rahmen der Abschlussdiagnostik wurden die gleichen Items verwendet wie in der Eingangsdiagnostik, die Reihenfolge der verwendeten Items wurde randomisiert und die Art der Wortflüssigkeitsaufgabe (phonologisch und semantisch) in jeder Sitzung variiert. Die Probanden absolvierten von jedem Aufgabentyp fünf Durchgänge, wobei jeder Durchgang eine Minute dauerte (s. Abbildung 30). Es wurde eine offene bzw. direkte Wortflüssigkeitsaufgabe durchgeführt, bei der unmittelbar mit der Einblendung des Items mit der Wortfindung begonnen wurde.

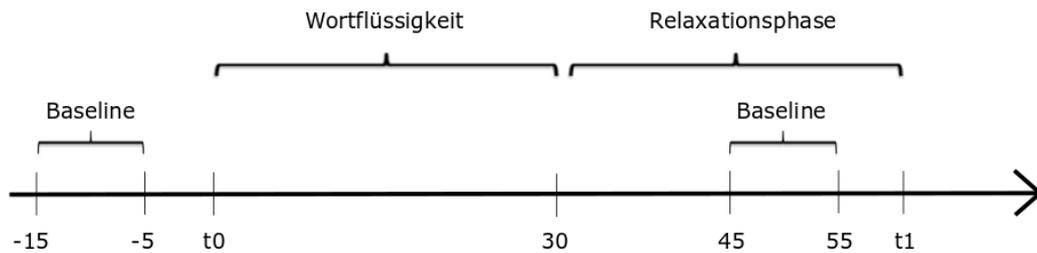


Abbildung 30: Zeitlicher Ablauf der Wortflüssigkeitsaufgaben. Diesem Schema folgend wurden je 5 phonologische und 5 semantische Wortflüssigkeitsaufgaben durchgeführt. Die Reihenfolge der Aufgabentypen sowie der einzelnen Items in den Wortflüssigkeitsaufgaben wurden randomisiert.

- NAI: Nürnberger Altersinventar (Oswald & Fleischmann, 1993); Untertest *Zahlen verbinden (ZV)*

In diesem Untertest des NAI müssen Probanden die arabischen Zahlen von 1 bis 30, welche willkürlich in einem bestimmten Bereich angeordnet wurden, möglichst schnell verbinden. Von dieser Aufgabe absolvierten die Probanden zwei Durchgänge, nachdem zuvor zwei Probedurchgänge zur Sicherung des Aufgabenverständnisses durchgeführt wurden.

- NAI: Nürnberger Altersinventar (Oswald & Fleischmann, 1993); Untertest *Figurentest (FT)*

Um zusätzlich die nicht-sprachlichen Gedächtnisfunktionen der Probanden bewerten zu können, wurde zum Ende der Eingangs- und Abschlussdiagnostik der Figurentest aus dem NAI eingesetzt. Hier mussten sich die Probanden vorgegebene geometrische Figuren merken und in einem zweiten Schritt gegenüber drei Distraktoren identifizieren. Der Subtest beinhaltete 12 Testitems, die Probanden absolvierten vor Beginn der Aufgabe einen Probedurchgang, um das Aufgabenverständnis zu sichern.

5.4.3.2 tDCS-Stimulationsphase

- Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS-Trainingsphase erstreckte sich über drei Tage, wobei sichergestellt wurde, dass alle Termine (inklusive der Eingangs- und Abschlussdiagnostik) zu einer vergleichbaren Uhrzeit stattfanden, um einem möglichen Einfluss der Tageszeit auf die kognitive und Wortfindungsleistung bestmöglich auszuschließen. Zur transkraniellen Gleichstromstimulation wurde ein batteriebetriebenes Gleichstrom-Stimulationsgerät (Fa. Neuroconn, DC-Stimulator plus) und zwei zugehörige Elektroden ($5 \times 7 \text{ cm}^2$) eingesetzt. Letztere wurden in NaCl-Lösung (0,9%) getränkten Schwämmchen an der Schädeloberfläche angelegt und mit flexibel applizierbaren Halterungsbändern aus Gummi fixiert, um eine stabile Position der Elektrode bei gleichzeitiger Bewegungsfreiheit des Probanden zu gewährleisten. Zur Orientierung wurden die Elektroden in Anlehnung an das 10-20-System zur standardisierten Applikation von EEG-Elektroden an der Schädeloberfläche angebracht. Die für jeden Teilnehmer individuell gemessenen Stimulationsorte wurden folgend mit 70-prozentiger Alkohollösung gereinigt und mechanisch aufbereitet, um den elektrischen Widerstand der Hautoberfläche des Schädels (in Form des Impedanz-Wertes Ω) möglichst gering zu halten und eine bestmögliche elektrische Leitfähigkeit herzustellen (Gebodh et al., 2019).

Die Anode wurde über dem Kreuzungspunkt zwischen Fz-T3 und Cz-F7 (vgl. Abbildung 20) mit der langen Seite vertikal platziert (vgl. Abbildung 21), während die Kathode auf der kontralateralen Seite supraorbital (Fp2) horizontal ausgerichtet war (Homan et al., 1987). Links temporal wurden 20 Minuten anodale Gleichstromstimulation mit 2 mA appliziert, wobei der Stromfluss zu Beginn mit einem fade-in von 10 Sekunden ein- und zum Ende mit einem fade-out von 10 Sekunden ausgeblendet wurde (s. Abbildung 31). Dies führte zu einer Stromdichte von $0,043 \text{ mA/cm}^2$.

Da frühere Untersuchungen zeigten, dass das zeitgleiche Durchführen einer kognitiven Aufgabe während der anodalen tDCS von großer Bedeutung ist, wurden die im folgenden Abschnitt beschriebenen phonologischen und semantischen Wortflüssigkeits- sowie Verbgedächtnisaufgaben mit konkreten und abstrakten Verben als Distraktoraufgabe innerhalb der zwanzigminütigen Stimulationsphase durchgeführt.

Es handelt sich hier um eine randomisierte Studie mit Doppelblind-Design, bei dem weder die Teilnehmer noch die Versuchsleiter zwischen tDCS und sham-Stimulation unterscheiden konnten. Der Gesamttablauf der sham-Stimulation war identisch mit der anodalen tDCS. In der sham-Stimulation wurde die Gleichstromstimulation jedoch nach 30

Sekunden automatisch reduziert und ausgeschlichen. Dieses Vorgehen garantierte die Verblindung der Teilnehmer, da es in einem vergleichbaren Zeitraum zur anodalen tDCS ein leichtes Prickeln auf der Kopfhaut hervorrufen kann, welches bei der sham-Stimulation durch Habituation abnimmt, aber nicht zu einer Erleichterung der neuronalen Reizweiterleitung führt (Nitsche et al., 2008).

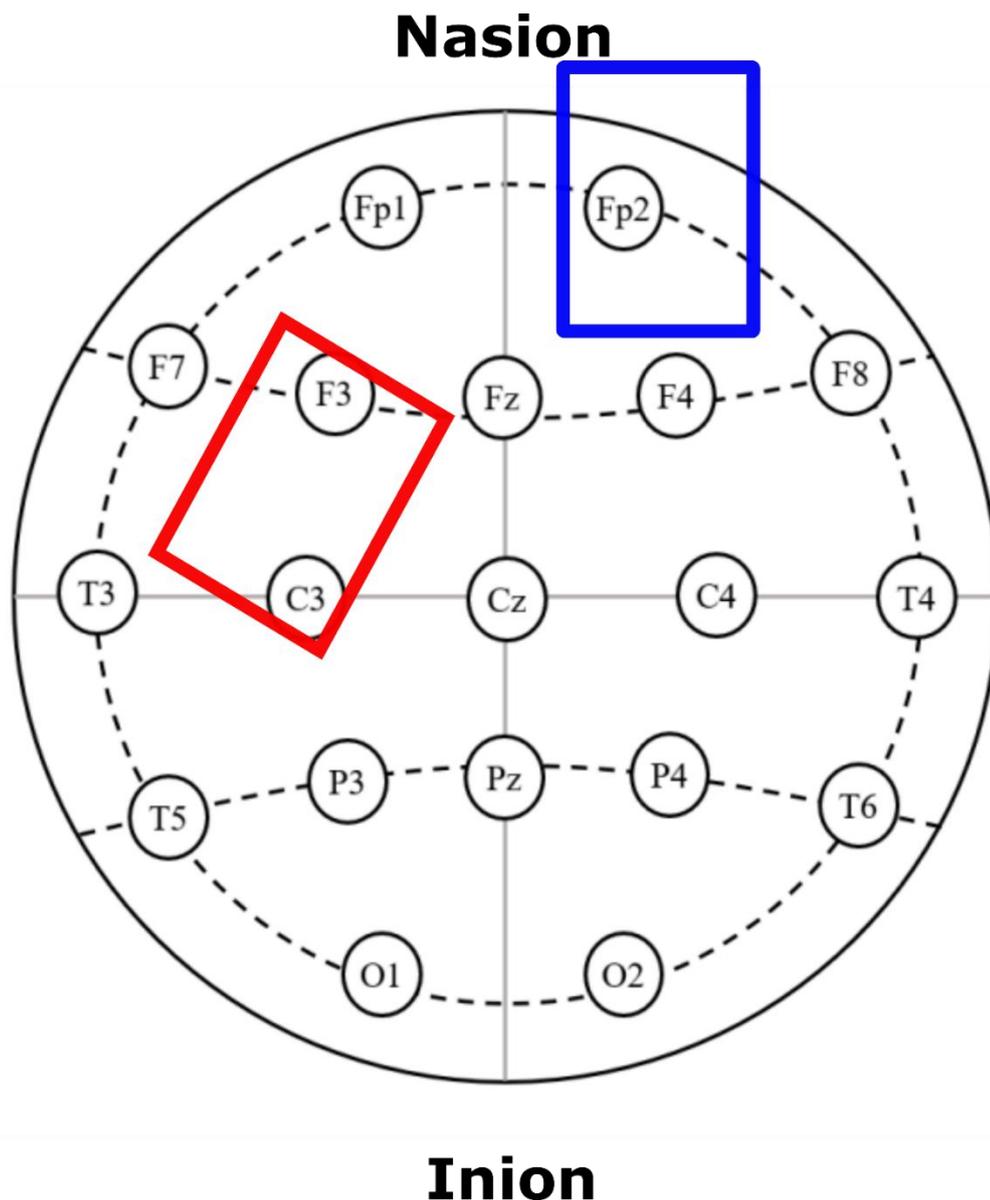


Abbildung 31: Ermittlung des individuellen Stimulationspunktes der Anode (rot) durch Kreuzung der direkten Verbindung zwischen Fz-T3 sowie Cz-F7 und der supraorbitalen Applikation der Kathode (blau) in Anlehnung an das internationale 10-20-System (Homan et al., 1987, verändert).

- Wortflüssigkeitsaufgaben

Der Aufbau und Ablauf der phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben (vgl. Abbildung 18) entspricht demselben Aufbau wie bei der fTCD-Messung der Eingangsdiagnostik (Abschnitt 5.4.3.1 *Diagnostik-Sitzungen*). Die Reihenfolge der Aufgabentypen (phonologische/semantische Wortflüssigkeit) sowie der einzelnen Items in den Wortflüssigkeitsaufgaben wurden in jeder der drei tDCS-Sitzungen randomisiert. Die Items während der tDCS-Trainingsphase unterschieden sich jedoch von den in der Eingangs- und Abschlussdiagnostik verwendeten Items. So wurden während der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgaben die Items *G*, *E*, *P*, *M* und *F* verwendet. Im Rahmen der semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben mussten die Probanden semantisch passende Begriffe für die Kategorien *Kleidungsstücke*, *Obst*, *Berufe*, *Fahrzeuge* und *Sportarten* finden und aufzählen.



Abbildung 32: Lokalisation der Stimulationselektroden nach dem internationalen 10-20 System (Homan et al., 1987) und Fixierung der Anode (**a**; rot) und der Kathode (**b**; blau). Die Applikation ermöglicht das Tragen von Sehhilfen und Hörgeräten, freie Kopfbewegungen sowie Sprechen während der Durchführung sprachlicher und anderer kognitiver Aufgaben.

- Verbgedächtnis

Zwischen der phonologischen und der semantischen WF-Aufgabe absolvierten die Probanden eine Verbgedächtnisaufgabe als Distraktoraufgabe, bei der ihnen konkrete und abstrakte Verben präsentiert wurden, die in vier Blöcke mit jeweils 10 Verben (insgesamt 40 Items, davon 20 konkrete und 20 abstrakte Verben) aufgeteilt waren. Die Reihenfolge, in der die Verbkategorien aufeinander folgten sowie die Verteilung und Anordnung der einzelnen Items wurde in jeder Sitzung randomisiert.



Abbildung 33: Positionierung der Probanden vor dem Untersuchungsbildschirm (a) mit der Anode (b; rot) über dem Kreuzungspunkt zwischen Fz-T3 und Cz-F7 und der Kathode (blau, hier nicht im Bild) rechts supraorbital.

Jedes der Items wurde für 3 Sekunden eingeblendet. Darauf folgte die Ausblendung des Items und eine Pause von 2 Sekunden, bevor das nächste eingeblendet wurde. Nach der Präsentation eines Blocks von zehn konkreten/abstrakten Verben erhielten die Probanden 30 Sekunden Zeit, möglichst viele der zuvor gesehenen Items laut aufzuzählen. Doppelt genannte sowie aufgezählte Verben, die nicht im zuvor gesehenen Block enthalten waren

(jedoch der Kategorie konkret bzw. abstrakt zugehörig sind), wurden nicht gewertet. Wie auch bei der zuvor durchgeführten WF-Aufgaben wurden die Probanden mit einem Abstand von ca. 50 cm zwischen Augen und Bildschirm vor dem Computermonitor platziert. Es befanden sich keine Gegenstände auf dem Tisch neben oder der einfarbigen Wand hinter dem Monitor. Die eingeblendeten Buchstaben bzw. Kategorien wurden in hellgrauer Schriftfarbe in serifenfreier Schrift (Helvetica Größe 40) auf schwarzem Hintergrund auf einem 15“ LCD-Monitor präsentiert. Der Blickwinkel zwischen den Augen der Probanden und dem Zentrum des Bildschirms betrug 1.15° .

5.4.4 Statistische Analyse

Die Daten von 31 Probanden gingen in die finale Auswertung ein. Zur statistischen Analyse wurden das Software-Paket SPSS (IBM, Version 16) sowie das open-source-Programm jamovi (Version 2.2.5) verwendet. Die Probanden wurden nach Alter und Gedächtnisleistung gruppiert, letztere ergab sich aus ihrem DemTect-Score der Eingangsdiagnostik (18-13 = Altersnorm, ≤ 12 = leichte kognitive Beeinträchtigungen). Auf dieser Aufteilung beruhend wurden ANOVAs mit den *between-subjects*-Faktoren *Gruppe* (jüngere Gesunde, ältere Gesunde und MCI-Patienten) und *Stimulation* (anodale tDCS vs. Sham-Stimulation) sowie dem *within-subjects*-Faktor *Diagnostiksitzung* (Eingangs- vs. Abschlussdiagnostik) berechnet.

Um potentielle Verbesserungen in der Leistung während der Wortflüssigkeitsaufgaben und der Richtung und Ausprägung der Sprachlateralisation (abgebildet durch den LI) miteinander vergleichen zu können, wurde für jeden Probanden ein individueller Lernscore berechnet, der durch die Subtraktion der summierten, korrekt produzierten Begriffe während der Eingangsdiagnostik von den summierten, korrekt produzierten Begriffen während der Abschlussdiagnostik ermittelt wurde. Auch hier waren „Gruppe“ und „Stimulation“ die *between-subjects*-Faktoren. Positive Scores zeigen in dieser Berechnung eine Verbesserung der gemittelten Wortflüssigkeitsleistung an, während negative Werte auf eine Verschlechterung der Leistung hinweisen. Die während der Wortflüssigkeitsaufgaben berechneten LIs der Eingangsdiagnostik wurden ebenfalls von denen der Abschlussdiagnostik subtrahiert, um mögliche Veränderungen in Richtung und Ausprägung der Sprachlateralisation abbilden zu können. Positive Werte weisen hier auf eine stärkere Ausprägung der Sprachlateralisation in Richtung der linken Hemisphäre hin, negative

Werte deuten eine Reduktion der Ausprägung der Sprachlateralisation in Richtung einer eher bilateralen bzw. rechtshemisphärischen Dominanz an.

Im nächsten Schritt wurden auch für die weiteren Diagnostikinstrumenten (MDBF, DemTect, die Untertests ZV und FT des NAI) Lernscores ermittelt, die sich aus der Subtraktion der Scores der Eingangs- von der Abschlussdiagnostik berechnen. Für den statistischen Vergleich dieser Lernscores wurden ANOVAs mit den *between-subjects* Faktoren *Gruppe* und *Stimulationsart* für potentielle Veränderungen in den mit den *within-subjects* Faktoren *Diagnostiksitzung* durchgeführt. Für den Untertest ZV des NAI, welcher bei jeder Durchführung aus zwei Durchgängen besteht, wird schon im Zuge der Testauswertung der Mittelwert der per Hand gemessenen Zeiten beider Durchgänge ermittelt.

Zur Ermittlung der Sprachlateralisation wurden die mittels fTCD erhobenen Rohdaten mithilfe einer auf Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) basierenden Toolbox *dopStep master* eingelesen und ausgewertet (Badcock, et al., 2012). Diese Toolbox basiert auf dem Software-Paket AVERAGE (Deppe et al., 1997) und ist mit multiplen TCD-Geräteversionen und ermöglicht feinste quantitative online- und offline-Analysen von dopplerbasierten Blutflussignalen. Im Rahmen der Auswertung der Dopplersignale wurden zunächst die Rohdateien mit den Eingangssignalen der Dopplersonden der linken und rechten MCA sowie das Trigger-Signal in der Eingabemaske ausgewählt. Die Rohdatei des Trigger-Kanals enthält Marker, die eine zeitliche Zuordnung ereigniskorrelierter Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit ermöglichen und die über den Parallel-Port an den fTCD-Rechner gesendet werden. Um den Störeinfluss unbewusster kardialer Ereignisse auf die abgeleiteten Rohdaten bestmöglich zu verhindern und die ereigniskorrelierten Signale auswerten zu können, wurde die gemessene Aktivität während eines Herzschlages gemittelt, woraus ein (im Gegensatz zu den natürlichen Schwankungen der Durchblutungsgeschwindigkeiten während eines Herzschlages) stufenähnlicher Verlauf der gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten resultiert. Zudem wurde der zeitliche Abstand zwischen zwei Trigger-Signalen auf 60 Sekunden festgelegt und die für die Auswertung akzeptable Blutflussgeschwindigkeit auf 150 cm/s begrenzt, um das Einfließen von Mess- und Bewegungsartefakten in die Auswertung zu vermeiden. Da die Schallwinkel der linken und rechten Dopplersonde voneinander abweichen können, werden die Rohdaten der linken und rechten MCA mithilfe der Formel

$$\frac{(100 \times data)}{mean(data)}$$

auf einen Mittelwert von 100 normalisiert, wobei *data* der Gesamtheit der Rohwerte der gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten entspricht. Die einzelnen Epochen wurden im nächsten Schritt der Auswertungssoftware auf einen Zeitausschnitt von -5 bis 30 Sekunden relativ zum Trigger-Marker und der Einblendung des jeweiligen Items bei Sekunde 0 (t_0 , vgl. Abbildung 30, Abschnitt 5.4.3.1 *Diagnostik-Sitzungen*), der Zeitabschnitt von -15 bis -5 Sekunden relativ zur Einblendung des Items diente der Berechnung der Baseline-Durchblutungsgeschwindigkeit. Um den Prozess der neurometabolischen Kopplung in Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten mit einzubeziehen, begann die *period of interest* 5 Sekunden nach Einblendung der Items (t_0) und endete mit der Ausblendung der Items nach 30 Sekunden. Das *activation window* selbst beschreibt die Zeitspanne, in der sich die größte Differenz der ereigniskorrelierten Blutflussgeschwindigkeiten der linken und rechten MCA einstellen und wurde auf zwei Sekunden festgelegt. Um eine mögliche Korrelation zwischen der Leistung während der Wortflüssigkeitsaufgaben und der Richtung und der Ausprägung der Sprachlateralisation (dargestellt als LIs) zu ermitteln, wurde eine lineare Regressionsanalyse mit dem Prädiktor „Wortflüssigkeitsleistung“ und der abhängigen Variablen „LI“ durchgeführt.

Zum Vergleich der Veränderung über den Verlauf der tDCS-Trainingsphase wurde eine *repeated-measures* ANOVA mit den *between-subjects* Faktoren *Gruppe* und *Stimulationsart* sowie der Leistung in den phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben und der Höhe des ermittelten LIs für jeden der drei Stimulationseinheiten (Tag 2-4) als Faktor der Messwiederholung berechnet. In einem weiteren Schritt wurden zum Vergleich der Leistung während der Wortgedächtnisaufgabe mit konkreten und abstrakten Verben eine *repeated-measures* ANOVA mit den *between-subjects* Faktoren *Gruppe* und *Stimulation* und den Gesamtscores der korrekt erinnerten konkreten bzw. abstrakten Verben für jeden der drei Stimulationseinheiten (Tag 2-4) als Faktor der Messwiederholung durchgeführt.

5.4.5 Ergebnisse und Diskussion

Um die gesunden Probanden und die Patienten mit MCI zu vergleichen, testeten wir die Teilnehmer zunächst auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit mit dem DemTect (Version A). Anschließend gruppieren wir die Teilnehmer nach Alter und Gedächtnisleistung. Diejenigen Teilnehmer, die beim DemTect weniger als den altersangepassten Grenzwert von 12 erreichten und/oder einen medizinisch diagnostizierten Gedächtnis-/kognitiven

Rückgang hatten, wurden der MCI-Gruppe zugeordnet; Teilnehmer mit einer Punktzahl über dem altersangepassten Cut-off-Wert von 12 wurden den gesunden Gruppen zugeordnet. Da die Gruppe der Teilnehmer mit Gedächtnisbeschwerden älter war als die Gesamtgruppe der Teilnehmer, teilten wir die Gruppe ohne Gedächtnisbeschwerden in eine jüngere Gruppe gesunder Erwachsener (YG) mit einem maximalen Alter von 67 Jahren und eine ältere Gruppe gesunder Erwachsener (OG) ab 68 Jahren. Diese drei Gruppen wurden hinsichtlich Alter, Händigkeit und Gedächtnisleistung verglichen (vgl. Tabelle 4).

Zunächst absolvierten die Teilnehmer nacheinander phonologische und semantische WF-Aufgaben mit jeweils fünf Items. Die durchschnittliche Anzahl der in der phonologischen WF-Aufgabe produzierten Wörter betrug für die YG 56,8 (SD = 12,4), für die OG 52,7 (SD = 13,8) und für die MCI-Gruppe 39,1 (SD = 11,3). Eine ANOVA zeigte einen signifikanten Gruppeneffekt in der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe ($F(2,28) = 4,74, p \leq 0,017$). Tukey-Post-Hoc-Tests zeigten, dass die YG signifikant mehr Wörter produzierte als die MCI-Gruppe ($t(28) = 2,92, p \leq 0,018$). Die OG hingegen zeigte zwar eine bessere phonologische WF als die MCI-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($t(28) = 2,24, p \leq 0,082$). In der semantischen WF-Aufgabe betrug die mittlere Anzahl der produzierten Wörter für die YG 62,5 (SD = 4,8), für die OG 50,3 (SD = 8,9) und für die MCI-Gruppe 33,9 (SD = 8,8). Die semantische Wortflüssigkeit zeigte ebenfalls einen signifikanten Gruppeneffekt ($F(2,28) = 28,4, p \leq 0,001$). Hier unterschieden sich alle Gruppen signifikant voneinander, wobei die YG am besten und die MCI-Gruppe am schlechtesten abschnitt. Das YG unterschied sich signifikant von der OG ($t(28) = 2,99, p \leq 0,015$) und den Patienten mit MCI ($t(28) = 7,48, p \leq 0,001$). Auch die OG unterschied sich signifikant von der MCI-Gruppe ($t(28) = 4,41, p \leq 0,001$).

Das Ausmaß der Veränderungen bezüglich des Lernscores war bei allen drei Gruppen vergleichbar und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Eine Zunahme der durchschnittlich produzierten Wörter lässt sich in allen drei Gruppen beobachten.

Hinsichtlich der erhobenen Lernscores zeigte sich unabhängig von der vorgenommenen Gruppeneinteilung und Stimulationsart, dass die Probanden sowohl im Rahmen der phonologischen als auch der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe während der Abschlussdiagnostik durchschnittlich mehr Wörter aufzählen konnten als während der Eingangsdiagnostik, was sich durch positive Lernscores ausdrückt (Score 8.71 für die phonologische und Score 6.26 für die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe; s. Abbildung 34)

und was auf einen allgemeinen Lerneffekt hindeutet. Die Steigerung fiel bei der phonologischen höher aus als bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe.

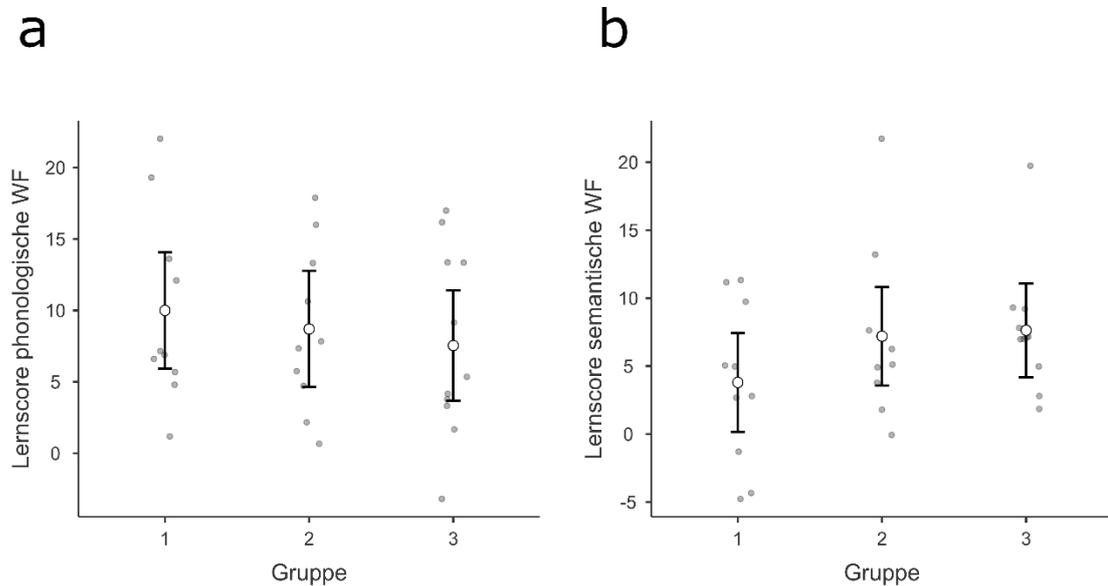


Abbildung 34: Lernscores der drei Gruppen (1 = YG, 2 = OG, 3 = MCI) bei der phonologischen (a, links) und semantischen (b, rechts) Wortflüssigkeitsaufgabe. Die Lernscores ergeben sich durch Subtraktion der Summe der korrekt produzierten Wörter aus der Eingangsdagnostik (Tag 1) von der Summe korrekt produzierter Wörter bei der Abschlussdiagnostik (Tag 5).

Eine ANOVA mit dem Faktor *Stimulationsart* (atDCS/sham) und der abhängigen Variable „Lernscore phonologische Wortflüssigkeit“ zeigte, dass anodale tDCS bei den Probanden unabhängig von der Gruppeneinteilung bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe im Vergleich zu denjenigen mit sham-Stimulation durchschnittlich zu signifikant höheren Lernscores führte (Score 10,96 bei atDCS und Score 6,53 für die sham-Stimulation, s. Abbildung 35; ($F(1,25) = 4.27, p \leq 0.05$)). Im Rahmen der semantischen Wortflüssigkeit unterschieden sich die Lernscores nicht signifikant voneinander (Score 6,41 bei atDCS und Score 5,93 für die sham-Stimulation; ($F(1,25) = 0.05, p \leq 0.82$)).

Im Vergleich der einzelnen Gruppen erzielten die jüngeren, gesunden Probanden (s. Abbildung 36a) bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe nach anodaler tDCS einen signifikant höheren Lernscore (Lernscore = 12,6) als im Rahmen der sham-Stimulation (Lernscore = 7,4).

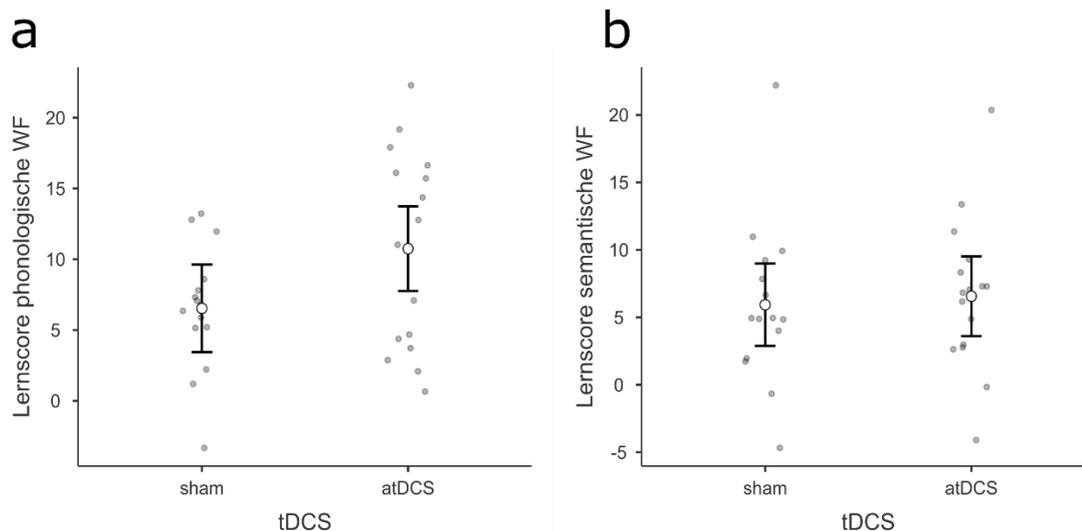


Abbildung 35: Vergleich der Lernscores der phonologischen (a, links) und semantischen (b, rechts) Wortflüssigkeitsaufgabe. Im Rahmen der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe waren die Lernscores nach anodaler tDCS signifikant höher als nach sham-Stimulation, bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe lag die Lernscores bei atDCS und sham-Stimulation kein signifikanter Unterschied vor.

Bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe konnte dieser Haupteffekt des Faktors *Stimulationsart* nicht beobachtet werden (Lernscore 3,6 für die atDCS und Lernscore 4 für die sham-Stimulation). Auch in der Gruppe der älteren, gesunden Probanden (s. Abbildung 36b) fiel der Lernscore der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe nach anodaler tDCS (Lernscore 12,6) signifikant höher aus als nach sham-Stimulation (Lernscore 4,8), hier war die Verbesserung noch ausgeprägter als bei der Gruppe jüngerer, gesunder Probanden. Somit existiert auch hier ein Haupteffekt des Faktors *Stimulationsart*. Bezüglich der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen atDCS (Lernscore 6,8) und der sham-Stimulation (Lernscore 7,6). Bei den Probanden mit MCI (s. Abbildung 36c) konnten keine signifikanten Unterschiede in der Variation des Lernscores beobachtet werden (phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe: Lernscore 7,7 bei atDCS und Lernscore 7,4 bei sham-Stimulation; semantische Wortflüssigkeitsaufgabe: Lernscore 8,8 bei atDCS und Lernscore 6,2 bei sham-Stimulation). Da für alle drei Gruppen und für beide Wortflüssigkeitsaufgaben sowohl bei anodaler tDCS als bei der sham-Stimulation positive Lernscores berechnet wurden, kann das Vorliegen eines Übungseffektes angenommen werden.

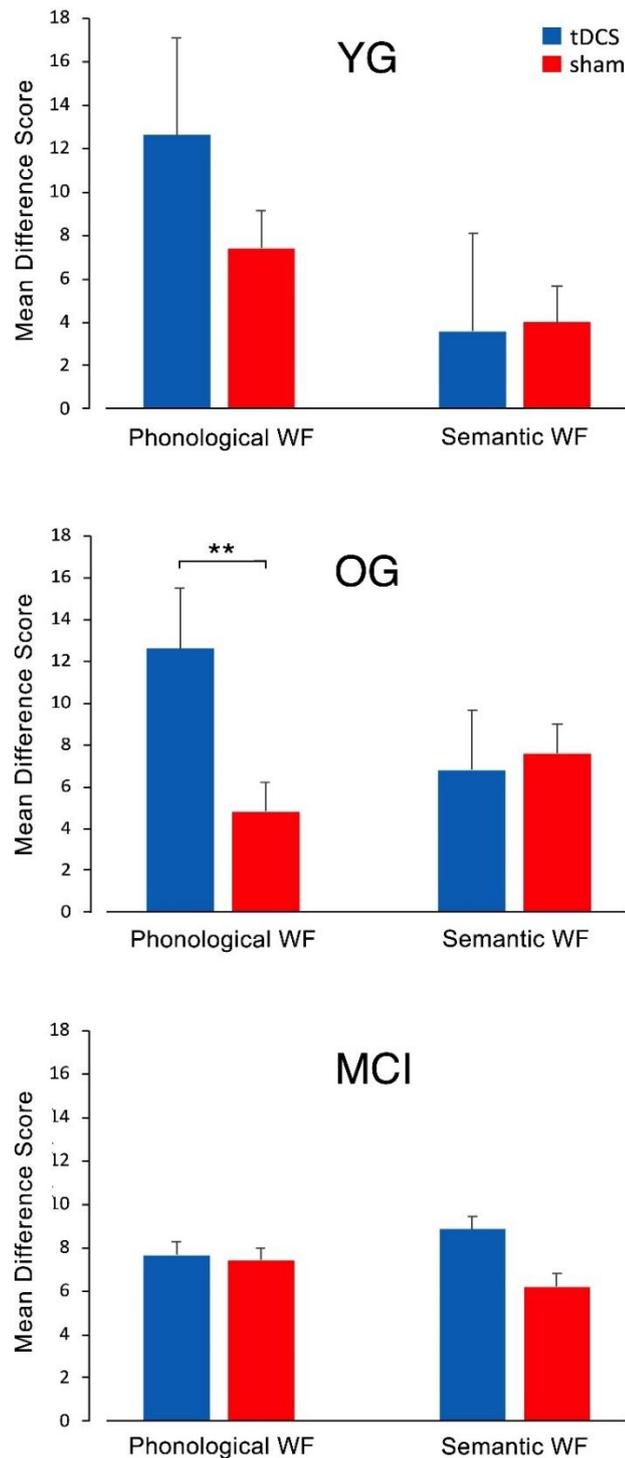


Abbildung 36: Darstellung der Lernscores der phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben aufgeteilt nach atDCS und sham-Stimulation für die jüngeren, gesunden Probanden (YG), die älteren, gesunden Probanden (OG) sowie die Probanden mit MCI. Beide Gruppen mit gesunden Probanden (YG und OG) erzielten nach anodaler tDCS einen signifikant höheren Lernscore bei der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe zeigten sich bei diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Probanden mit MCI zeigten bei den Lernscores der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe keine signifikante Variation zwischen atDCS und sham-Stimulation, bei der semantischen war der Lernscore nach sham-Stimulation sogar höher als nach atDCS (Heimann et al., 2023; submitted).

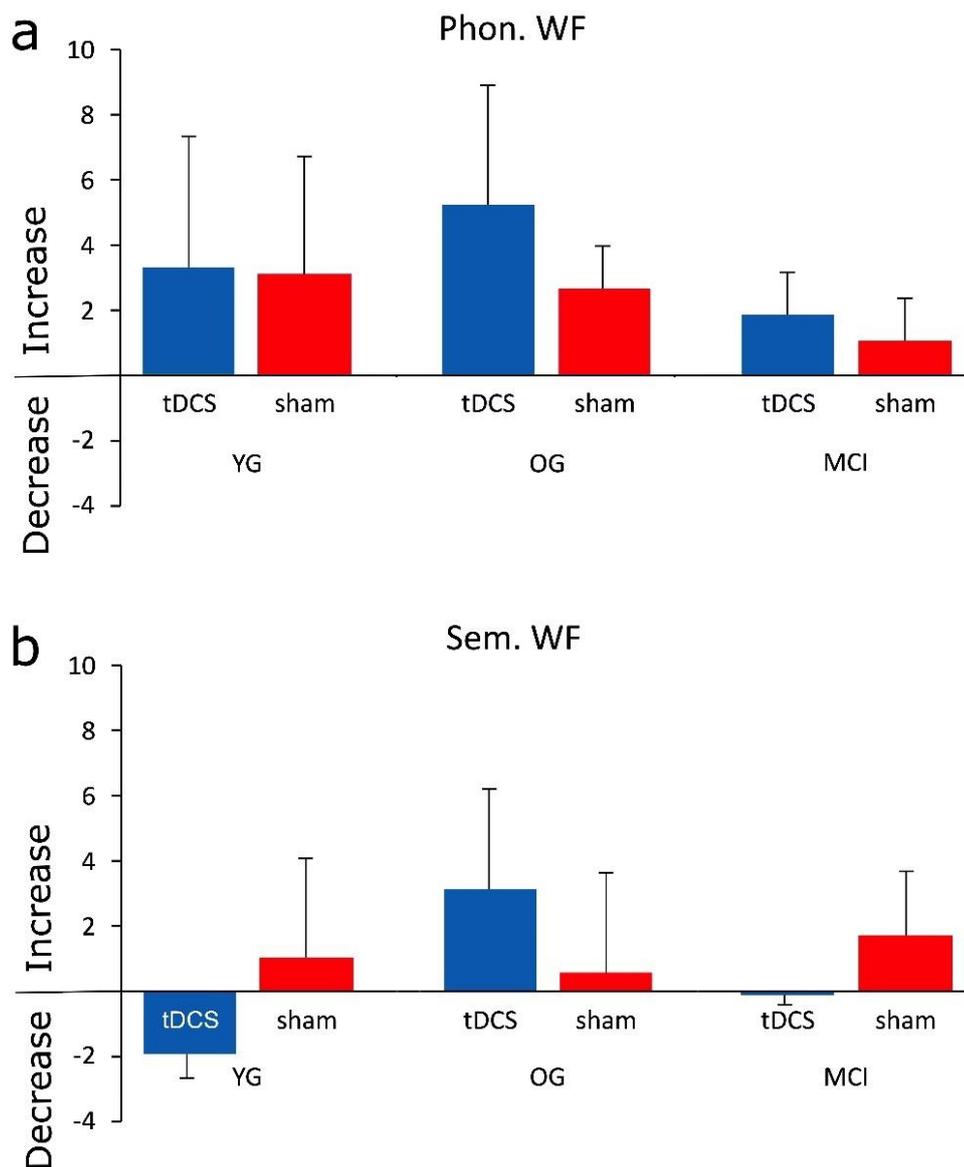


Abbildung 37 Lernscores (Subtraktion des berechneten LIs der Eingangs- von der Abschlussdiagnostik) für die phonologische (a) und die semantische (b) Wortflüssigkeitsaufgabe. Y-Achse: Diff LI phon WF = Lernscore für die phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe; Diff LI sem WF = Lernscore für die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe. Positive Lernscores zeigen eine Steigerung der Lateralisation an, negative Lernscores weisen auf eine Reduktion der Lateralisation hin (Heimann et al., 2023; submitted).

Beim Vergleich drei Gruppen hinsichtlich der Ausprägung der Lernscores wurden keine signifikanten Unterschiede gemessen (phonologische Wortflüssigkeit: $F(2,30) = 0.449$, $p \leq 0.64$; semantische Wortflüssigkeit: $F(2,30) = 1.26$, $p \leq 0.3$). Es lag zudem kein Interaktionseffekt *Gruppe*Stimulation* für die phonologische ($F(2,30) = 1.1$, $p \leq 0.35$) oder die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe ($F(2,30) = 0.27$, $p \leq 0.77$) vor. Tukey-

Post-hoc-Tests zeigten jedoch eine signifikant erhöhte WF-Leistung nach anodaler tDCS im Vergleich zur sham-Stimulation für die OG ($t = -2,95; p \leq 0,009$; s. Abbildung 37).

Die fTCD-Messung zeigte bei beiden Wortflüssigkeitsaufgaben für alle drei Gruppen während der Diagnostiksitzung eine Lateralisation in Richtung der linken Hemisphäre, was durch positive Lernscores beschrieben wird. Der Lateralisationsindex (LI) unterschied sich weder während der phonologischen noch der semantischen Wortflüssigkeit vor der Behandlung signifikant zwischen den drei Gruppen. Der LI während der phonologischen WF-Aufgabe nahm in allen Gruppen beim Vergleich von Sitzung 1 bis Sitzung 5 zu. Dieser Anstieg war in beiden Stimulationsbedingungen (atDCS und sham) messbar. Der LI während der semantischen WF-Aufgabe zeigte ebenfalls einen Gesamtanstieg mit Ausnahme der YG- und MCI-Gruppen, die in Sitzung 5 nach atDCS niedrigere LI-Werte aufwiesen als nach sham-Stimulation (s. Tabelle 7). Im Rahmen einer ANOVA-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der berechneten Lernscores der LIs zwischen den einzelnen Gruppen (phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe: $F(2,30) = 1.043, p \leq 0.37$; semantische Wortflüssigkeitsaufgabe: $F(2,30) = 1.87, p \leq 0.19$) oder beim Vergleich des Faktors *Stimulationsart* (phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe: $F(2,30) = 0.68, p \leq 0.42$; semantische Wortflüssigkeitsaufgabe: $F(2,30) = 0.73, p \leq 0.41$). Die Berechnung durch ein *generalized linear model* zeigte hingegen, dass die CBFVs während der phonologischen WF in der Abschlussdiagnostik signifikant stärker lateralisiert waren als in der Diagnostiksitzung ($\beta = 2.90, z = 3.36, p \leq 0.002$). Dieser Effekt unterschied sich jedoch nicht zwischen den Gruppen und wurde nicht durch die Art der Stimulation beeinflusst. Die LIs während der semantischen WF-Aufgabe änderten sich nicht signifikant von Sitzung 1 bis 5.

Bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe kam es bei den jüngeren, gesunden Probanden sowie den Probanden mit MCI hingegen zu einer Reduktion der Ausprägung der Sprachlateralisation, was durch negative Lernscores angezeigt wird.

Tabelle 6: Lernscores der Lateralisationsindizes (Subtraktion des berechneten LIs der Eingangs- von der Abschlussdiagnostik) für die phonologische und semantische Wortflüssigkeitsaufgabe sortiert nach Stimulationsart. YG = jüngere, gesunde Probanden; OG = ältere, gesunde Probanden; MCI = *mild cognitive impairment*.

Gruppe	Stimulation	<i>Difference-Score (LI)</i>	<i>Difference-Score (LI)</i>
		phonologische WF	semantische WF
YG	sham	1.21	0.81
	atDCS	3.32	-1.91
OG	sham	2.16	0.48
	atDCS	3.15	1.89
MCI	sham	0.88	1.04
	atDCS	1.25	-0.07

Im nächsten Schritt wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um einen möglichen Einfluss der Wortflüssigkeitsleistung auf die Ausprägung der Sprachlateralisation (LI) zu ermitteln (s. Abbildung 38). Hier zeigte sich, dass die berechneten Lernscores bei keiner der drei Gruppen korrespondierende Veränderungen in der Ausprägung der Sprachlateralisation in signifikantem Maße vorhersagen konnten (jüngere, gesunde Probanden: phonologische Wortflüssigkeit ($R^2 = 0.104$, $F(2,6) = 0.348$, $p \leq 0.72$), semantische Wortflüssigkeit ($R^2 = 2.99$, $F(2,6) = 1.28$, $p \leq 0.345$); ältere, gesunde Probanden: phonologische Wortflüssigkeit ($R^2 = 0.258$, $F(2,4) = 0.694$, $p \leq 0.52$), semantische Wortflüssigkeit ($R^2 = 0.08$, $F(2,4) = 0.189$, $p \leq 0.84$); MCI: phonologische Wortflüssigkeit ($R^2 = 0.271$, $F(2,4) = 0.744$, $p \leq 0.53$), semantische Wortflüssigkeit ($R^2 = 0.57$, $F(2,4) = 2.63$, $p \leq 0.19$)).

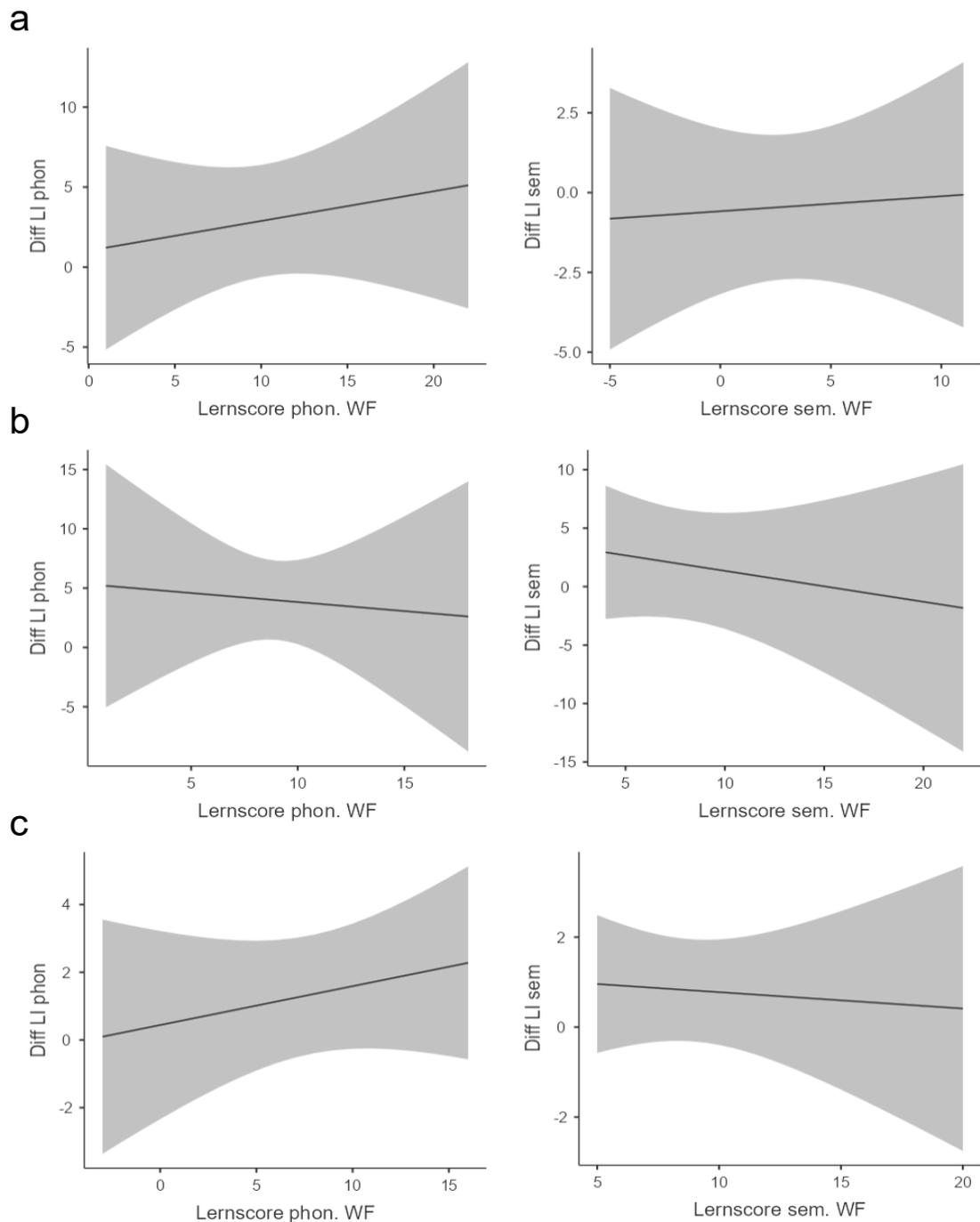


Abbildung 38: Lineare Regressionsanalyse mit den Lernscores der phonologischen (Lernscore phon. WF) und semantischen (Lernscore sem. WF) Wortflüssigkeitsaufgabe als Prädiktor und den Lernscores der im Rahmen der phonologischen (Diff LI phon) und semantischen (Diff LI sem) Wortflüssigkeitsaufgabe berechneten LIs als abhängige Variable für die jüngeren, gesunden Probanden (a), die älteren Probanden (b) sowie die Probanden mit MCI (c). ##Schrift anpassen ##

Beim Vergleich der DemTect-Scores zwischen Eingangs- und Abschlussdiagnostik (s. Tabelle 8) zeigte eine ANOVA einen Haupteffekt für den *between-subjects*-Faktor *Gruppe* ($F(1,25) = 74.194, p \leq 0.001$) sowie für den *within-subjects*-Faktor *Session* ($F(1,25) = 10.343, p \leq 0.004$). Zwischen anodaler tDCS und sham-Stimulation wurden über alle Probanden (und somit unabhängig von der Gruppeneinteilung) keine signifikanten Unterschiede gefunden ($F(1,25) = 0.19, p \leq 0.66$), somit lag kein Haupteffekt für den Faktor Stimulationsart vor. Die post-hoc-Analyse der drei Gruppen zeigte signifikant höhere Scores bei den jüngeren, gesunden Probanden sowie den älteren, gesunden Probanden im Vergleich zu den Probanden mit MCI (vgl. Tabelle 8). Zudem zeigte eine weitere ANOVA, dass lediglich bei den Probanden mit MCI die DemTect-Scores der Abschlussdiagnostik signifikant höher ausfielen als bei der Eingangsdiagnostik ($F(1,9) = 6.89, p \leq 0.028$), dies konnte für die jüngeren und älteren, gesunden Probanden nicht beobachtet werden. Für diese beiden Gruppen kann für den DemTect ein Deckeneffekt angenommen werden.

Tabelle 7: Mittlere DemTect-Scores der jüngeren, gesunden Probanden (YG), der älteren, gesunden Probanden (OG) sowie der Probanden mit MCI im Rahmen der Eingangsdiagnostik (Tag 1) und der Abschlussdiagnostik (Tag 5) nach der dreitägigen tDCS-Phase aufgeteilt nach Stimulationsart (sham/atDCS). Scores zwischen 9 und 12 markieren leichte, kognitive Beeinträchtigungen, Scores ≤ 8 beschreiben einen Demenzverdacht.

Gruppe	Stimulation	DemTect Eingangsdiagnostik	DemTect Abschlussdiagnostik
YG	sham	17.6	18
	atDCS	17.8	18
OG	sham	16.8	17.6
	atDCS	16.4	16.8
MCI	sham	10.2	11.2
	atDCS	11	12.67

In einer ANOVA-Analyse für den Untertest *Zahlen verbinden* (ZV) des NAI (s. Abbildung 39) zeigte sich ein Haupteffekt des *between-subjects*-Faktors *Gruppe* ($F(1,25) = 7.12, p \leq 0.004$) sowie des *within-subjects*-Faktors *Session* ($F(1,25) = 5.869, p \leq 0.023$).

Ein Haupteffekt des Faktors *Stimulationsart* wurde nicht gefunden. Die post-hoc-Analyse zeigte, dass sowohl die jüngeren als auch die älteren, gesunden Probanden signifikant kürzere Bearbeitungszeiten erzielten als die Probanden mit MCI.

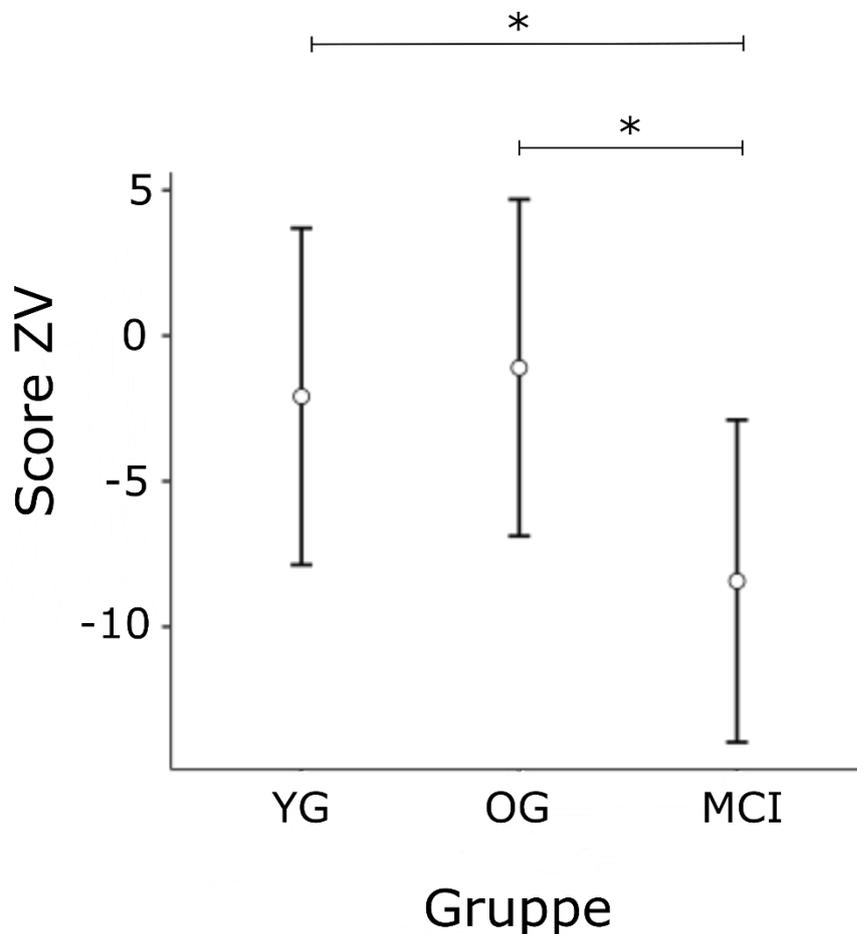


Abbildung 39: Vergleich der Scores für den Untertest *Zahlen verbinden* (ZV) des NAI aufgeteilt nach den drei Gruppen (Gruppe 1 = YG, Gruppe 2 = OG, Gruppe 3 = MCI). Y-Achse: Der Score ZV ergibt sich aus der Subtraktion der gemittelten Zeiten der Eingangsdiagnostik von der Abschlussdiagnostik.

Für den NAI-Untertest *Figurentest* (FT; s. Abbildung 40) wurde ein Haupteffekt für den *between-subjects*-Faktor *Gruppe* ($F(2,25) = 13.08, p < 0.001$) sowie für den *within-subjects*-Faktor *Session* ($F(1,25) = 14.79, p < 0.001$) gefunden. Zweitens zeigte sich ein Interaktionseffekt *Gruppe*Stimulationsart* ($F(2,25) = 3.81, p \leq 0.04$). Ein Haupteffekt für den Faktor *Stimulationsart* wurde dagegen nicht gefunden ($F(1,25) = 4.07, p \leq 0.06$).

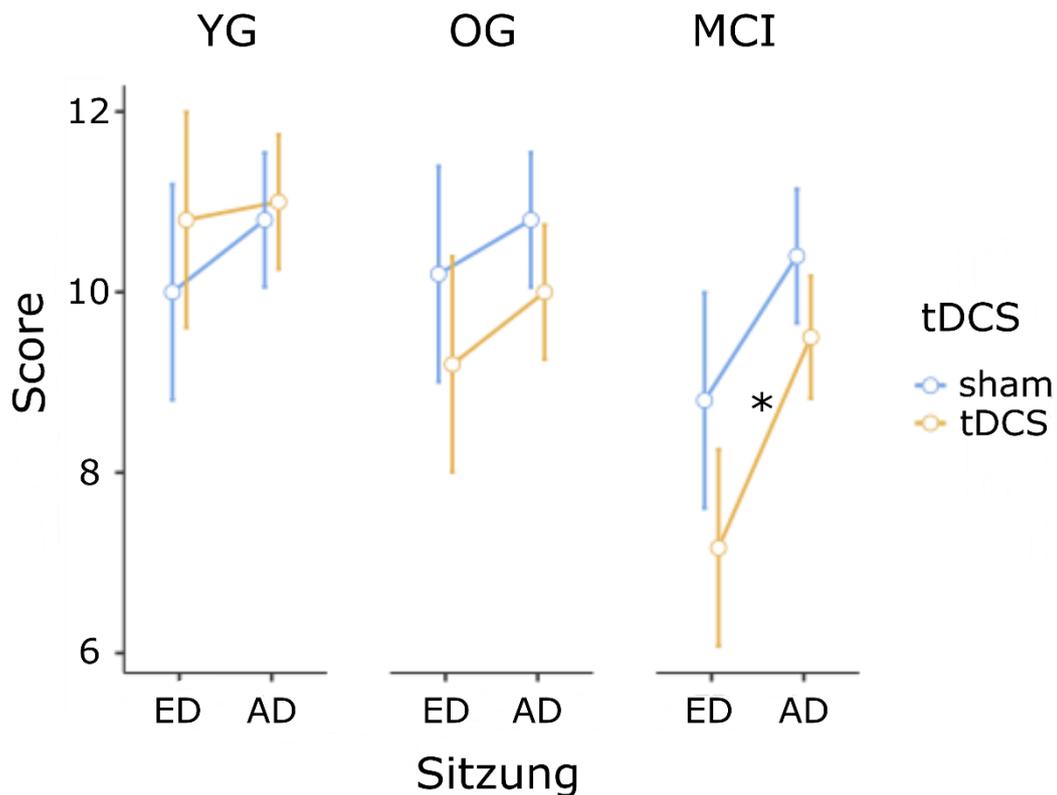


Abbildung 40: Mittlere Scores des NAI-Untertest Figurentest für die jüngere Gruppe (YG, links), die ältere Gruppe (OG, Mitte) sowie die Probanden mit MCI (rechts). Es wurden die Scores der Eingangsdiagnostik (ED) mit denen der Abschlussdiagnostik (AD) verglichen.

Beim Vergleich der Ergebnisse des MDBF, bei denen die Scores der Testitems für jede Kategorie (gut-schlecht *GS*, wach-müde *WM*, ruhig-unruhig *RU*) summiert und zwischen Eingangs- und Abschlussdiagnostik verglichen wurden, zeigte sich in einer ANOVA für die Auswertungskategorie *GS* kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($F(2,25) = 0.69, p \leq 0.51$) oder zwischen Eingangs- und Abschlussdiagnostik ($F(1,25) = 0.46, p \leq 0.5$). Auch hinsichtlich des Faktors *Stimulationsart* wurden keine Unterschiede bei den Befindlichkeits-Scores gefunden ($F(1,25) = 0.74, p \leq 0.4$). Es lagen zudem keine Interaktionseffekte vor. Für die Auswertungskategorie *WM* zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2,25) = 0.07, p \leq 0.9$) oder hinsichtlich des Faktors *Stimulationsart* ($F(1,25) = 1.1, p \leq 0.3$), jedoch unterschieden sich Eingangs- und Abschlussdiagnostik dahingehend signifikant voneinander, als dass Probanden nach atDCS angaben, sich wacher zu fühlen als diejenigen, die sham-Stimulation erhielten ($F(1,25) = 4.17, p \leq 0.05$). Es wurden keine Interaktionseffekte gefunden. In der Auswertungskategorie *RU* zeigten sich erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2,25) = 0.66, p \leq 0.52$), zwischen Eingangs- und

Abschlussdiagnostik ($F(1,25) = 1.76, p \leq 0.2$) oder bezüglich des Faktors *Stimulationsart* ($F(1,25) = 2.84, p \leq 0.1$). Auch hier zeigten sich keine Inter-aktionseffekte.

Für den post-hoc-Vergleich der phonologischen Wortflüssigkeitsleistung während der tDCS-Stimulationsphase (Session 2-4) zeigte sich im Rahmen einer *repeated-measures* ANOVA einen Haupteffekt für den Faktor *Session* ($F(2,48) = 22.410, p \leq 0.001$). Die Ergebnisse der post-hoc-Analyse sind in Tabelle 9 dargestellt. Zweitens zeigte sich ein Haupteffekt für den Faktor *Gruppe* ($F(2,24) = 7.6095, p \leq 0.003$). Die Ergebnisse der post-hoc-Analyse sind in Tabelle 10 dargestellt. Ein Haupteffekt für den Faktor *Stimulationsart* lag nicht vor ($F(1,24) = 0.13, p \leq 0.720$).

Tabelle 8: Post-hoc-Analyse (pTukey) des *within-subjects*-Faktor *Session* für die phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe während der tDCS-Phase.

Post-hoc-Vergleiche - Session							
Vergleich							
Session	-	Session	Mittlere Differenz	Std.-fehler	df	t	pTukey
tDCS 1	-	tDCS 2	-0.382	0.225	24.0	-1.70	0.226
tDCS 1	-	tDCS 3	-1.413	0.202	24.0	-7.01	< 0.001
tDCS 2	-	tDCS 3	-1.031	0.228	24.0	-4.53	< 0.001

Tabelle 9: Post-hoc-Analyse (pTukey) des *between-subjects*-Faktors *Gruppe* für die phonologische Wortflüssigkeitsaufgabe während der tDCS-Phase.

Post-hoc-Vergleiche - Gruppe							
Vergleich							
Gruppe	-	Gruppe	Mittlere Differenz	Std.-fehler	df	t	pTukey
YG	-	OG	0.220	1.11	25.0	0.199	0.978
YG	-	MCI	3.727	1.08	25.0	3.439	0.006
OG	-	MCI	3.507	1.08	25.0	3.236	0.009

Auch für den post-hoc-Vergleich der semantischen Wortflüssigkeitsleistung während der tDCS-Stimulationsphase (Session 2-4) zeigte sich im Rahmen einer *repeated-measures* ANOVA ein Haupteffekt für den *within-subjects*-Faktor *Session* ($F(2,48) = 11.35, p \leq 0.001$). Die zugehörige post-hoc-Analyse ist in Tabelle 11 abgebildet. Zweitens zeigte sich ein Haupteffekt für den *between-subjects*-Faktor *Gruppe* ($F(2,24) = 16.9483, p \leq 0.001$). Die post-hoc-Analyse ist Tabelle 12 dargestellt. Ein Haupteffekt für den Faktor *Stimulationsart* lag auch hier nicht vor ($F(1,24) = 0.03, p \leq 0.855$).

Tabelle 10: Post-hoc-Analyse (pTukey) des *within-subjects*-Faktors *Session* für die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe während der tDCS-Phase.

Post-hoc-Vergleiche - Session							
Vergleich							
Session	-	Session	Mittlere	Std.-	df	t	pTukey
			Differenz	fehler			
tDCS 1	-	tDCS 2	0.554	0.255	24.0	2.17	0.096
tDCS 1	-	tDCS 3	-0.691	0.218	24.0	-3.16	0.011
tDCS 2	-	tDCS 3	-1.244	0.305	24.0	-4.08	0.001

Tabelle 11: Post-hoc-Analyse (pTukey) des *between-subjects*-Faktors *Gruppe* für die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe während der tDCS-Phase.

Post-hoc-Vergleiche - Gruppe							
Vergleich							
Gruppe	-	Gruppe	Mittlere	Std.-	df	t	pTukey
			Differenz	fehler			
YG	-	OG	0.932	1.003	24.0	0.929	0.628
YG	-	MCI	5.248	0.983	24.0	5.339	< 0.001
OG	-	MCI	4.317	0.952	24.0	4.532	< 0.001

Beim Vergleich der Leistung der Wortgedächtnisaufgabe während der tDCS-Stimulationsphase (Session 2-4) zeigte sich für die konkreten Verben im Rahmen einer *repeated-measures* ANOVA ein Haupteffekt für den *within-subjects*-Faktor *Session* ($F(2,48) = 6.317, p \leq 0.004$). Zweitens zeigte sich ein Haupteffekt für den *between-subjects*-Faktor *Gruppe* ($F(2,24) = 13.908, p \leq 0.001$). Ein Haupteffekt des Faktors *Stimulationsart* lag nicht vor ($F(1,24) = 2.96, p \leq 0.098$).

Für die Wortgedächtnisaufgabe mit abstrakten Verben zeigte sich erneut ein Haupteffekt für den *between-subjects*-Faktor *Gruppe* ($F(2,24) = 8.59, p \leq 0.002$). Es zeigte sich kein Haupteffekt für den *within-subjects*-Faktor *Session* ($F(2,48) = 1.09, p \leq 0.344$) oder den Faktor *Stimulationsart* ($F(1,24) = 0.69, p \leq 0.415$).

6. Allgemeine Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einsatz anodaler Gleichstromstimulation (tDCS) in Kombination mit phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben bei einer Gruppe von Patienten mit MCI sowie zwei Gruppen von altersentsprechenden, gesunden Teilnehmern untersucht. Neben der quantitativen WF-Leistung war auch von Bedeutung, ob dies Auswirkungen auf die Richtung und die Ausprägung der Sprachlateralisation hat, was mit funktioneller Dopplersonographie (fTCD) gemessen wurde. In einer Pilotstudie führten wir eine Reliabilitätsprüfung in Form einer hochfrequenten Messung bei einem jungen, gesunden Probanden durch. Unsere Hauptstudie zeigte einen signifikanten Einfluss anodaler tDCS auf die Wortfindungsleistung bei gesunden älteren Probanden und ging dabei auf besondere Anforderungen in der nicht-invasiven Hirnstimulation bei pathologischen, kognitiven Defiziten, wie sie im Rahmen eines MCI auftreten können. Zur besseren Übersicht werden die Hypothesen aus dem Abschnitt 7.2 *Arbeitshypothesen* erneut aufgegriffen und im darauffolgenden Abschnitt diskutiert.

Unsere Forschungsfragen der fTCD-Reliabilitätsprüfung beinhalteten, ob fTCD in dieser Einzelfallprüfung reproduzierbare Ergebnisse bezüglich der Richtung und des Grades der Sprachlateralisation über mehrere *follow-up*-Messungen innerhalb von zehn Tagen liefern kann. In einem zweiten Schritt wurde zudem eine mögliche Korrelation zwischen der Wortflüssigkeitsleistung und Ausprägung der Lateralisation der jeweiligen sprachlichen Funktion untersucht. Die Reproduzierbarkeit wurde mittels phonologischer und semantischer WF-Aufgaben gemessen.

H1a: In jeder der sieben Sitzungen innerhalb eines kurzen Zeitraums sollte eine konsistente Richtung der Lateralisierung des gemessenen LIs gefunden werden.

In Übereinstimmung mit Knecht et al. (1998) ermittelten wir eine stabil reproduzierbare Richtung der hemisphärischen Lateralisierung in Richtung der linken Hemisphäre in jeder der sieben Sitzungen für beide WF-Aufgaben. Der Grad der Lateralisierung variierte bei beiden Aufgaben jedoch erheblich.

H1b: Die WF -Leistung korreliert positiv mit dem Grad des LI und somit der Ausprägung der Sprachlateralisation.

Eine lineare Regressionsanalyse zeigte, dass Variationen in der phonologischen WF-Leistung dieser Versuchsperson eine signifikante Vorhersage über Variationen von LI-Werten liefern konnten, bei der positive sowie negative Verschiebungen der phonologischen WF-Leistung zu einer entsprechenden Variabilität der LI-Werte führten. Daraus kann die Annahme abgeleitet werden, dass der Lateralisationsgrad kognitiver bzw. sprachlicher Funktionen kein statisches Konstrukt, sondern je nach der Leistungsfähigkeit während sprachlicher Aufgaben variiert. Im Gegensatz dazu konnten die LI-Werte bei der semantischen WF-Aufgabe in dieser Studie nicht signifikant durch die WF-Leistung vorhergesagt werden. Möglicherweise ist die semantische WF-Aufgabe dahingehend komplexer als die phonologische WF-Aufgabe, da hier im direkten Vergleich mehr kognitive Prozesse zur adäquaten Lösung der Aufgabe benötigt werden, z.B. Nutzen mentaler Bilder, semantischer Eigenschaften, Aktivierung aus dem Gedächtnis (Cerhan et al., 2002; Vonk et al., 2020). Daraus abgeleitet wäre anzunehmen, dass diese Aufgaben einen höheren kognitiven Load ermöglichen und damit die größere Variabilität in den Daten dieses untersuchten Probanden erklären könnten (Gabrić & Vandek, 2020; Riello et al., 2021).

Eine weitere mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte im Unterschied in den zugrundeliegenden, zerebralen Blutflussmustern während der Wortgenerierung zwischen den beiden Aufgaben verortet sein. Obwohl es während WF-Aufgaben zu einer globalen Zunahme der CBFV in bestimmten kortikalen, subkortikalen und zerebellären Bereichen kommt, treten während der phonologischen WF relativ erhöhte CBFV-Werte vor allem im inferioren, frontalen und im frontotemporalen Kortex auf. Im Gegensatz dazu verschoben sich während der semantischen WF die Muster erhöhter CBFV mehr in

Richtung des linken temporalen und temporoparietalen Kortex (Gourovitch et al., 2000). Dies könnte auf andere, teilweise nicht-linguistische kognitive Prozesse zurückzuführen sein. Obwohl Unsworth et al. (2011) keine signifikanten Unterschiede im Einfluss der zugrundeliegenden kognitiven Prozesse auf die WF-Leistung feststellten, könnten die unterschiedlichen regionalen, zerebralen Blutflussmuster mit den gemessenen Unterschieden in der Stärke der Korrelation zwischen WF-Leistung und der Ausprägung der gemessenen Sprachlateralisation zusammenhängen. Hier ist weitergehende Forschung erforderlich, um ein besseres Verständnis für die kognitiven Mechanismen zu erhalten, die diesen WF-Aufgaben zugrunde liegen und um ihre Verknüpfung mit regionalen, zerebralen Blutflussmustern zu erklären. Dennoch zeigen unsere Ergebnisse auf, dass Veränderungen in der WF-Leistung, zumindest im Rahmen phonologischer WF-Aufgaben, mit dem Grad der Sprachlateralisation in diesem Probanden verbunden sind.

Was die quantitative Leistung in der Wortproduktion betrifft, so produzierte der Proband während der phonologischen WF-Aufgaben in der letzten fTCD-Messung im Vergleich zu den ersten drei Sitzungen mehr Wörter, es trat lediglich ein Ausreißer in der WF-Leistung während der dritten Sitzung auf, bei der im Vergleich zu den restlichen vier Sitzungen die WF-Leistung deutlich niedriger war. Eine ähnliche Verbesserung wurde auch in der semantischen WF-Aufgabe gemessen, wobei die WF-Leistung des Teilnehmers in der sechsten im Vergleich zu den ersten vier sowie der letzten Sitzung deutlich besser war. Dies weist darauf hin, dass das wiederholte Training beider WF-Aufgaben bei gesunden Erwachsenen zu einem Übungseffekt führen kann.

In dieser Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Verläufen der mittleren WF-Leistung und den zugehörigen LI-Werten während der phonologischen WF-Aufgaben. Während diese Ergebnisse möglicherweise nicht für die gesamte Bevölkerung gültig sind, insbesondere für Linkshänder und beidhändige Personen, weisen sie darauf hin, dass die fehlende Korrelation zwischen diesen zwei Parametern, die von Lust et al. (2011) beschrieben wurden, wahrscheinlich auf das Studiendesign mit nur einer fTCD-Messung zurückzuführen ist. Außerdem könnten die Ergebnisse bei älteren Bevölkerungsgruppen von den hier beschriebenen Ergebnissen oder bei Patienten mit neurologischen bzw. neurodegenerativen Erkrankungen abweichen. Schlussfolgernd wird zur Untermuerung unserer Ergebnisse ein Vergleich mit links- und beidhändigen Probanden sowie mit unterschiedlichen Altersgruppen benötigt, der Bestandteil weitergehender Forschung sein sollte. Darüber hinaus sollten diese zukünftigen Studien in größeren Stichproben und mit vergleichbaren Multisession-Messungen durchgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse unserer Studie die Eignung der fTCD als Instrument zur Messung der Sprachlateralisation bestätigen bzw. befürworten und Zusammenhänge zwischen der Leistung in phonologischen WF-Aufgaben mit zerebralen Lateralisationsmustern über mehrere, aufeinanderfolgende Sitzungen aufzeigen können. Neben der Reproduzierbarkeit der sprachbezogenen Lateralisationsmustern dieses Probanden bestätigt die Studie, dass die fTCD eine praktikable, zeit- und platzökonomische Alternative zu fMRT-Untersuchungen ist, speziell wenn die zeitliche Auflösung von zerebralen Perfusionsmustern von besonderer Bedeutung ist oder wenn eine kostengünstige Alternative zu aufwändiger, apparativer Diagnostik benötigt wird. Die hohe Stabilität der Richtung der gemessenen Sprachlateralisation über mehrere, konsekutive Sitzungen unterstützt abschließend die Annahme, dass fTCD gut für Studiendesigns über längere Zeiträume oder für Studien mit weniger kooperativen Teilnehmern wie Kinder oder Patienten mit Demenz eignet.

Um die nach der Reliabilitätsprüfung entstandenen, offenen Forschungsfragen zu adressieren und gleichzeitig einen möglichen Effekt nicht-invasiver Hirnstimulation auf die WF-Leistung sowie die Ausprägung der Sprachlateralisation zu bestimmen, untersuchten wir in unserer Hauptstudie den Einfluss anodaler tDCS über dem linken IFG während der Durchführung von phonologischen und semantischen WF-Aufgaben. Die WF-Leistung und die Ausprägung der Sprachlateralisation wurden vor und nach dieser Stimulationsphase bei gleichzeitiger fTCD-Messung bestimmt und gemäß der zu beantwortenden Fragestellungen und Hypothesen miteinander verglichen.

In unserer Hauptstudie wurden drei Personengruppen unterschiedlichen Alters und kognitiver Fähigkeiten untersucht. Die jüngere gesunde Gruppe (YG) unterschied sich im Alter signifikant von der älteren gesunden Gruppe (OG) und den Personen mit MCI (MCI). Beim DemTect (Kalbe et al., 2004) erzielte die MCI-Gruppe eine signifikant niedrigere Punktzahl als die YG und OG. Die beiden letztgenannten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die Leistung in der phonologischen WF-Aufgabe war in der MCI-Gruppe signifikant niedriger als in der YG, jedoch nicht signifikant schlechter als in der OG. Die YG und OG unterschieden sich hierbei nicht. Bei der semantischen WF-Aufgabe wiederum produzierte die YG erneut signifikant mehr Wörter als die OG und die Patienten mit MCI, zudem wies auch die OG im Vergleich zur MCI-Gruppe eine signifikant bessere WF-Leistung auf.

Im Rahmen der weiterführenden, kognitiven Diagnostik zeigte sich beim Subtest *Zahlen verbinden* (ZV) des Nürnberger Altersinventars (NAI, Oswald & Fleischmann, 1993), dass sowohl die YG als auch die OG die Aufgaben signifikant schneller lösten als die MCI-Gruppe, ein signifikanter Unterschied zwischen YG und OG lag nicht vor. Im Subtest *Figurentest* (FT) des NAI erinnerten die YG und OG signifikant mehr Figuren als die MCI-Gruppe, erneut unterschieden sich YG und OG nicht signifikant voneinander. Bei der Durchführung des MDBF (Hinz et al., 2012) unterschieden sich die drei Gruppen hinsichtlich ihrer Befindlichkeitsangaben nicht signifikant voneinander.

Zusammenfassend unterschied sich die MCI-Gruppe vor der atDCS/Sham-Stimulation, die an den drei auf die Eingangsdiagnostik folgenden Sitzungen (Tag 2-4) stattfand, von den anderen beiden gesunden Gruppen (YG und OG) hauptsächlich in folgenden Kriterien: sie wiesen eine signifikant reduzierte Gedächtnisleistung (DemTect), einen signifikant schlechteren Score bei der nonverbalen Gedächtnisaufgabe (FT), eine signifikant längere Bearbeitungsdauer beim ZV und, für unsere Untersuchung von besonderem Interesse, eine signifikant schlechtere WF-Leistung im Rahmen der phonologischen und der semantischen WF auf. Die YG und OG unterschieden sich nur in der semantischen WF, wobei die Probanden der YG deutlich mehr korrekte Zielitems produzierten als die Probanden der OG. Diese Ergebnisse bzw. Symptomkonstellationen entsprechen den Kriterien für die Diagnose eines MCI wie von Petersen (2016) definiert.

Die fTCD-Messung zeigte eine Linkslateralisation des zerebralen Blutflusses bei beiden Wortflüssigkeitsaufgaben für alle drei Gruppen während der Eingangsdiagnostik, was Befunde in der Literatur untermauert (z.B. Heinzl et al., 2013). Interessanterweise unterschied sich der Lateralisationsindex (LI) bei beiden Aufgaben nicht signifikant zwischen den drei Gruppen. Dies widerspricht der Annahme, dass bei älteren Personen eine bessere Leistung bei kognitiven Aufgaben mit einer erhöhten bihemisphärischen Aktivität im Vergleich zu kognitiv beeinträchtigten Personen einhergeht, wie im HAROLD-Modell (Cabeza et al., 2002) postuliert. Zweitens konnten wir keine stärkere Ausprägung der Sprachlateralisation im Vergleich zu MCI-Patienten nachweisen, was teilweise in Widerspruch zu den Ergebnissen anderer WF-Untersuchungen mit MCI-Patienten darstellt (Yeung et al., 2016). Aufgrund der hohen Varianz innerhalb und zwischen den Gruppen vor der tDCS-Intervention haben wir Lernscores für die jeweiligen Scores durch Subtraktion der Eingangs- und der Abschlussdiagnostik berechnet, die als abhängige Variablen in die Statistik aufgenommen wurden.

Der Fokus unserer Untersuchung beinhaltete die Wirkung zusätzlicher tDCS/sham-Stimulation in Kombination mit drei Tagen WF-Training auf die WF-Leistung in der Abschlussdiagnostik (Tag 5).

H2a: Die Anwendung anodaler tDCS über dem linken IFG führt zu einer signifikanten Steigerung der phonologischen und semantischen WF-Leistung. Die drei Gruppen profitieren dabei gleichermaßen.

Anodale tDCS über dem linken inferioren, präfrontalen Kortex verbesserte die Leistung im Gegensatz zur sham-Stimulation in der phonologischen WF-Aufgabe signifikant. Die Unterschiede in der Leistung während der semantischen WF-Aufgaben zeigten durch anodale tDCS hingegen keinen zusätzlichen signifikanten Benefit. Dieser Effekt war in beiden Altersgruppen gesunder älterer Teilnehmer (YG und OG) vorhanden, jedoch nicht in der MCI-Gruppe. Dies stimmt mit Ergebnissen von Vannorsdall et al. (2016) überein, die eine bessere phonologische WF-Leistung nach atDCS über der linken Broca-Region messen konnten, während die semantische WF-Leistung nach sham-Stimulation besser war. Obwohl diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, verdeutlichen sie die Bedeutung unterschiedlicher neuronaler Netzwerke, die während phonologischer und semantischer WF aktiviert werden, was auch durch unsere Ergebnisse gestützt wird. Zudem stimmen die Ergebnisse mit früheren Befunden überein, die zeigten, dass eine erhöhte kortikale Perfusion in links-frontalen, kortikalen Regionen mit entsprechender neuronaler Aktivität während phonologischer WF-Aufgaben verbunden ist (Birba et al., 2017; Keilp et al., 1999). Daher könnte unsere Anwendung anodaler tDCS über dem linken IFG die signifikante Steigerung in der phonologischen WF-Leistung in beiden Gruppen gesunder älterer Teilnehmer erklären. Es sollte jedoch beachtet werden, dass sich unsere Ergebnisse dahingehend von früheren Untersuchungen unterscheiden, die eine signifikante Verbesserung sowohl bei phonologischen als auch bei semantischen WF-Aufgaben nach Stimulation über dem linken DLPFC berichteten (Cattaneo et al., 2011; Pereira et al., 2013). Die Positionierung der Elektroden während der tDCS unterscheidet sich in diesen Studien entscheidend von unserer Anwendung über dem linken IFG. Daraus resultieren Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit, was in diesem Fall darauf hindeutet, dass die Applikation bei Cattaneo et al. (2011) weitere, nicht primär aufgabenbezogene Netzwerke stimuliert bzw. moduliert. Auch andere Unterschiede im Studiendesign könnten eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bieten (Cattaneo et al., 2016).

Darüber hinaus zeigte eine aktuelle Studie von Vonk et al. (2020) sogar, dass die anatomische Dicke in frontalen und linksfrontalen Kortexstrukturen mit der phonologischen WF-Leistung korreliert und dass entsprechende anatomische Unterschiede in temporalen und (para-)hippocampalen Strukturen mit unterschiedlicher semantischer WF-Leistung bei gesunden Personen und Patienten mit MCI oder AD korrelieren. Da die Reduktion der kortikalen Perfusion in relevanten Hirnarealen mit dem Stadium des kognitiven Rückgangs bei MCI und AD korreliert (Chao et al., 2010), könnte dieser funktionelle Zusammenhang die signifikante Verbesserung erklären, die wir bei phonologischer, aber nicht semantischer WF gefunden haben. Semantische WF erfordert eine höhere kognitive Belastung und stützt sich auf andere, teilweise nichtsprachliche kognitive Prozesse (z.B. das Nutzen mentaler Bilder oder semantischer Eigenschaften mit Abruf aus dem semantischen System), die eine intakte, neuronale Verarbeitung in ausgedehnten temporalen und parietalen Arealen erfordern (Keilp et al., 1999; Vonk et al., 2020). Diese wurden nicht direkt durch die atDCS über dem linken IFG stimuliert. Dem gegenüber stehen jedoch Ergebnisse früherer Studien, die einen signifikanten Effekt von atDCS über dem linken IFG auch auf die semantische WF-Leistung bei gesunden älteren Teilnehmern (Meinzer et al., 2013, 2015) und bei Patienten mit demenzbedingtem kognitivem Rückgang (Penolazzi et al., 2013; Smirni et al., 2021) messen konnten. Ihre experimentelle Aufgabenstellung und die damit verbundene Wortfindung der Probanden wichen jedoch erheblich von unseren Aufgaben ab, daher ist ein direkter Vergleich nur bedingt möglich. In dieser Arbeit induzierte anodale tDCS bei Teilnehmern mit MCI im Vergleich zur sham-Stimulation keine signifikante Verbesserung der WF-Leistung. Basierend auf der aktuellen Studienlage ist anzunehmen, dass besonders von neurodegenerativen Prozessen betroffene Hirnregionen insgesamt eine reduzierte neuronale Aktivität aufweisen und somit kognitive Fähigkeiten nur unter bestimmten Bedingungen durch Interventionen wie atDCS verbessert werden können (Marcolini et al., 2022). Da anodale tDCS nur dann wirksam ist, wenn Neuronen in den stimulierten Hirnregionen aktiv sind, ist es möglich, dass die neuronalen Prozesse, die zur Erhöhung der WF bei Personen mit MCI erforderlich sind, nicht durch eine Stimulation von nur drei Tagen (wie in unserem Studiendesign) moduliert werden können. Jüngste Ergebnisse deuten beispielsweise darauf hin, dass bei MCI-Patienten z.T. erst nach 20 Tagen anodaler tDCS Verbesserungen der phonologischen und semantischen WF zu verzeichnen sind (Fileccia et al., 2019). Auf der anderen Seite wurde die Worterkennung bei MCI-Patienten bereits nach einmaliger Stimulation des temporalen Kortex signifikant verbessert (Balduin-Phillips et al., 2021). Es ist

möglich, dass die Stimulation des temporalen Kortex zu besseren Ergebnissen bei MCI führen könnte, wie auch von Chen et al. (2022) nahegelegt wird. Darüber hinaus verbesserte die kathodale Stimulation des rechten DLPFC die WF bei leicht betroffenen AD-Patienten, indem sie die Netzwerke der linken Hemisphäre durch kurzfristige Hemmung unterstützte (Smirni et al., 2021). Daraus könnte man schließen, dass bei MCI-Patienten verglichen mit gesunden, älteren Menschen nicht die gleichen Rahmenbedingungen für den Einsatz elektrischer Hirnstimulation gelten und diese daher nur bedingt vergleichbare Ergebnisse liefern kann. Folglich müssten die Stimulationsbedingungen an den neuronalen und kognitiven Status einer Person angepasst werden. Möglicherweise wird diese Annahme auch dadurch gestützt, dass nur in der MCI-Gruppe die semantische WF nach anodaler tDCS im Vergleich zur sham-Stimulation leicht erhöht war. Sie reagieren somit anders auf die Gleichstromstimulation als die Gesunden und anodale tDCS kann bei Ihnen Einfluss auf die semantische WF-Leistung haben, wie auch Yeung et al. (2016) berichten. Darüber hinaus halten Verbesserungen der WF bei MCI-Patienten möglicherweise nicht so lange an und können daher nur online während der Aufgabe beobachtet werden (Chen et al., 2022). In unserem Ansatz könnte die Messung der WF-Leistung in der letzten Sitzung und somit einen Tag nach der letzten anodalen Stimulation zu spät sein, um damit verbundene Verbesserungen im Vergleich zur sham-Stimulation zu erkennen – insbesondere bei nur drei Tagen elektrischer Hirnstimulation.

Eine weitere Fragestellung dieser Studie betraf den Lateralisationsindex (LI) während der phonologischen und der semantischen WF-Aufgaben, der mittels funktioneller transkranialer Doppler-Sonographie (fTCD) gemessen wurde. Der LI indizierte während der Eingangsdiagnostik in beiden Wortflüssigkeitsaufgaben für alle Gruppen eine linksdominante Lateralisation, unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den drei Gruppen.

H2b: Es gibt einen Unterschied in der Ausprägung der Sprachlateralisation während phonologischer und semantischer WF-Aufgaben, der durch einen Lateralisationsindex (LI) im Rahmen einer fTCD-Messung dargestellt wird. Es könnten Unterschiede zwischen den Gruppen existieren.

Bei der phonologischen WF war die Lateralisation des Blutflusses in der Abschlussdiagnostik in allen Gruppen signifikant höher als bei der Eingangsdiagnostik. Obwohl die Ausprägung der Sprachlateralisation nach anodaler tDCS im Vergleich zur sham-Stimulation insgesamt höher war, besonders bei der OG, war dieser Unterschied nicht

signifikant. Der Grund für die fehlende Signifikanz war vermutlich die hohe Varianz der LI-Werte innerhalb der Gruppen, die aufgrund von Schwierigkeiten der Messung bei einigen Probanden (z.B. durch unzureichende Qualität des Sonographie-Signals durch anatomische Faktoren wie die Knochendichte oder die Gefäßanatomie) entstand. Darüber hinaus wäre es möglich, dass ein signifikant erhöhter LI unmittelbar nach der Stimulation messbar sein könnte und im Rahmen unserer Abschlussdiagnostik, die 24 Stunden später durchgeführt wurde, nicht mehr nachzuweisen war. Da in allen Gruppen ein zunehmender Grad an Sprachlateralisation bei der phonologischen WF zu beobachten war, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass mehrtägiges WF-Training eine stärkere Lateralisation in Verbindung mit besserer WF-Leistung hervorrief (Yeung et al., 2016). Dies galt auch für die MCI-Gruppe, obwohl der Anstieg in der Ausprägung der Sprachlateralisation hier geringer war als in der YG oder der OG. Im Rahmen der semantischen WF nahm die Lateralisation in ähnlicher Weise nur bei der OG zu.

H2c: Der LI unterscheidet sich je nachdem, ob die Teilnehmer atDCS oder sham-Stimulation erhalten und ist nach atDCS höher, was einer stärker ausgeprägten Sprachlateralisation entspricht.

Die YG und die Patienten mit MCI zeigten bei der semantischen WF-Aufgabe nach anodaler tDCS im Vergleich zur sham-Stimulation eine Reduktion in der Ausprägung der Sprachlateralisation, wobei diese Veränderungen nicht signifikant waren. Der Befund, dass sogar negative LI-Differenzwerte in der YG- und der MCI-Gruppe bei der semantischen WF-Aufgabe gemessen wurden, könnte darauf zurückzuführen sein, dass 1) die semantische WF-Leistung nicht ausreichend durch anodale Stimulation des linken IFG moduliert werden kann und 2) eine Steigerung der semantischen WF-Leistung im Gegensatz zur phonologischen zu einer höheren Aktivierung in bilateralen und posterioren, neuronalen Neuronenverbänden und -netzwerken (Birn et al., 2010; Gourovitch et al., 2000; Kitabayashi et al., 2001) führt, wodurch es nicht zu einer Steigerung, sondern sogar einer leichten Reduktion der Sprachlateralisation in der fTCD kommen kann.

H2d: Es besteht eine Korrelation zwischen Steigerungen der WF-Leistung und den Steigerungen in der Ausprägung der Sprachlateralisation (LI).

Eine weitere Fragestellung in dieser Studie war, ob die Steigerung der WF-Leistung mit der Sprachlateralisation korreliert. In unserer Analyse bestimmten wir, ob der signifikante Anstieg des phonologischen WF nach tDCS mit einem signifikanten Anstieg des LI korreliert, wie von Yeung et al. (2016) postuliert oder, wie im HAROLD-Modell beschrieben, mit einem stärkeren bihemisphärischen, weniger stark lateralisiertem Muster (Cabeza et al., 2002). Weder im Rahmen der phonologischen noch der semantischen WF-Aufgabe konnte die WF-Leistung den Grad der linksdominanten Lateralisation vorhersagen, was mit den Ergebnissen von Lust et al. (2011) übereinstimmt. Ob dies durch die vergleichsweise geringe Stichprobengröße und damit erhöhte Variabilität der WF-Leistung bzw. der LI-Werte bedingt ist oder an der individuell teils schwierigen fTCD-Messung lag, konnte durch diese Studie nicht abschließend geklärt werden.

Die weiteren Screeningverfahren zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit (DemTect, Zahlen verbinden, Figurentest) zeigten in keiner der drei Gruppen signifikante Veränderungen in Abhängigkeit von atDCS/sham-Stimulation zwischen der ersten und der letzten Sitzung. Die Scores im DemTect stiegen jedoch für alle Gruppen an, was auf einen allgemeinen Lerneffekt hinweist. Dies galt auch für die Ergebnisse des NAI-Subtests ZV, hier zeigte sich in allen drei Gruppen eine generelle Reduzierung der benötigten Zeit zur Lösung der Aufgabe. Allerdings war hier die Verbesserung in der MCI-Gruppe ausgeprägter als in den YG- und OG-Gruppen, was mit der teilweise massiv erhöhten Bearbeitungsdauer in der Eingangsdagnostik zu erklären ist und nur unzureichend beantworten kann, ob das mehrtägige WF-Training sowie die Wortgedächtnisaufgabe mit konkreten und abstrakten Verben auch eine Erhöhung der kognitiven Bearbeitungsgeschwindigkeit begünstigen kann.

In Bezug auf die allgemeine Befindlichkeit der Teilnehmer, die mithilfe des MDBF bestimmt wurde, gaben die Probanden der YG an, nach den drei Tagen der anodalen tDCS im Vergleich zur sham-Stimulation signifikant wacher fühlten, wohingegen kein Unterschied bei der OG oder den Patienten mit MCI vorlag. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund könnte sein, dass die YG im Vergleich zur OG und MCI-Gruppe aufgrund ihres jüngeren Alters körperlich aktiver sind, was mit einem besseren psychosozialen Wohlbefinden verbunden ist (Finkenzeller et al., 2019) und daher bestimmte Dimensionen der Stimmungsbewertung beeinflussen könnte. Es ist möglich, dass die Intervention mit atDCS diese Unterschiede verstärkte.

Zusammenfassend zeigten sich im Rahmen der semantischen WF-Aufgabe und den weiteren kognitiven Tests im Gegensatz zur phonologischen WF-Aufgabe keine

signifikante Veränderung nach anodaler tDCS an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei gesunden älteren Menschen und älteren Menschen mit MCI. Dies weist darauf hin, dass die Stimulation des linken IFG im Besonderen zur Verbesserung der phonologischen WF geeignet ist, zumindest bei gesunden älteren Menschen ohne manifeste kognitive Defizite. Die Lateralisation in Richtung der linken Hemisphäre wurde durch anodale tDCS nicht signifikant beeinflusst, zeigte aber signifikant höhere LI-Werte nach drei Sitzungen mit multiplen Aufgaben zur phonologischen und semantischen WF. In zukünftigen Studien sollte der Blutfluss jedoch, besonders bei Patienten mit MCI und anderen dementiellen Syndromen, während atDCS gemessen werden, um zu überprüfen, ob sich die Sprachlateralisation online stärker verändert als offline. Um die semantische WF zu verbessern, müssten sehr wahrscheinlich eine andere Elektrodenkonfiguration und/oder eine häufigere Stimulation angestrebt werden. Die fehlende Verbesserung der phonologischen und semantischen WF in der MCI-Gruppe legt nahe, dass experimentelle Stimulationsparameter wahrscheinlich an den neuronalen und kognitiven Status einer Person angepasst werden müssen. Das intensive Training der Wortfindung und anderen kognitiven Funktionen ist vor dem Hintergrund der in dieser Studie erhobenen Ergebnisse und der aktuellen Studienlage bei einem MCI sicherlich sinnvoll. Hier kann aber im Krankheitsverlauf durch zusätzliche Interventionen, wie individualisierte atDCS oder möglicherweise auch weitere Stimulationsmethoden (beispielsweise TMS), ein möglichst langfristiger Erhalt kommunikativer Fähigkeiten unterstützt werden. Weitere Forschung mit größeren Stichproben und veränderten, wenn möglich individualisierten Stimulationsparametern sind erforderlich, um für MCI-Patienten und auch Patienten mit schwereren Demenzen (z.B. AD) möglichst effiziente Behandlungsansätze bereitzustellen, bei denen eine Kombination aus kognitivem Training und nicht-invasiver Hirnstimulation in stationären wie ambulanten Settings zur Rehabilitation neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen Anwendung findet.

7. Fazit und Ausblick

Das vorliegende Dissertationsprojekt untersuchte den Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation auf die Wortflüssigkeitsleistung sowie auf das Muster der gemessenen Sprachlateralisation (gemessen mit funktioneller, transkranieller Dopplersonographie) bei Patienten mit *mild cognitive impairment* (MCI) und gesunden, älteren Probanden. Eine Kernfrage dieses Projekts war, inwiefern die Wortfindungsleistung in phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben bei pathologischen Veränderungen im Rahmen eines MCI sowie im physiologischen Alterungsprozess moduliert werden können. Auch eine mögliche Korrelation zwischen der Wortflüssigkeitsleistung und der Ausprägung der Sprachlateralisation war in dieser Arbeit von Bedeutung, da bisherige Untersuchungen hinsichtlich dieser Frage zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen und aufgrund ihrer Studiendesigns nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass beide Gruppen von gesunden, älteren Probanden nach anodaler Gleichstromstimulation eine signifikant verbesserte Wortflüssigkeitsleistung aufwiesen als nach sham-Stimulation, bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe wurden keine Unterschiede nachgewiesen. Bei Patienten mit MCI wurde dagegen bei keiner der beiden Wortflüssigkeitsaufgaben ein Unterschied in der Anzahl produzierter Wörter zwischen anodaler Gleichstromstimulation und sham-Stimulation gemessen. In der fTCD-Messung konnte gezeigt werden, dass die Sprachlateralisation nach der Trainingsphase in allen drei Gruppen signifikant erhöht war. Dieser Effekt war jedoch unabhängig von tDCS und der Grad der Lateralisierung konnte in keiner der Gruppen anhand der Wortflüssigkeitsleistung vorhergesagt werden. Die phonologische Wortflüssigkeitsleistung kann also mithilfe einer dreitägigen Stimulation mit anodaler Gleichstromstimulation über dem linken Gyrus frontalis inferior bei gesunden älteren Menschen gesteigert werden. Wenn der kognitive Abbau hingegen ein bestimmtes Stadium erreicht hat, wie es bei einem MCI der Fall ist, scheint das von uns gewählte Paradigma nicht ausreichend effektiv zu sein.

Schlussfolgernd zeigte sich die tDCS als eine kostengünstige, mobil verwendbare und nebenwirkungsarme Variante nicht-invasiver Hirnstimulation, mithilfe derer die verbale Leistungsfähigkeit in Form von phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben im physiologischen Alterungsprozess signifikant moduliert und verbessert werden kann. Sind hingegen pathologische, neurologische bzw. -degenerative Veränderungen (z.B. im Rahmen eines MCI) vorhanden, müssen adäquate Anpassungen im Untersuchungsprotokoll vorgesehen werden. Hier könnte beispielsweise eine Reduktion der Dauer von Untersuchungs- und Stimulationssitzungen bei einer gleichzeitig

höherfrequenten Stimulation ein adäquates Design darstellen. Bezüglich des Einflusses auf die Sprachlateralisation ist die in diesem Projekt eingesetzte fTCD-Messung ca. 24 Stunden nach der letzten Gleichstromstimulation bei Patienten mit MCI eventuell ein zu großer Abstand, um diese sensiblen Interaktionen zwischen Wortflüssigkeitsleistung und dem Muster der abgeleiteten Sprachlateralisation abbilden zu können.

Zusammenfassend kann die transkranielle Gleichstromstimulation auch für Patienten mit neurodegenerativen bzw. dementiellen Erkrankungen eine kognitive oder kognitiv orientierte Sprachtherapie sinnvoll ergänzen. Zu beachten ist hier jedoch, dass die gewählten Stimulations- und Untersuchungsparameter an bestehende Defizite im Rahmen der Erkrankung angepasst werden. Hinsichtlich des materiellen und zeitlichen Aufwands und der seltenen Nebenwirkungen eignet sich die transkranielle Gleichstromstimulation aber sowohl im klinischen als auch im ambulanten Setting in der klinischen Forschung sowie im therapiebezogenen Kontext.

8. Literaturverzeichnis

- Agrell, B., & Dehlin, O. (1998). The clock-drawing test. *Age and Ageing*, *27*, 399–403.
- Albert, M., Duffy, F. H., & Naeser, M. (1987). Nonlinear changes in cognition with age and their neurophysiologic correlates. *Canadian Journal of Psychology*, *41*, 141–157.
- Albert, M. S. (2011). Changes in cognition. In *Neurobiology of Aging*, *32*, 58–63. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2011.09.010>
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biological Psychiatry*, *23*(3), 271–284.
- Badcock, N. A., Holt, G., Holden, A., & Bishop, D. V. M. (2012). dopOSCCI: A functional transcranial Doppler ultrasonography summary suite for the assessment of cerebral lateralization of cognitive function. *Journal of Neuroscience Methods*, *204*(2), 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.11.018>
- Badcock, N. A., Nye, A., & Bishop, D. V. M. (2012). Using functional transcranial Doppler ultrasonography to assess language lateralisation: Influence of task and difficulty level. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *17*(6), 694–710. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2011.615128>
- Balduin-Philipps, L. S., Weiss, S., & Mueller, H. (2021). Supporting auditory word recognition with transcranial direct current stimulation: effects in elderly individuals with and without objective memory complaints. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *29*(2), 1–23. <https://doi.org/10.1080/13825585.2020.1861203>
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, *386*(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Bikson, M., Paulus, W., Esmailpour, Z., Kronberg, G., & Nitsche, M. A. (2019). Mechanisms of Acute and After Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation*, 81–113. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95948-1_3
- Birba, A., Ibáñez, A., Sedeño, L., Ferrari, J., García, A. M., & Zimerman, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00016>
- Bishop, D. V. M., Badcock, N. A., & Holt, G. (2010). Assessment of Cerebral Lateralization in Children using Functional Transcranial Doppler Ultrasound (fTCD). *Journal of Visualized Experiments*, *43*, 1–5. <https://doi.org/10.3791/2161>
- Bishop, D. V. M., Watt, H., & Papadatou-Pastou, M. (2009). An efficient and reliable method for measuring cerebral lateralization during speech with functional transcranial Doppler ultrasound. *Neuropsychologia*, *47*(2), 587–590. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.09.013>

- Bradshaw, A. R., Woodhead, Z. V. J., Thompson, P. A., & Bishop, D. V. M. (2020). Investigation into inconsistent lateralisation of language functions as a potential risk factor for language impairment. *European Journal of Neuroscience*, *51*(4), 1106–1121.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14623>
- Brisson, R. T., De Cássia Leite Fernandes, R., Fulgêncio De Lima Arruda, J., Silva, L. D., Sales Dantas De Lima, M. A., & Zuma Rosso, A. L. (2021). Ultrasonographic Changes in Brain Hemodynamics in Patients with Parkinson's Disease and Risk Factors for Cerebrovascular Disease: A Pilot Study. *Parkinson's Disease*, *2021*, 1–6.
<https://doi.org/10.1155/2021/1713496>
- Bruckert, L. (2016). *Is language laterality related to language abilities?* [Thesis].
- Burke, D. M., MacKay, D. G., & James, L. E. (2000). Theoretical approaches to language and aging. In T. J. Perfect & E. A. Maylor (Eds.), *Models of cognitive aging* (pp. 204–237). Oxford University Press. <https://psycnet.apa.org/record/2001-00072-008>
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2011). Language and Aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (381–451). Psychology Press.
- Buss, S. S., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Therapeutic Noninvasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Physiology & Behavior*, *176*(12), 139–148. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000669>. Therapeutic
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701–710.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Campos-Magaleno, M., Leiva, D., Pereiro, A. X., Lojo-Seoane, C., Mallo, S. C., Nieto-Vieites, A., Juncos-Rabadán, O., & Facal, D. (2020). Longitudinal Patterns of the Tip-of-the-Tongue Phenomenon in People With Subjective Cognitive Complaints and Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Psychology*, *11*, 1–14.
<https://doi.org/10.3389/FPSYG.2020.00425/BIBTEX>
- Cappon, D., Jahanshahi, M., & Bisiacchi, P. (2016). Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00157>
- Catricalà, E., della Rosa, P. A., Parisi, L., Zippo, A. G., Borsa, V. M., Iadanza, A., Castiglioni, I., Falini, A., & Cappa, S. F. (2015). Functional correlates of preserved naming performance in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*, *76*, 136–152.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2015.01.009>

- Cattaneo, Z., Pisoni, A., Gallucci, M., & Papagno, C. (2016). tDCS Effects on Verbal Fluency: A Response to Vannorsdall et al (2016). *Cognitive and Behavioral Neurology*, *29*(3), 117–121. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000098>
- Cattaneo, Z., Pisoni, A., & Papagno, C. (2011). Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience*, *183*, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.058>
- Cerhan, J. H., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. C., Petersen, R. C., & Boeve, B. F. (2002). Diagnostic Utility of Letter Fluency, Category Fluency, and Fluency Difference Scores in Alzheimer's Disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *16*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1076/clin.16.1.35.8326>
- Chang, C.-H., Lane, H.-Y., & Lin, C.-H. (2018). Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00201>
- Chasles, M. J., Tremblay, A., Escudier, F., Lajeunesse, A., Benoit, S., Langlois, R., Joubert, S., & Rouleau, I. (2020). An examination of semantic impairment in amnesic MCI and AD: What can we learn from verbal fluency? *Archives of Clinical Neuropsychology*, *35*(1), 22–30. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz018>
- Chen, J., Wang, Z., Chen, Q., Fu, Y., & Zheng, K. (2022). Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Cognitive Function in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early/Mid Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, *12*(5). <https://doi.org/10.3390/brainsci12050562>
- Cockrell, J. R., & Folstein, M. F. (2002). Mini-mental state examination. *Principles and practice of geriatric psychiatry*, 140-141.
- Connaughton, V. M., Amiruddin, A., Clunies-Ross, K. L., French, N., & Fox, A. M. (2017). Assessing hemispheric specialization for processing arithmetic skills in adults: A functional transcranial doppler ultrasonography (fTCD) study. *Journal of Neuroscience Methods*, *283*, 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.03.010>
- Craik, F. I. M., Moscovitch, M., & Mcdowd, J. M. (1994). Contributions of Surface and Conceptual Information to Performance on Implicit and Explicit Memory Tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *20*(4), 864–875.
- Dartora, C. M., Borelli, W. V., Koole, M., & Marques da Silva, A. M. (2021). Cognitive Decline Assessment: A Review From Medical Imaging Perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 502. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2021.704661/BIBTEX>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? the posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H., & Ringelstein, E. B. (1997). AVERAGE: a Windows® program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *Journal of Neuroscience Methods*, *75*(2), 147–154. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(97\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(97)00067-8)

- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E. B., & Henningsen, H. (2000). Assessment of Hemispheric Language Lateralization: A Comparison between fMRI and fTCD. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *20*(2), 263–268. <https://doi.org/10.1097/00004647-200002000-00006>
- Deppe, M., Ringelstein, E. B., & Knecht, S. (2004). The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *NeuroImage*, *21*(3), 1124–1146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.016>
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Wright, C., Crocco, E., & Varon, D. (2013). Mild Cognitive Impairment. In J. F. Quinn (Ed.), *Dementia* (pp. 77–95).
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogiamanian, F., Barbieri, S., Scarpini, E., & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(7), 493–498. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
- Festini, S. B., Zahodne, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2018). Theoretical Perspectives on Age Differences in Brain Activation: HAROLD, PASA, CRUNCH—How Do They STAC Up? In *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.400>
- Fisher, G. G., Plassman, B. L., Heeringa, S. G., & Langa, K. M. (2008). Assessing the Relationship of Cognitive Aging and Processes of Dementia. In S. M. Hofer & D. F. Alwin (Eds.), *Handbook of Cognitive Aging: Interdisciplinary Perspectives* (340–350). SAGE Publications.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3), 187–221. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Flöel, A. (2014). TDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, *85*, 934–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>
- Fraudorf, S. H., Hourihan, K. L., Peters, R. A., & Benjamin, A. S. (2019). Aging and recognition memory: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *145*(4), 339–371. <https://doi.org/10.1037/bul0000185>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, *3*(7), 383–393. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Furuya, S., Klaus, M., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Altenmüller, E. (2014). Ceiling effects prevent further improvement of transcranial stimulation in skilled musicians. *Journal of Neuroscience*, *34*(41), 13834–13839. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1170-14.2014>
- Gabrić, P., & Vandek, M. (2020). Quantitative and qualitative differences in performance within the semantic and letter fluency tasks. *12th Annual Meeting of the Society for the Neurobiology of Language*.

- Gangemi, A., Colombo, B., & Fabio, R. A. (2021). Effects of short- and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: two randomized studies. *Journal of Psychiatric Research*, *33*(2), 383–390. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01546-8>
- Gebodh, N., Esmailpour, Z., Adair, D., Schestattsky, P., Fregni, F., & Bikson, M. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation Among Technologies for Low-Intensity Transcranial Electrical Stimulation: Classification, History, and Terminology. In H. Knotkova, M. A. Nitsche, M. Bikson, & A. J. Woods (Eds.), *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation* (3–43). Springer.
https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-95948-1_1
- Gill, C., Green, L., Bharadwaj, S., Allman, T., & Mehta, J. (2021). Identification of Word Retrieval Difficulties in the Normally Aging Population. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, *6*(3), 654–664. https://doi.org/10.1044/2021_PERSP-20-00192
- Gourovitch, M. L., Kirkby, B. S., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Gold, J. M., Esposito, G., Horn, J. D. van, & Berman, K. F. (2000). A Comparison of rCBF Patterns During Letter and Semantic Fluency. *Neuropsychology*, *14*(3), 353–360.
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.U.3.353>
- Groen, M. A., Whitehouse, A. J. O., Badcock, N. A., & Bishop, D. V. M. (2012). Does cerebral lateralization develop? A study using functional transcranial Doppler ultrasound assessing lateralization for language production and visuospatial memory. *Brain and Behavior*, *2*(3), 256–269. <https://doi.org/10.1002/brb3.56>
- Gutierrez-Sigut, E., Payne, H., & MacSweeney, M. (2015). Investigating language lateralization during phonological and semantic fluency tasks using functional transcranial Doppler sonography. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, *20*(1), 49–68.
<https://doi.org/10.1080/1357650X.2014.914950>
- Gutteridge, D. S., Saredakis, D., Badcock, N. A., Collins-Praino, L. E., & Keage, H. A. D. (2020). Cerebrovascular function during cognition in Parkinson's disease: A functional transcranial Doppler sonography study. *Journal of the Neurological Sciences*, *408*, 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116578>
- Haag, A., Moeller, N., Knake, S., Hermsen, A., Oertel, W. H., Rosenow, F., & Hamer, H. M. (2010). Language lateralization in children using functional transcranial Doppler sonography. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *52*(4), 331–336.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03362.x>
- Hansen, N. (2012). Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss. *Frontiers in Psychiatry*, *3*, 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00048>
- Hartje, W., & Poeck, K. (2006). *Klinische Neuropsychologie*. Thieme.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(2), 87–96.
<https://doi.org/10.1038/nrn1323>

- Heimann, F., & Müller, H. M. (2021). Die Bestimmung der Sprachlateralisation im Gehirn mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie (fTCD). In H. M. Müller (Ed.), *Sprache in Therapie und neurokognitiver Forschung*. Stauffenburg.
- Heimann, F., Weiss, S., & Müller, H. M. (2022). Reproducibility of hemispheric lateralization over several days using functional transcranial Doppler sonography (fTCD): a pilot single-case study of word fluency. *Journal of Integrative Neuroscience*, *21*(2), 1–10.
<https://doi.org/https://doi.org/10.31083/j.jin2102064>
- Heimann, F., Weiss, S., & Müller, H. M. (2023). Anodal transcranial direct current stimulation (atDCS) and functional transcranial Doppler sonography (fTCD) in healthy elderly and patients with MCI: Modulation of age-related changes in word fluency and language lateralization. [submitted]
- Henry, M. (2010). Treatment for Progressive Impairments of Language. *Perspectives on Neurophysiology and Neurogenic Speech and Language Disorders*, *20*(1), 13–20.
<https://doi.org/10.1044/NNSLD20.1.13>
- Hinz, A., Daig, I., Petrowski, K., & Brähler, E. (2012). Mood in the German population: norms of the Multidimensional Mood Questionnaire MDBF. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *62*(2), 52–57. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297960>
- Holczer, A., Németh, V. L., Vékony, T., Vécsei, L., Klivényi, P., & Must, A. (2020). Non-invasive Brain Stimulation in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment - A State-of-the-Art Review on Methodological Characteristics and Stimulation Parameters. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 1–32. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00179>
- Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10–20 system electrode placement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *66*(4), 376–382. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90206-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90206-9)
- Illingworth, S., & Bishop, D. V. M. (2009). Atypical cerebral lateralisation in adults with compensated developmental dyslexia demonstrated using functional transcranial Doppler ultrasound. *Brain and Language*, *111*(1), 61–65.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2009.05.002>
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., Na, S., Park, J., Knotkova, H., & Song, I. (2020). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Brain Stimulation*, *12*(5), 1222–1228. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.003.Effects>
- Jasper, H. H. (1958). Report of the Comttee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 370–375.
<https://doi.org/10.1213/00000539-192801000-00096>
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(2), 136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>

- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S., & Segal, O. (2001). *Boston Naming Test*.
- Keilp, J. G., Gorlyn, M., Alexander, G. E., Stern, Y., & Prohovnik, I. (1999). Cerebral blood flow patterns underlying the differential impairment in category vs letter fluency in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*, 1251–1261.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00032-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00032-9)
- Khedr, E. M., Salama, R. H., Abdel Hameed, M., Abo Elfetoh, N., & Seif, P. (2019). Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *33*(5), 384–394. <https://doi.org/10.1177/1545968319840285>
- Kim, S. S., Kim, T. H., & Lee, B. H. (2014). Effects of action observational training on cerebral hemodynamic changes of stroke survivors: A fTCD study. *Journal of Physical Therapy Science*, *26*(3), 331–334. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.331>
- Knecht, S. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, *123*(12), 2512–2518. <https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2512>
- Knecht, S., Deppe, M., Dräger, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E.-B., & Henningsen, H. (2000). Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, *123*(1), 74–81. <https://doi.org/10.1093/brain/123.1.74>
- Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., & Jokeit, H. (1997). Noninvasive Determination of Language Lateralization by Functional Transcranial Doppler Sonography. *Stroke*, *29*, 82–86. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.1.82>
- Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E.-B., Wirtz, M., Lohmann, H., Dräger, B., Huber, T., & Henningsen, H. (1998). Reproducibility of Functional Transcranial Doppler Sonography in Determining Hemispheric Language Lateralization. *Stroke*, *29*(6), 1155–1159. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.6.1155>
- Knotkova, H., Nitsche, M., Bikson, M., & Woods, A. J. (2019). *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications*. Springer.
- Ko, M.-H. (2020). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurorehabilitation. *Brain & Neurorehabilitation*, *14*(1), 1–9. <https://doi.org/10.12786/BN.2021.14.E9>
- Koen, J. D., & Rugg, M. D. (2019). Neural Dedifferentiation in the Aging Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(7), 547–559. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2019.04.012>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., de Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lehrner, J., Bodner, T., Dal-Bianco, P., & Schmidt, R. (2011). Demenzsyndrome. *Klinische Neuropsychologie*, 375–394. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0064-6_27

- Lim, E.-Y., Yang, D.-W., Cho, A.-H., & Shim, Y. S. (2018). Cerebrovascular Hemodynamics on Transcranial Doppler Ultrasonography and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *65*(2), 651–657.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180026>
- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., Opitz, A., Mehta, A., Pack, C. C., Krekelberg, B., Berényi, A., Parra, L. C., Melloni, L., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, *9*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
- Lohmann, H., Dräger, B., Müller-Ehrenberg, S., Deppe, M., & Knecht, S. (2005). Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *NeuroImage*, *24*(3), 780–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.053>
- Lust, J. M., Geuze, R. H., Groothuis, A. G. G., & Bouma, A. (2011). Functional cerebral lateralization and dual-task efficiency – Testing the function of human brain lateralization using fTCD. *Behavioural Brain Research*, *217*(2), 293–301.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.029>
- Luszcz, M. A., & Lane, A. P. (2012). Executive Function in Cognitive, Neuropsychological, and Clinical Aging. In S. M. Hofer & F. A. Duane (Eds.), *Handbook of Cognitive Aging: Interdisciplinary Perspectives* (193–206). SAGE Publications.
<https://doi.org/10.4135/9781412976589.n12>
- Malojčić, B., Giannakopoulos, P., Sorond, F. A., Azevedo, E., Diomedì, M., Oblak, J. P., Carraro, N., Boban, M., Olah, L., Schreiber, S. J., Pavlovic, A., Garami, Z., Bornstein, N. M., & Rosengarten, B. (2017). Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, *15*(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1186/s12916-017-0799-3>
- Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., Petesi, M., Orizio, I., Padovani, A., Borroni, B., & Cotelli, M. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy: tDCS and Physical Therapy in PD. *Movement Disorders*, *31*(5), 715–724.
<https://doi.org/10.1002/mds.26561>
- Marceglia, S., Mrakic-Sposta, S., Rosa, M., Ferrucci, R., Mameli, F., Vergari, M., Arlotti, M., Ruggiero, F., Scarpini, E., Galimberti, D., Barbieri, S., & Priori, A. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Cortical Neuronal Activity in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00134>
- Marcolini, S., Frentz, I., Sanchez-Catasus, C. A., Mondragon, J. D., Feltes, P. K., van der Hoorn, A., Borra, R. J. H., Ikram, M. A., Dierckx, R. A. J. O., & De Deyn, P. P. (2022). Effects of interventions on cerebral perfusion in the Alzheimer's disease spectrum: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, *79*, 1–22.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101661>

- Marra, A., Naro, A., Chillura, A., Bramanti, A., Maresca, G., De Luca, R., Manuli, A., Bramanti, P., & Calabrò, R. S. (2018). Evaluating Peripersonal Space through the Functional Transcranial Doppler: Are We Paving the Way for Early Detecting Mild Cognitive Impairment to Dementia Conversion? *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*(1), 133–143. <https://doi.org/10.3233/JAD-170973>
- McDonald, C. R., Gharapetian, L., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Holland, D., & Dale, A. M. (2012). Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 242–253. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2010.03.015>
- Meinzer, M., Darkow, R., Lindenberg, R., & Flöel, A. (2016). Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*, *139*(4), 1152–1163. <https://doi.org/10.1093/brain/aww002>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Floel, A. (2013). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily Reverses Age-Associated Cognitive Decline and Functional Brain Activity Changes. *Journal of Neuroscience*, *33*(30), 12470–12478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(9), 1032–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.159>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M. M., Nachtigall, L., Ulm, L., & Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00253>
- Minati, L., Edginton, T., Grazia Bruzzone, M., & Giaccone, G. (2009). Reviews: Current Concepts in Alzheimer's Disease: A Multidisciplinary Review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *24*(2), 95–121. <https://doi.org/10.1177/1533317508328602>
- Montgomery, E. B., Koller, C., Lamantia, J. K., Newman, C., Swanson-Hyland, E., Kaszniak, W., & Lyons, K. (2000). Early Detection of Probable Idiopathic Parkinson's Disease: I. Development of a Diagnostic Test Battery. *Movement Disorders*, *15*(3), 467–473.
- Morton, J. (1979). Facilitation in Word Recognition: Experiments Causing Change in the Logogen Model. *Processing of Visible Language*, 259–268. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0994-9_15
- Mulatti, C., Calia, C., de Caro, M. F., & della Sala, S. (2014). The cumulative semantic interference effect in normal and pathological ageing. *Neuropsychologia*, *65*, 125–130. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2014.10.007>
- Müller, H. M. (2013). *Psycholinguistik – Neurolinguistik: Die Verarbeitung von Sprache im Gehirn*. UTB.

- Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(4), 570–574.
<https://doi.org/10.1017/S1355617706060590>
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., Trinkka, E., & Golaszewski, S. (2012). Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, *2012*, 1–5.
<https://doi.org/10.1155/2012/687909>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*(3), 206–223.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*, *553*(1), 293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nutter-Upham, K. E., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Roth, R. M., Wishart, H. A., Pare, N., & Flashman, L. A. (2008). Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(3), 229–241.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2008.01.005>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Oswald, W. D., & Fleischmann, U. M. (1993). *Das Nürnberger Alters-Inventar NAI. Kurzbeschreibung, Testanweisung, Normwerte, Testmaterial*. Hogrefe.
- Payne, H., Gutierrez-Sigut, E., Subik, J., Woll, B., & MacSweeney, M. (2015). Stimulus rate increases lateralisation in linguistic and non-linguistic tasks measured by functional transcranial Doppler sonography. *Neuropsychologia*, *72*, 59–69.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.019>
- Payne, H., Gutierrez-Sigut, E., Woll, B., & MacSweeney, M. (2019). Cerebral lateralisation during signed and spoken language production in children born deaf. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *36*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100619>
- Payne, H. M. (2018). *Assessing language lateralisation using functional transcranial Doppler sonography*.

- Penolazzi, B., Pastore, M., & Mondini, S. (2013). Electrode montage dependent effects of transcranial direct current stimulation on semantic fluency. *Behavioural Brain Research*, *248*, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.007>
- Perceval, G., Flöel, A., & Meinzer, M. (2016). Can transcranial direct current stimulation counteract age-associated functional impairment? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *65*, 157–172. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.028>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 183–194. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2), 404–418. <https://doi.org/https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: Somatic and synaptic terminal effects. *Journal of Physiology*, *591*(10), 2563–2578. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.247171>
- Rajji, T. K. (2021). Neurodegenerative Cognitive Disorders. *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: Clinical Principles and Management*, 443–462. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76136-3_20
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHI044>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177–182.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age Differences in the Frontal Lateralization of Verbal and Spatial Working Memory Revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 174–187.
- Riello, M., Frangakis, C. E., Ficek, B., Webster, K. T., Desmond, J. E., Faria, A. V., Hillis, A. E., & Tsapkini, K. (2021). Neural Correlates of Letter and Semantic Fluency in Primary Progressive Aphasia. *Brain Sciences*, *12*(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI12010001>
- Rinehardt, E., Eichstaedt, K., Schinka, J. A., Loewenstein, D. A., Mattingly, M., Fils, J., Dura, R., & Schoenberg, M. R. (2014). Verbal Fluency Patterns in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *38*(1–2), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000355558>
- Ringelstein, E. B., Kahlscheuer, B., Niggemeyer, E., & Otis, S. M. (1990). Transcranial doppler sonography: Anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *16*(8), 745–761. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(90\)90039-F](https://doi.org/10.1016/0301-5629(90)90039-F)

- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men. *Neurology*, *78*(5), 342–351.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182452862>
- Rosch, R. E., Bishop, D. V. M., & Badcock, N. A. (2012). Lateralised visual attention is unrelated to language lateralisation, and not influenced by task difficulty – A functional transcranial Doppler study. *Neuropsychologia*, *50*(5), 810–815.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.015>
- Satz, P., Strauss, E., Hunter, M., & Wada, J. (1994). Re-Examination of the Crowding Hypothesis: Effects of Age of Onset. *Neuropsychology*, *8*(2), 255–262.
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.2.255>
- Schneider, B., Wehmeyer, M., & Grötzbach, H. (2014). *Aphasie*. Springer.
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-43648-6>
- Schneider-Garces, N. J., Gordon, B. A., Brumback-Peltz, C. R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B. P., Maclin, E. L., Gratton, G., & Fabiani, M. (2008). Span, CRUNCH, and Beyond: Working Memory Capacity and the Aging Brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(4), 177–182. <https://doi.org/https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21230>
- Sebastian, R., Cherry-Allen, K. M., Pruski, A., Sinkowitz, J., Stilling, J., Anaya, M. A., Cantarero, G., & Celnik, P. A. (2023). Clinical Implementation of Noninvasive Brain Stimulation in an Outpatient Neurorehabilitation Program. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, *102*(2), S79–S84.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002135>
- Silagi, M. L., Romero, V. U., de Oliveira, M. O., Trés, E. S., Brucki, S. M. D., Radanovic, M., & Mansur, L. L. (2021). Inference comprehension from reading in individuals with mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Belgica*, *121*(4), 879–887.
<https://doi.org/10.1007/S13760-019-01264-7/TABLES/3>
- Smirni, D., Oliveri, M., Misuraca, E., Catania, A., Vernuccio, L., Picciolo, V., Inzerillo, F., Barbagallo, M., Cipolotti, L., & Turriziani, P. (2021). Verbal Fluency in Mild Alzheimer’s Disease: Transcranial Direct Current Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *81*(3), 1273–1283.
<https://doi.org/10.3233/JAD-210003>
- Smith, G. E., & Bondi, M. W. (2013). *Mild Cognitive Impairment And Dementia*. Oxford University Press.
- Somers, M., Neggers, S. F., Diederer, K. M., Boks, M. P., Kahn, R. S., & Sommer, I. E. (2011). The Measurement of Language Lateralization with Functional Transcranial Doppler and Functional MRI: A Critical Evaluation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*(31), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00031>

- Stroobant, N., Buijs, D., & Vingerhoets, G. (2009). Variation in brain lateralization during various language tasks: A functional transcranial Doppler study. *Behavioural Brain Research*, *199*(2), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.040>
- Stroobant, N., Van Boxtael, J., & Vingerhoets, G. (2011). Language lateralization in children: A functional transcranial Doppler reliability study. *Journal of Neurolinguistics*, *24*(1), 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2010.07.003>
- Szaflarski, J. P., Holland, S. K., Schmithorst, V. J., & Byars, A. W. (2006). An fMRI study of language lateralization in children and adults. *Human Brain Mapping*, *27*(3), 202–212.
- Taler, V., & Jarema, G. (2006). On-line lexical processing in AD and MCI: An early measure of cognitive impairment? *Journal of Neurolinguistics*, *19*(1), 38–55. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROLING.2005.07.002>
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: A comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(5), 501–556. <https://doi.org/10.1080/13803390701550128>
- Unsworth, N., Spillers, G. J., & Brewer, G. A. (2011). Variation in verbal fluency: A latent variable analysis of clustering, switching, and overall performance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *64*(3), 447–466. <https://doi.org/10.1080/17470218.2010.505292>
- Vannorsdall, T. D., van Steenburgh, J. J., Schretlen, D. J., Jayatillake, R., Skolasky, R. L., & Gordon, B. (2016). Reproducibility of tDCS Results in a Randomized Trial: Failure to Replicate Findings of tDCS-Induced Enhancement of Verbal Fluency. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *29*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000086>
- Vega, J. N., & Newhouse, P. A. (2014). Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Current Psychiatry Reports*, *16*(10), 1–18. <https://doi.org/10.1007/S11920-014-0490-8>
- Vicenzini, E., Ricciardi, M. C., Altieri, M., Puccinelli, F., Bonaffini, N., Di Piero, V., & Lenzi, G. L. (2007). Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: A transcranial doppler study. *European Neurology*, *58*(2), 84–89. <https://doi.org/10.1159/000103642>
- Vonk, J. M. J., Bouteloup, V., Mangin, J. F., Dubois, B., Blanc, F., Gabelle, A., Ceccaldi, M., Annweiler, C., Krolak-Salmon, P., Belin, C., Rivasseau-Jonveaux, T., Julian, A., Sellal, F., Magnin, E., Chupin, M., Habert, M. O., Chêne, G., & Dufouil, C. (2020). Semantic loss marks early Alzheimer’s disease-related neurodegeneration in older adults without dementia. *Alzheimer’s and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *12*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1002/dad2.12066>
- Wahrig-Burfeind, R., Wahrig, G., & Krome, S. (2012). *Brockhaus, Wahrig, Wörterbuch der deutschen Sprache*. Wissenmedia.

- Weakley, A., Schmitter-Edgecombe, M., & Anderson, J. (2013). Analysis of verbal fluency ability in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(7), 721–731. <https://doi.org/10.1093/arclin/act058>
- Weiss, S., & Müller, H. M. (2017). Entwicklung von Nervensystem und Sprache sowie mögliche Störungen. In T. Lücke, S. Costard, & S. Ilsinger (Eds.), *Neuropädiatrie für Sprachtherapeuten*. Elsevier.
- Winkler, J., & Ludolph, A. J. (2004). *Neurodegenerative Erkrankungen des Alters*. Thieme.
- Woodhead, Z. V. J., Bradshaw, A. R., Wilson, A. C., Thompson, P. A., & Bishop, D. V. M. (2019). Testing the unitary theory of language lateralization using functional transcranial Doppler sonography in adults. *Royal Society Open Science*, 6(3), 1–21. <https://doi.org/10.1098/rsos.181801>
- World Alzheimer Report 2022 – Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support*.
- Yankner, B. A., Lu, T., & Loerch, P. (2008). The aging brain. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 3, 41–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.2.010506.092044>
- Yeung, A., Iaboni, A., Rochon, E., Lavoie, M., Santiago, C., Yancheva, M., Novikova, J., Xu, M., Robin, J., Kaufman, L. D., & Mostafa, F. (2021). Correlating natural language processing and automated speech analysis with clinician assessment to quantify speech-language changes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s dementia. *Alzheimer’s Research and Therapy*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13195-021-00848-X/TABLES/4>
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D. H. K., Yu, R., & Chan, A. S. (2016). Altered frontal lateralization underlies the category fluency deficits in older adults with mild cognitive impairment: A near-infrared spectroscopy study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 1–15. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2016.00059/BIBTEX>
- Zelinski, E. M., & Burnight, K. P. (1997). Sixteen-year longitudinal and time lag changes in memory and cognition in older adults. *Psychology and Aging*, 12(3), 503–513. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.3.503>
- Zimmerman, M., Nitsch, M., Giroux, P., Gerloff, C., Cohen, L., & Hummel, F. (2013). Neuroenhancement of the Aging Brain: Restoring Skill Acquisition in Old Subjects. *Annals of Neurology*, 73, 1–11. <https://doi.org/10.1002/ana.23761.Neuroenhancement>

9. Anhang

A) Edinburgh Handedness Index (Oldfield et al., 1970)

Fragen zur Händigkeit

Bitte geben Sie an, welche Hand Sie bei folgenden Tätigkeiten benutzen, indem Sie ein **+** in die entsprechende Spalte eintragen. Wenn Ihre Präferenz für eine Hand so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand benutzen würden, tragen Sie bitte **++** ein. Wenn Sie bei irgendeiner Aktivität beide Hände gleich oft nutzen, tragen Sie bitte in beide Spalten ein **+** ein.

Welche Hand benutzen Sie, wenn Sie...	Links	Rechts
... schreiben:		
... malen:		
... etwas werfen:		
... eine Schere benutzen:		
... sich die Zähne putzen:		
... ein Messer benutzen (ohne Gabel):		
... einen Löffel benutzen:		
... einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel):		
... ein Streichholz anzünden:		
... eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel):		
Mit welchem Fuß schießen Sie?		
Wenn Sie nur ein Auge nutzen, welches nutzen Sie dann?		

Hatten Sie jemals eine Tendenz zur Linkshändigkeit (in der Kindheit)? Ja Nein
 Gibt es Linkshänder in Ihrer näheren Verwandtschaft? Ja Nein

LQ: _____ Decile: _____ VP-ID.: _____

B) DemTect Version A (Kalbe et al., 2004)

DemTect® A

Name: _____ Untersuchungsdatum: _____
 Geschlecht: w m Geb.: _____ Alter: _____
 Schulbildung: _____ Beruf (evtl. vor Rente): _____

1) Wortliste

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>									
Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>									

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20)

Punkte laut Umrechnungstabelle

2) Zahlen umwandeln (siehe Rückseite)

Richtige Umwandlungen (max. 4)

3) Supermarktaufgabe (1 Min.)

<input type="checkbox"/>														
<input type="checkbox"/>														

Genannte Begriffe (max. 30)

4) Zahlen rückwärts

1. Versuch

- 7-2
- 4-7-9
- 5-4-9-6
- 2-7-5-3-6
- 8-1-3-5-4-2

2. Versuch

- 8-6
- 3-1-5
- 1-9-7-4
- 1-3-5-4-8
- 4-1-2-7-9-5

- 2
- 3
- 4
- 5
- 6

Längste richtig rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6)

5) Erneute Abfrage der Wortliste

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>									

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10)

Gesamtpunktzahl

Auswertung und Interpretation

Gesamtpunktzahl	Diagnose	Handlungsempfehlung
13-18	altersgemäße kognitive Leistung	nach 12 Monaten bzw. beim Auftreten von Problemen erneut testen
9-12	leichte kognitive Beeinträchtigung	nach 6 Monaten erneut testen – Verlauf beobachten
≤ 8	Demenzverdacht	weitere diagnostische Abklärung, Therapie einleiten



C) Protokollbogen Wortflüssigkeit mit fTCD-Messung

Protokoll fTCD: phonologische und semantische Wortgenerierung

Vorbereitung Experiment:

Fragebögen drucken

Experiment vorbereiten

Arbeitsplatz und Sonden/mobile Apparatur/Doppler-Rechner platzieren

VP-ID: _____

Datum: _____

Tätigkeit	Zeit	Notizen
1. Ankunft Proband	:	
2. Fragebögen ausfüllen: a. Kontraindikationen b. Einverständniserklärung c. Wohlbefinden	:	
3. Info Proband (Eingangsdagnostik) und Platzierung Detektion der MCA mit Handsonde	:	
4. Platzierung und Ausrichtung der mobilen Apparatur und fest installierten Ultraschallköpfe	:	
5. Einführung Experiment	:	
6. Mikro anschalten	:	
8. Übungsblock (Eingangsdagnostik)	:	
9. Experiment startet Wortgenerierung (phonol/semant) Wortgenerierung (phonol/semant)	: :	
12. Entkabeln; Fragebogen Wohlbefinden; Mikro aus	:	
13. Bezahlung Proband (Abschlussdiagnostik)	:	

Nach dem Experiment:

Sonden von Gel reinigen und desinfizieren

Bei Bedarf auch mobile Apparatur desinfizieren

Tonaufnahme sichern

Sonstige Notizen/Bemerkungen:

D) Protokollbogen Subtest *Zahlen verbinden* des NAI (Oswald & Fleischmann, 1993)

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NAI ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G	I-A		
TESTINSTRUKTION UND PROTOKOLLBOGEN						
<p>Vor der Testperson liegt das erste Übungsblatt des ZVT-G.</p> <p><i>"Diese Aufgabe heißt <u>Zahlen-Verbindungs-Test</u>. Bei diesem <u>Zahlen-Verbindungs-Test</u> müssen Zahlen miteinander verbunden werden und zwar so, wie man zählt. Also 1, 2, 3, 4 usw. Man soll also von der 1 zur 2 mit dem Stift einen Strich ziehen (mit dem Finger andeuten). Von der 2 dann weiter zur 3 usw.. Die nächste Ziffer ist immer ganz in der Nähe. Sie können das hier einmal versuchen."</i></p> <p>Der Testleiter vergewissert sich beim ersten Übungsblatt, daß die Testperson die Aufgabe verstanden hat und fährt fort:</p> <p><i>"Das war schon sehr gut. Wenn Sie beim nächsten Blatt (Vorlage des zweiten Übungsblattes) Ihren Stift etwas steiler und weiter hinten halten (zeigen), geht es noch besser. Versuchen Sie also möglichst schnell die Zahlen, so wie man zählt, miteinander zu verbinden."</i></p> <p>Nach dem zweiten Übungsblatt ist darauf hinzuweisen, daß sich die Linien auch überschneiden können, sodann wird das dritte Übungsblatt vorgegeben:</p> <p><i>"Sie können hier nochmals üben, möglichst schnell die Zahlen zu verbinden."</i></p>			<p>erstes Übungsblatt Ü1</p> <p>zweites Übungsblatt Ü2</p> <p>drittes Übungsblatt Ü3</p>			
<p>Vorlage der ersten und anschließend zweiten Testmatrize (T1 und T2).</p> <p><i>"Versuchen Sie jetzt hier möglichst schnell die Zahlen zu verbinden. Wenn Sie einen Fehler machen, so bessern Sie ihn bitte ganz schnell aus. Es kommt vor allem darauf an, schnell zu sein."</i></p> <p>Der Testleiter stoppt die Bearbeitungszeit für die erste und zweite Testmatrize.</p> <p>Treten unter Umständen von der Testperson unbemerkte Fehler auf, so veranlaßt der Testleiter deren Korrektur während der Testbearbeitung.</p> <p>Bei mehr als drei Fehlern und Bearbeitungszeiten über 300 Sekunden je Testmatrize wird der Test abgebrochen. Als Testwert werden dann 300 Sekunden protokolliert.</p>			<p>erstes Testblatt T1 zweites Testblatt T2</p> <p>Testblatt T1 in Sekunden: <input type="text"/></p> <p>Testblatt T2 in Sekunden: <input type="text"/></p> <p>Testwert (T1 + T2)/2 ZVT</p>			
<p>© 1994 W.D. Oswald & U.M. Fleischmann, Universität Erlangen-Nürnberg Nägelsbadstr. 25, D-91052 Erlangen Benutzung und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung</p>			<p>Nürnberger-Alters-Inventar NAI Zahlen-Verbindungs-Test G</p> <table border="1"> <tr> <td>ZVT</td> <td>I-A</td> </tr> </table>		ZVT	I-A
ZVT	I-A					

E) Testbogen Subtest *Zahlen verbinden* des NAI (Oswald & Fleischmann, 1993)

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NAI	T1-A																																				
			ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G																																					
<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px;">19</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px;">20</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px;">17</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px;">16</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px;">12</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px;">10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">21</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">18</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">15</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">13</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">9</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">22</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">23</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">1</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">14</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">7</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">8</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center; font-size: small;">ANFANG</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">27</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">25</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">24</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">2</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">3</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">26</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">28</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">29</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">30</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">4</td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; border-radius: 50%;">5</td> </tr> </table>					19	20	17	16	12	10	21	18	15	13	9	11	22	23	1	14	7	8			ANFANG				27	25	24	2	3	6	26	28	29	30	4	5
19	20	17	16	12	10																																			
21	18	15	13	9	11																																			
22	23	1	14	7	8																																			
		ANFANG																																						
27	25	24	2	3	6																																			
26	28	29	30	4	5																																			
© 1994 W.D. Oswald & U.M. Fleischmann, Universität Erlangen-Nürnberg Nägelsbachstr. 25, D-91052 Erlangen Benutzung und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung			Nürnberger-Alters-Inventar NAI Zahlen-Verbindungs-Test G																																					
			ZVT1-A																																					

F) Protokollbogen Figurentest des NAI (Oswald & Fleischmann, 1993)

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NAI FIGURENTEST	A																																							
<p><i>"Die folgende Aufgabe heißt <u>Figuren-Test</u>. Bei diesem <u>Figuren-Test</u> geht es darum, sich Figuren möglichst genau einzuprägen. Hier ist die erste Figur."</i></p> <p>Vorgabe des Übungsbeispiels. Das Testheft liegt auf dem Tisch vor der Testperson. Nach 10 Sekunden Darbietungszeit blättert der Testleiter um.</p> <p><i>"Bitte suchen Sie jetzt die Figur heraus, die Sie soeben gesehen haben."</i></p> <p>Testleiter bestätigt bzw. korrigiert Antwort, blättert nochmals zur Übungsvorlage zurück und ergänzt in jedem Falle:</p> <p><i>"Sie sehen, daß es sehr wichtig ist, sich alle Einzelheiten so genau wie möglich einzuprägen!"</i></p>																																											
<p>Anschließend Vorgabe der 12 Testfiguren jeweils 10 Sekunden:</p> <p><i>"Bitte prägen Sie sich jetzt diese Figur genau ein!"</i></p> <p>Es ist darauf zu achten, daß die Testperson während der gesamten Darbietungsdauer Ihre Aufmerksamkeit auf die Vorlage richtet. Testperson gegebenenfalls auffordern:</p> <p><i>"Bitte prägen Sie sich die <u>gesamte</u> Vorlage genau ein!"</i></p> <p>Nach 10 Sekunden blättert der Testleiter um:</p> <p><i>"Bitte suchen sie jetzt die Figur heraus, die Sie soeben gesehen haben."</i> (Kann bei den weiteren Vorlagen entfallen.)</p> <p>Testleiter gibt keine Rückmeldung darüber, ob die Antworten korrekt sind oder nicht!</p> <p>Testwert ist die Anzahl korrekt wiedererkannter Vorlagen. (Höchstwert: 12)</p>			<p style="text-align: center;">Übungsbeispiel</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Vorlagen</th> <th style="width: 15%;">richtig</th> <th style="width: 70%;">Antwort</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td style="text-align: center;">C</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>2</td><td style="text-align: center;">B</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>3</td><td style="text-align: center;">D</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>4</td><td style="text-align: center;">C</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>5</td><td style="text-align: center;">A</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>6</td><td style="text-align: center;">A</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>7</td><td style="text-align: center;">D</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>8</td><td style="text-align: center;">C</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>9</td><td style="text-align: center;">D</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>10</td><td style="text-align: center;">A</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>11</td><td style="text-align: center;">B</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> <tr><td>12</td><td style="text-align: center;">B</td><td style="background-color: #cccccc;"></td></tr> </tbody> </table> <p>Testwert: FT</p>		Vorlagen	richtig	Antwort	1	C		2	B		3	D		4	C		5	A		6	A		7	D		8	C		9	D		10	A		11	B		12	B	
Vorlagen	richtig	Antwort																																									
1	C																																										
2	B																																										
3	D																																										
4	C																																										
5	A																																										
6	A																																										
7	D																																										
8	C																																										
9	D																																										
10	A																																										
11	B																																										
12	B																																										
<small>© 1994 U.M. Fleischmann & W.D. Oswald, Universität Erlangen-Nürnberg Nägelsbachstr. 25, D-91052 Erlangen Benutzung und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung</small>			<small>Nürnberger-Alters-Inventar NAI Figurentest</small> <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; margin-left: 10px;"> <tr> <td style="padding: 2px 5px;">FT</td> <td style="padding: 2px 5px;">A</td> </tr> </table>		FT	A																																					
FT	A																																										

G) Protokollbogen Wortflüssigkeit mit tDCS-Stimulation

Protokoll tDCS: phonologische und semantische Wortgenerierung

Vorbereitung Experiment:

Elektroden, Kabel, sonst. Materialien platzieren

VP-ID: _____

Datum: _____

Tätigkeit	Zeit	Notizen
1. Ankunft Proband	:	
2. Fragebögen ausfüllen: a. Kontraindikationen b. Einverständniserklärung c. Wohlbefinden	:	
3. Info Proband und Platzierung d. Elektroden	:	
4. Einführung Experiment	:	
5. Mikro anschalten	:	
6. Übungsblock (Eingangsdiagnostik)	:	
7. Experiment startet		
Wortgenerierung (phonol/semant)	:	
Gedächtnis Verben (konkret/abstrakt)	:	
Gedächtnis Verben (konkret/abstrakt)	:	
Wortgenerierung (phonol/semant)	:	
8. Entkabeln; Fragebogen Wohlbefinden; Mikro aus	:	
9. Bezahlung Proband (Abschlussdiagnostik)	:	

Nach dem Experiment:

Schwämmchen und Elektroden waschen

Bei Bedarf auch Kopfband waschen

Tonaufnahme sichern

Sonstige Notizen/Bemerkungen:

H) Exemplarischer Ablauf der Verbgedächtnisaufgabe mit der Aufteilung der 20 konkreten und abstrakten Verben auf die 4 Übungsblöcke

Übungsblock, Verbkategorie	Items
Block 1, abstrakt	'stärken' 'richten' 'wandeln' 'nutzen' 'dienen' 'winden' 'hemmen' 'klären' 'fehlen' 'merken'
Block 2, konkret	'basteln' 'reden' 'schießen' 'hüpfen' 'kneifen' 'gießen' 'springen' 'essen' 'kämpfen' 'sprinten'
Block 3, konkret	'schwimmen' 'rufen' 'wühlen' 'bügeln' 'öffnen' 'schreiben' 'werfen' 'klatschen' 'tanzen' 'hocken'
Block 4, abstrakt	'rüsten' 'wünschen' 'schaffen' 'bahnen' 'sichern' 'wechseln' 'ähneln' 'bürgen' 'trauen' 'reizen'

10. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe, keine Textabschnitte von Dritten oder aus eigenen Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel und Quellen in der Arbeit angegeben habe. Die geltende Promotionsordnung der Fakultät für Linguistik und Literaturwissenschaft der Universität Bielefeld ist mir bekannt. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Vermittlungstätigkeiten oder für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die vorliegende Arbeit wurde von mir noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht und ich habe weder die Arbeit noch eine in wesentlichen Teilen ähnliche Arbeit oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier ^{°°} ISO 9706.

Bielefeld, den 03. April 2023

Unterschrift

