

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

DISSERTATION

Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation auf gesunde und
aphasische Sprachprozessierung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin

von
Robert Darkow
aus Bielefeld

Datum der Promotion: 07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	4
Hintergrund und Zielstellung.....	7
Methodik.....	7
Ergebnisse.....	12
Diskussion.....	16
Literaturverzeichnis.....	21
Eidesstattliche Versicherung.....	24
Anteilerklärung.....	25
Publikationen	
Experiment 1: Meinzer M, Jähnigen S, Copland D, Darkow R, Grittner U, Avirame K, Rodriguez A, Lindenberg R, Flöel A. Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. Cortex 50: 137-47, 2014.....	27
Experiment 2: Meinzer M* & Darkow R*, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. Brain 139 (4): 1152-63, 2016, *geteilte Erstautorenschaft.....	38
Experiment 3: Darkow R, Martin A, Würtz A, Flöel A, Meinzer M. Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Neural Processing in Post-Stroke Aphasia. Human Brain Mapping 38 (3): 1518-1531, 2017.....	50
Lebenslauf.....	68
Vollständige Publikationsliste.....	69
Danksagung.....	71

Abkürzungs- und Einheitenverzeichnis

AAT	Aachener Aphasie Test (1)
atDCS	physiologisch wirksame anodale tDCS mit inaktiver Kathode
BDNF	(engl.: brain derived neurotrophic factor) Wachstumsfaktor
C	Coulomb
CETI	(engl.: Communicative Effectiveness Index) Kommunikationsfragebogen (2)
CI	Konvidenzintervall
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzenimeter
EHIS	Edinburgh Handedness Inventory Score (3)
fMRT	(engl.: funktionell magnetic resonance tomography) funktionelle Bildgebung
h	Stunde
HWL	Hierarchische Wortlisten (4)
ICA	(engl.: independent component analysis) Unabhängigkeitsanalyse
Lj	Alter in Lebensjahren
m	männlich
M1	primärmotorische Rinde
M1-atDCS	atDCS über dem linken Handmotorkortex (10-20-System: C3 (5))
mA	Milliampere
PCQ	(engl.: Partner Communication Questionnaire) Partner Kommunikationsfragebogen (6)
RCT	(engl.: randomized controlled trail) randomisierte, kontrollierte Studie
RT	Reaktionszeit
s	Sekunden
SD	Standardabweichung
sham-tDCS	(engl.: sham: Schein) physiologisch unwirksame Placebo-tDCS
tDCS	(engl.: transcranial direct current stimulation) transkranielle Gleichstromstimulation
TPJ-atDCS	atDCS über dem temporoparietalen Übergang (10-20-System: Cp5)
w	weiblich
X	arithmetisches Mittel

Zusammenfassung

Einleitung: Neuromodulatorische Verfahren werden zunehmend hinsichtlich ihres Potentials, kortikale Leistungsfähigkeit zu beeinflussen, evaluiert. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) hat in ersten Studien positive Effekte auf motorische und höhere kognitive Funktionen zeigen können. Für die Beeinflussung der Sprachdomäne bei gesunden und aphasischen Probanden liegen noch keine belastbaren Ergebnisse aus RCTs vor. Deshalb soll bei gesunden Probanden der Einfluss auf ein mehrtägiges Lernen neuer lexikalischer Inhalte evaluiert werden. In der aphasischen Rehabilitation sollen das Fazilitierungspotential von Sprachlernprozessen sowie zugrundeliegende neuronale Wirkmechanismen evaluiert werden.

Methodik: Studie 1 soll als Machbarkeitsstudie prüfen, ob Sprachlernprozesse durch CPJ-atDCS bei gesunden, jungen Probanden in ihrer Wirksamkeit gesteigert werden können. In einem zweiarmigen Design lernen 40 Probanden über fünf Tage neue lexikalische Einträge unter CPJ-atDCS oder SHAM-tDCS, behaviorale Leistungen werden unmittelbar nach dem Training und nach Ablauf einer Woche erhoben. Studie 2 untersucht den Einfluss von M1-atDCS auf ein hochfrequentes Benenningstraining bei chronischer Aphasie sowie die Wirkung auf ungelernete Kontrollitems und alltagsrelevante Sprache mit sechsmonatiger Nachuntersuchung. In einem zweiarmigen Design wurden 26 Probanden während acht Tagen in jeweils zwei 90minütigen Therapiesitzungen simultan atDCS oder sham-tDCS appliziert. Studie 3 identifiziert neuronale Korrelate von M1-atDCS unter simultaner funktioneller Bildgebung und vermeidet durch einen provozierten Deckeneffekt konfundierende Korrelate behavioraler Veränderungen: 14 Patienten mit Restaphasie wurden unter funktioneller Bildgebung und simultan stattfindender M1-atDCS zuvor korrekt und rasch benannte Items präsentiert und resultierende kortikale Aktivierungsmuster mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Ergebnisse: In Studie 1 zeigten sich unter TPJ-atDCS umfassendere und schnellere Lernleistungen, die unmittelbar nach der Intervention und nach Ablauf einer Woche nachweisbar waren. In Studie 2 zeigten sich nach M1-atDCS eine bessere Konsolidierung von Therapie- und Transfereffekten sowie eine Generalisierung auf

die Alltagskommunikation. In Studie 3 zeigten sich als neuronales Korrelat von M1-atDCS eine Abnahme der kortikalen Aktivierungsintensität im anterioren cingulären Cortex, linken Inselkortex und rechtem Gyrus lingualis bei gesteigerter funktioneller Konnektivität des verbliebenen sprachlichen Netzwerks sowie eine Annäherung an Aktivierungsmuster der gesunden Kontrollen.

Schlussfolgerung: Mit in Quantität und Akzeleration gesteigerter Einspeicherung neuer lexikalischer Einträge bei jungen gesunden Probanden zeigte tDCS das Potential, Sprachlernprozesse in ihrer Wirksamkeit zu steigern. Signifikant bessere Konsolidierungsleistungen unter Verum für trainierte Items, signifikant gesteigerte Transferleistungen und Verbesserungen in alltagsrelevanten Kommunikationsparametern verdeutlichen das Potential dieses neuromodulatorischen Verfahrens in der Rehabilitation aphasischer Beeinträchtigungen. Als zugrundeliegender Wirkmechanismus konnte ein reduzierter kortikaler Prozessierungsaufwand bei gesteigerter funktioneller Konnektivität aufgabenspezifischer Netzwerke identifiziert werden.

Introduction: Recently, growing interest emerged in the enhancement of human potential by means of non-invasive brain stimulation. In particular, atDCS has been shown to exert beneficial effects on motor and higher cognitive functions. High quality studies fulfilling methodically first class criteria assessing the impact of multiple stimulation sessions are scarce and have not yet been conducted in the language domain with healthy individuals and patients with aphasia.

Methods: Study 1 aimed to investigate, whether language learning could be facilitated by atDCS in healthy young participants. In this two armed study 40 participants learned new lexical entries over five days with simultaneous CPJatDCS. Study 2 aimed to evaluate the potential benefits of M1-atDCS in a high frequent naming therapy in chronic aphasia. In this two armed study 26 patients were treated over eight days. Behavioral Performance and communicative skills were tested immediately after the training and after a six-months-follow-up. Study 3 aimed to identify the neuronal underpinning of M1-atDCS with fMRI. In a crossover-study 14 patients suffering from residual aphasia named items during an fMRI scan with

simultaneous application M1-atDCS, cortical activation was compared with healthy controls.

Results: In study 1 TPJ-atDCS facilitated more and faster learning, results were maintained throughout the one-week-follow-up. In study 2 M1-atDCS evoked better consolidation of facilitated naming results and transfer effects as well as generalization on daily communication skills rated by primary care giver. Consolidation remained stable during six months follow-up in the active group, while participants receiving sham-stimulation dropped down to baseline niveau. In study 3 a significant decrease of cortical activation in the anterior cingulate cortex, left insula and right lingual gyrus accompanied with a significant increase in functional connectivity of the remaining language- and task-related network could be identified as neuronal correlate of M1-atDCS. Compared with healthy controls, atDCS resulted in overall “normalization” of brain function in the patients.

Discussion: These results elucidate the potential of tDCS in rehabilitation of language impairment in aphasia. Reduced cortical effort in language processing and increased language- and task-related functional connectivity seem to be the neuronal underpinning of these tDCS effects. The present studies provide direct evidence that atDCS facilitates language learning over repeated sessions in healthy individuals and that these gains are maintained over time. Thereby, these results contribute important novel information about the potential of atDCS to enhance language re-learning in clinical populations.

1 Hintergrund und Zielstellung

Neuromodulatorische Verfahren sind hinsichtlich ihres Potentials, Verhaltens-, Lern- und Gedächtnisprozesse zu modulieren, Gegenstand klinischer Evaluationsverfahren (7). TDCS ist ein nicht invasives Verfahren der physikalischen Neuromodulation, in dem durch am Kopf angebrachte Elektroden ein intrakranieller Stromfluss erzielt wird (8), über eine Auslenkung des Ruhemembranpotentials die kortikale Exzitabilität moduliert und synaptische Plastizität beeinflusst werden kann: die Grundlage für Lern- und Erinnerungsleistungen (9). Erste Ergebnisse zeigten positive Befunde für tDCS als Therapieadjuvanz in der Rehabilitation der Aphasie, sind aber durch methodische Schwächen und kleine Stichproben nicht sicher interpretierbar (für eine Übersicht siehe (10) (11)). Daher soll in *Experiment 1* der Einfluss von tDCS auf Sprachlernprozesse bei gesunden Probanden und damit ohne Konfundierungen durch Reorganisationsprozesse des Sprachsystems nach Schlaganfall evaluiert werden. In *Experiment 2* soll das Potential von M1-atDCS hinsichtlich der Fazilitierung von Sprachtherapie bei chronischer Aphasie methodisch hochwertig in einem zweiarmigen RCT evaluiert werden unter Bewertung 1) eines mit möglichst wenig Aufwand in die klinische Routine implementierbaren Stimulationsprotokolls 2) evozierbarer Transfereffekte 3) alltagsnaher Sprachparameter als Maß zur Beurteilung einer Modulation kommunikativer Partizipationsfähigkeit. Die den tDCS-induzierten Fazilitierungen zugrundeliegenden neuronalen Prozesse sollen in *Experiment 3* unter funktioneller Bildgebung und dem simultan angewendeten Stimulationsprotokoll aus Experiment 2 identifiziert werden. Dabei werden durch die Methodik isoliert tDCS-induzierte Aktivierungsveränderungen fokussiert und neuronale Korrelate fazilitierter Performanzveränderungen durch einen provozierten Deckeneffekt vermieden.

2 Methodik

Experiment 1: In diese randomisierte, sham-kontrollierte, einfach verblindete, zweiarmige Studie wurden gesunde Probanden eingeschlossen, um die fazilitierenden Effekte einer TPJ-atDCS zu evaluieren.

Probanden

Es zeigten sich von 44 getesteten Probanden 40 kognitiv altersgerechte Probanden

(w:24; m:16; 18-32Lj, X: 23,9, SD: $\pm 3,6$; EHS ≥ 50) einschussfähig, operationalisiert anhand neurologischer, psychiatrischer und allgemeinmedizinischer Diagnosen. Die Randomisierung zu den Interventionsgruppen ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Anzahl Bildungsjahren, Händigkeit, Anzahl beherrschter Fremdsprachen, Depressionssymptomen sowie Fähigkeiten in neuropsychologischen Testungen.

Kognitive Intervention

Über fünf konsekutive Tage wurde ein neues Vokabular bestehend aus 180 phonotaktisch legalen Neologismen ohne Assoziationspotential zu deutschen Wörtern oder zum gepaarten Bild explizit gelernt. 50 % der Bilder wurden aus dem Katalog mittelalterlicher, finnischer Farmwerkzeuge (12) (13) entnommen („neue Items“), 50 % zeigten Realobjekte („bekannte Items“). Diese Paarungen wurden für jeden Probanden neu randomisiert. Während der Lernphase wurden fünf Blöcke á 24 Wortbildpaare mit bekannten und neuen Items für je vier Sekunden präsentiert (ca. 12min), anschließend in der Abrufphase (ca. 15min) ebendiese zur schriftlichen Benennung sowie in der Identifikationsphase zur Wort-Bild-Zuordnung jeweils ein Item mit korrespondierendem Namen sowie einem Distraktor. Die Probanden bekamen kein Feedback zu ihren Reaktionen.

Stimulationsprotokoll

Die Gleichstromstimulation wurde mit einem batteriebetriebenen Stimulator (DC_Stimulator Plus, neuroConn GmbH) und nachfolgenden Parametern durchgeführt. In der Kontrollgruppe erzeugte zur Verblindung der Stimulationsart eine auf 30s gesenkte Stimulationsdauer tDCS-übliche Nebenwirkungen ohne physiologisch wirksame Exzitabilitätsmodulation zu induzieren (sham-tDCS) (14). Stromstärke: 1mA; Elektrodengröße: Anode 5x7cm, Kathode 10x10cm dadurch funktionell irrelevant (15); Stromflussdichte: anodal 0.029mA/cm², kathodal 0,01mA/cm²; Ladungsdichte: anodal 571C/cm², kathodal 200C/cm²; Elektrodenplatzierung: Anode auf Cp5 über dem posterioren temporoparietalen Übergang links, Referenzelektrode kontralateral supraorbital; Stimulationsdauer: atDCS 20min, sham-tDCS 30s, stufenweise Anhebung/Absenkung des Stroms für 10s, in Übereinstimmung mit etablierten Richtlinien für Sicherheit (16).

Outcome-Parameter und statistische Analyse

Die behaviorale Performanz im Abruf an Tag 5 diente als primärer Outcome-Parameter, sekundäre Parameter waren die Leistungen an den Tagen 1-4 und im 1-

Wochen-Follow-Up sowie die Leistungen der Identifikationsfähigkeit an allen Erhebungszeitpunkten. Mit gemischten Modellen (17) wurden die Outcome-Parameter für die fünf Tage während der Lernphase analysiert, in denen der Faktor Zeit den Teilnehmenden der ersten Ebene zugeordnet wurde, die Teilnehmenden selber der zweiten Ebene. Die Mehrebenenanalyse testete getrennt für Abruf und Identifikation auf differentielle Effekte zwischen den Stimulationsarten mit Faktoren für Kurvenverläufe, Stimulationseinflüsse der Itemarten sowie Konsolidierungsleistung im Follow-Up.

Experiment 2: Es wurde ein zweiarmiges, randomisiertes, Placebo-kontrolliertes, zu den Untersuchungszeitpunkten verblindetes Design verwendet, um Effekte von M1-atDCS auf aphasisches Sprachlernen und alltagsrelevante Kommunikationsparameter zu evaluieren.

Einschluss

Von 89 getesteten Probanden zeigten sich 26 deutsche Muttersprachler (X 59,9J, $SD \pm 11,8$) mit chronischer Aphasie (X 45,7m, $SD: \pm 24,8$) einmaliger vaskulärer Ätiologie einschussfähig, operationalisiert anhand der Ergebnisse des AAT, HWL, Ausschluss von tDCS-spezifischen Kontraindikationen (20) sowie mit tDCS potentiell konfundierender Pharmakotherapie. Die Randomisierung zu den Interventionsgruppen ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Erkrankungsdauer und -schwere, Bildung in Monaten, Läsionsgröße (siehe Abb. 1c) und Benennungsfähigkeit im Vortest.

Kognitive Intervention

An acht aufeinanderfolgenden Werktagen über 2x1,5h/Tag benannten die Patienten 60 Bilder in vier Durchläufen nach dem Prinzip der sukzessive absteigenden Hilfen, das zur Fazilitierung des lexikalischen Abrufs die semantischen Assoziationen zwischen Zielwort und Cue stärkt, über folgende Stufen: Nachsprechen, Vervollständigen bei Vorgabe der ersten beiden Phoneme und Grapheme, dito bei Vorgabe des ersten Phonems und Graphems, konfrontatives Benennen ohne Hilfe. Diese Methode zeigte sich vormals erfolgreich in der Behandlung von Benennstörungen (18). Als Therapieitems wurden nur solche verwendet, bei denen die Patienten in der vorherigen Baseline keine oder nicht relationierte Benennreaktionen gezeigt hatten (vgl. Fehlerklassifikation nach Dell modifiziert von Abel (19)).

Stimulationsprotokoll

Die Stimulation startete parallel zum Therapiebeginn. Die Anode wurde auf C3 über M1 links platziert, weitere Parameter entsprachen dem Protokoll aus Studie 1.

Outcome-Parameter und statistische Analyse

Die dichotom bewertete Benennleistung trainierter Items diente als primärer Outcome-Parameter, als sekundäre Parameter die der untrainierten Items und die Angehörigenfragebögen CETI (2) & PCQ (6) zu den Testzeitpunkten T1 (unmittelbar vor Therapie), T2 (unmittelbar nach Therapie), T3 (sechs Monate nach Therapieabschluss). Der Umfang der Stichprobe beruhte auf Schätzungen vorheriger Studien zu M1-Stimulation bei gesunden Probanden. Alle Variablen wurden mit dem gemischten linearen Regressionsmodell gerechnet, die Modelle enthielten die Variablen ZEIT und STIMULATION als feste Effekte, mit den Patienten als Zufallseffekte inkludiert (primär: Therapieitems, sekundär: untherapierte Kontrollitems, CETI, PCQ; Zeitpunkte T1, T2, T3). Aufgrund der signifikanten Differenz im Untertest Nachsprechen des AAT zwischen den beiden Interventionsgruppen wurde dieser Wert als Kovariable in die Analyse einbezogen.

Experiment 3: Es wurde ein Placebo-kontrolliertes, randomisiertes, verblindetes Crossover-Design verwendet, um M1-atDCS-induzierte Veränderungen kortikaler Aktivierungsmuster zu evaluieren.

Einschluss

Es wurden 16 Patienten (6w; 10m; X 56,7Lj. SD \pm 10.1) mit chronischer Aphasie (X54.3m SD \pm 45.3) eingeschlossen, die weder Kontraindikationen für tDCS (20) noch MRT (21) aufwiesen oder andere möglicherweise interferierende Kontraindikationen. Die Überprüfung mit dem AAT (1) diente zur Überprüfung sprachlicher Beeinträchtigungen. Um den Nachweis führen zu können, wie atDCS mit dem reorganisierten kortikalen Sprachnetzwerk nach Schlaganfall interagiert, wurden Patienten mit Restaphasie rekrutiert, um eine größtmögliche Anzahl korrekter und schneller Benennreaktionen zu gewährleisten. Entsprechend der Definition der Restaphasie (22) zeigten sich keine Auffälligkeiten im AAT, speziell im Benennen: die Benennlatenz im Vortest lag jedoch über der von altersgerechten gesunden Kontrollen (23). An 16 gesunden Kontrollen vergleichbaren Alters (8w, 8m, X 58.9 Lj., SD \pm 15.9 Jahre) erhobene Bildgebungsdaten dienen als physiologische Referenz zum Vergleich der Aktivierungsmuster während beider Interventionsarten.

Vortests

Um einen Effekt auf behavioraler Ebene auszuschließen und damit die isolierten neuronalen Korrelate von tDCS extrahieren zu können, wurden Items selektiert, die von den Patienten während der doppelten baseline zuvor richtig und zügig benannt werden konnten. Da das Verhalten die funktionale Bildgebung beeinflusst, minimiert diese Strategie potentielle Konfundierungen durch variables oder fehlerhaftes Benennen und sichert stabile Bildgebungsergebnisse. Die Patienten benannten in zwei getrennten Durchläufen 344 Bilder (aus Exp. 2, (18)). 160 Bilder mit wiederholt korrekten Reaktionen und den geringsten Latenzen wurden selektiert und zu zwei angeglichenen Sets zusammengestellt, deren lexikalische Einflussparameter kontrolliert (RT $P = 1.0$, Wortlänge, Frequenz, Manipulierbarkeit, Artifizialität) wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand Läsionsgröße, Alter, Interventionsreihenfolge, Erkrankungsdauer, Bildungsjahren, Händigkeit, Aphasiesymptomen.

Stimulationsprotokoll

Simultan zu funktioneller Bildgebung wurde entsprechend des M1-atDCS-Protokolls aus Studie 2 stimuliert (für einen Bericht der Methode der Intrascanner-tDCS-Applikation vgl.: (24)). Die Stimulation startete zeitgleich mit der initialen Sequenz.

Bildgebung

Funktionelle und strukturelle Daten wurden an einem 3-Tesla Siemens Trio des Berlin Center for Advanced Neuroimaging erhoben unter Verwendung eines sparse-design (25), das offene Sprachantworten und die Analyse der hämodynamischen Antwortfunktion ohne eine durch Bewegungsartefakte induzierte Qualitätsminderung der Bildgebungsdaten ermöglicht (nachfolgend der initialen resting-state-Sequenz, die nicht Bestandteil der Analyse ist). Strukturelle Aufnahmen (MP Rage: dreidimensionale, T1-gewichtete, Gradient-Echo Sequenz, (26); T2-FLAIR: 180° Spin Echo Sequenz mit unterdrücktem Flüssigkeitssignal (27)) diente der anatomischen Diagnostik, als Grundlage der Normalisierung sowie des lesion overlays. Die Vorverarbeitung umfasste slice-timing, Bewegungskorrektur, Coregistrierung, Normalisierung anhand der MPRAGE, Smoothing. Analyseschritte umfassten die univariate Analyse sowie als datengeleitetes Verfahren die Unabhängigkeitsanalyse.

Outcome-Parameter. Als Outcome-Parameter dienten Korrektheit und Reaktionszeit im Benennen sowie Veränderungen in den erhobenen funktionellen Bildgebungssequenzen.

3 Ergebnisse

Experiment 1: Als einzige Nebenwirkung wurde „Jucken“ unter Verum häufiger berichtet (atDCS $X=2,45$, $SD = 0,97$, SHAM $X = 1,80$, $SD = 0,03$, $P = 0,03$; alle anderen $P > 0,05$).

Abruf bekannter und neuer Objekte während des Trainings: Die Probanden zeigten eine lineare Zunahme in der Abrufleistung des neuen Vokabulars (TIME $\beta = .14$, $SE = .006$, $t(354) = 22.28$, $p < .0001$; TIME² $\beta = 0.1$, $SE = .005$, $t(354) = 2.65$, $p = .008$), die in ihrer Lernkurve von der degressiven Steigerung der Abrufleistung bekannter Objekte abwich ($\beta = -.03$, $SE = .007$, $t(354) = -4.58$, $p < .0001$). Die Interaktion ZEIT x STIMULATION zeigte einen signifikanten, positiven Effekt ($\beta = .04$, $SE = .009$, $t(354) = 4.35$, $p < .0001$), Korrelat einer steileren Zunahme korrekter Antworten in der Verum-Gruppe, die eine generell gesteigerte Lernleistung zeigte (bekannte Objekte Tag 5: $t(38) = 2.32$, $p = .02$; neue Objekte Tag 5: $t(38) = 2.25$, $p = .03$). Ein positiver Effekt für bekannte Objekte ($\beta = .27$, $SE = .02$, $t(354) = 11.84$, $p < .0001$) zeigte sich nicht in der Interaktion STIMULATION x TYPE ($\beta = .01$, $SE = .02$, $t(354) = .44$, $p = .66$).

Abruf bekannter und neuer Objekte im Follow-Up: Beide Gruppen zeigten eine ähnliche, signifikante Abnahme der Abrufleistungen (Tag 6 ZEIT $\beta = -.11$, $SE = .02$, $t(116) = -4.54$, $p < .0001$; ZEIT x STIMULATION $\beta = -.02$, $SE = .03$, $t(116) = -.64$, $p = .52$) für beide Stimuli (STIMULATION x TYPE $\beta = -.02$, $SE = .03$, $t(116) = -.63$, $p = .53$), wobei sich die bessere Leistung der Verumgruppe (STIMULATION $\beta = .17$, $SE = .07$, $t(116) = 2.41$, $p = .017$) überlegen für bekannte Objekte (OBJEKT TYPE $\beta = .27$, $SE = .02$, $t(116) = 11.12$, $p < .0001$) konsolidierte.

Identifizieren bekannter und neuer Objekte während des Trainings: Vergleichbar zum Abruf zeigten sich signifikant gesteigerte Leistungen während des Trainings im Identifizieren (ZEIT $\beta = .08$, $SE = .003$, $t(346) = 25.59$, $p < .0001$), überlegen (OBJEKT TYPE $\beta = .14$, $SE = .01$, $t(346) = 13.05$, $p < .0001$) und mit steilerer Lernleistung (ZEIT² x OBJEKT TYPE $\beta = -.01$, $SE = .004$, $t(346) = -3.18$, $p = .0016$) für bekannte Objekte. Bei gleichen Lernkurven für beide Stimulationsarten (ZEIT x STIMULATION $\beta = .00004$, $SE = .004$, $t(346) = .01$, $p = .993$) war die Verumgruppe insgesamt über die Trainingsphase (STIMULATION $\beta = .06$, $SE = .02$, $t(346) = 3.06$, $p = .002$) vor allem bei neuen Objekten (Interaktion STIMULATION x OBJEKT TYPE $\beta = -.03$, $SE = .01$, $t(346) = -2.69$, $p = .008$) und am letzten Tag bei beiden Objektarten überlegen (bekannte Objekte Tag 5 $t(38) = 2.29$, $p = .03$, neue Objekte Tag 5 $t(38) = 2.81$, $p = .007$).

Identifizieren bekannter und neuer Objekte im Follow-Up: Beide Gruppen zeigten eine signifikante, ähnliche Abnahme der Identifizierungsleistung (ZEIT $\beta = 0.02$, SE = .008, $t(116) = -3.08$, $p = .003$; ZEIT x STIMULATION $\beta = .01$, SE = .01, $t(116) = 1.06$, $p = .291$), wobei sich die bessere Performanz der Verumgruppe in beiden Objektarten (STIMULATION $\beta = .06$, SE = .02, $t(116) = 3.49$, $p = .0007$) aber überlegen für neue Objekte (interaktion STIMULATION x OBJECT TYPE $\beta = -.034$, SE = .01, $t(116) = -3.48$, $p = .0002$) konsolidierte, während insgesamt die Lernleistung für bekannte Objekte prominierte (OBJECT TYPE $\beta = .07$, SE = .008, $t(116) = 8.52$, $p < .0001$).

Experiment 2: Bei erfolgreicher Verblindung (Korrektheit der Interventionszuordnung $P = 0,5$) wurden mit leichtem Brennen, Jucken und Kribbeln nur milde Nebenwirkungen berichtet.

Effekte für Übungsitems während der Therapie: beide Gruppen verbesserten sich (Zeit $F(7,168)=24,3$, $P<0,001$; $X=34,5$, $SD=3,4$, $CI=27,4-41,6$, $d=2,79$) ohne signifikante Unterschiede (Stimulation $F(1,23)=1,4$, $P=0,2$) (Interaktion Zeit x Stimulation $F(7,168)=0,9$, $P=0,5$).

Effekte für Übungsitems nach der Therapie (siehe Abb. 1a): Zwischen den Untersuchungszeitpunkten (T1, T2, T3) traten signifikante Haupteffekte für die Parameter Zeit ($F(2,45.3)=102,1$, $P < 0.0001$) und Stimulation ($F(1,22.9)=6,7$, $P=0.017$) sowie eine signifikante Interaktion von Zeit x Stimulation ($F(2,45,5)=5,9$, $P=0.005$) auf. Post hoc t-tests für abhängige Stichproben wiesen für beide Gruppen unmittelbar nach dem Training ($t(25)=10,4$, $P < 0,0001$) und in der Follow-up Untersuchung (T3)($t(21)=7,7$, $P < 0,001$) bessere Leistungen als in der Baseline-Untersuchung nach. Im post-Test zeigten Therapieeffekte in der Verumgruppe einen nicht-signifikanten Trend zu

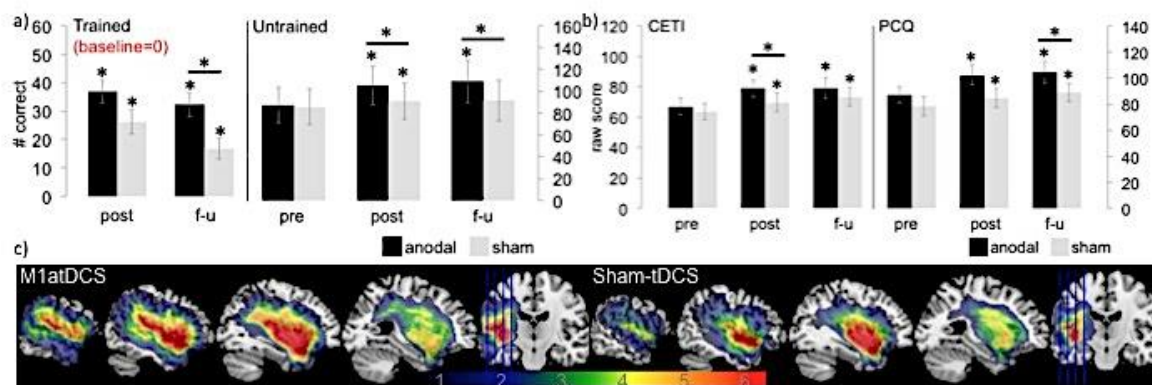


Abbildung 1: a) Leistung (X und Standardfehler) der trained- (n=60, Therapieitems) und untrained-Items (n=284, nicht therapierte Kontrollitems) zu T2 nach Interventionsende (post) und T3, 6 Monate nach Interventionsende (f-u), Performanz zu T1: 0, * = signifikant mit Alphafehlerniveau von 0.05 b) Werte (X und Standardfehler) im CETI & PCQ zu T1 (pre), T2 (post), T3 (f-u), * = signifikanter Anstieg vgl. zu T1 mit Alphafehlerniveau von 0.05 und Interaktion (TIMExSTIMULATION) c) Strukturelle Läsionen für beide Interventionsgruppen, je n=12, overlay plot auf Standard Hirn gerendert mit farblicher Indikation der Läsionshäufigkeit

höheren Werte (T2-T3 post-pre $t(24)=1,8$, $P=0,08$) und konsolidierten in dieser Gruppe besser in der Follow-up-Untersuchung (T3-T1 follow-up-pre $t(20)=2,8$, $P=0,01$) bei einer stärkeren Abnahme der Leistung in der Placebogruppe (T3-T1 follow-up-pre $t(20)=3,9$, $P=0,0008$).

Effekte für nicht therapierte Kontrollitems nach der Therapie (siehe Abb. 1a): Signifikante Effekte traten für den Faktor Zeit ($F(2,44)=38,43$, $P<0,001$) und Zeit x Stimulation ($F(2,44)=18,1$, $P<0,0001$) auf, die Baseline-Leistung war vergleichbar ($t(24)=0,94$, $P=0,93$). Eine Generalisierung auf Kontrollitems fanden sich unmittelbar nach Therapie in beiden Gruppen (paired t-test post-pre $t(29)=5,8$, $P<0,0001$), wobei dieser Effekt in der Verum-gruppe signifikant größer ausfiel (post-pre: $t(24)=3,8$, $P=0,0009$) und sich in T3 besser konsolidiert zeigte (follow-up-pre $t(20)=7,3$, $P<0,0001$). In T3 zeigte sich nur noch die Verumgruppe den Leistungen in T1 überlegen (anodal-tDCS $t(10)=7,5$, $P<0,0001$; sham-tDCS $t(10)=-1,2$, $P=0,29$).

Generalisierung auf Alltagssprache (siehe Abb. 1b): Unmittelbar nach der Therapie wurde die Alltagssprache bei jedem Teilnehmer durch die Bezugsperson höher eingeschätzt (CETI: TIME $F(2,44.5)=32,4$, $P<0,000$, post-pre/Follow-up-pre $t(25/21)=6,3/6,0$, $P<0,00001$; PCQ: TIME $F(2,44.1)=20,52$, $P<0,0000001$, post-pre/follow-up-pre $t(25/21)=4,5/4,3$, $P<0,0004$). Im CETI wurde an T2 die Verumgruppe kommunikativ besser eingeschätzt, im PCQ an T3 (CETI= post-pre $t(24)=2,2$, $P=0,037$, follow-up-pre $t(20)=2,0$, $P=0,055$; PCQ= post-pre $t(24)=1,9$, $P=0,06$, follow-up-pre $t(20)=2,3$, $P=0,03$). Die Einschätzung in den Angehörigenfragebögen korrelierte nicht mit den Benennleistungen bei den Therapieitems ($r = 0,09-37$, $P = 0,1-0,6$) aber mit denen bei den untrainierten Kontrollitems positiv (T2: CETI $r = 0,43$, $P = 0,024$; T3: CETI $r = 0,43$, $P = 0,043$; PCQ $r = 0,55$, $P = 0,008$).

Experiment 3: Bei erfolgreicher Verblindung (Abgrenzung der Korrektheit der Einschätzung zur Ratewahrscheinlichkeit $P=0,804$) wurden mit Jucken und Brennen nur milde Nebenwirkungen berichtet (anodal-/sham-tDCS: 5/6 $P>0,16$).

Benennleistung: Im Vergleich der atDCS mit der Sham-tDCS-Bedingung traten keine differentiellen Effekte in der linguistischen Benennqualität ($t(15)=0,19$, $P=0,84$) oder Reaktionszeit auf ($t(15)=0,04$, $P=0,96$).

Aufgabenspezifische funktionelle Aktivität während der Cross-over-Phase (univariate Analyse): Während beider Bedingungen zeigten sich mit bilateral aktivierten visuell und motorisch assoziierten Arealen sowie sprachverarbeitenden frontotemporalen

Arealen typische Aktivierungsmuster für die Durchführung einer Benennaufgabe. Im Gruppenvergleich wiesen drei Areale eine signifikante Aktivierungsreduktion ($t_{15} > 4,13$, $P < 0,00009$) während M1-atDCS (anteriorer cingulärer Cortex, MNI x/y/z = -9/27/24; Inselkortex links, -42/0/3; Gyrus lingualis rechts 27/-67/-1) verglichen zu SHAM-tDCS auf (siehe Abb. 2b). Verglichen zur Kontrollgruppe waren unter SHAM-tDCS höhere Aktivierungswerte (anteriorer cingulärer Kortex, $t(30)=2,40$, $P=0,023$; Inselkortex links $t(30)=2,19$, $P=0,036$; Gyrus lingualis rechts $t(30)=1,76$, $P=0,09$) nachweisbar.

Unter M1-atDCS zeigte sich bei den Patienten eine Angleichung an das physiologische Aktivierungsmuster der gesunden Kontrollen: Die unter sham-tDCS aufgetretenen signifikanten Unterschiede in diesen Arealen im Kontrast zu den Kontrollen waren unter M1-atDCS nicht mehr nachzuweisen ($t(30) = 1,44-1,57$, $P=0,12-0,17$, siehe Abb. 2a).

Unabhängigkeitsanalyse funktioneller Netzwerke: Drei mit der Benennaufgabe korrespondierende Netzwerke, angezeigt durch positive Regressionskoeffizienten während der Aufgabe und negative unter Ruhebedingung, wurden identifiziert. Entsprechend der Lokalisation wurden vermutete Funktionen zugrundegelegt: ein motorisches, ein visuelles und ein sprachliches Netzwerk. Unter atDCS zeigten Patienten isoliert im sprachlichen Netzwerk signifikant stärkere Aktivierungen ($t(15)=2,904$, $P = 0,011$, siehe Abb. 2c) sowie in der Frequenzverteilung eine signifikante Reduktion des Hochfrequenzbereichs (0,0335-0,05 Hz) ($t(15)=-2,435$, $P=0,028$), korrelierend mit einem signifikanten Anstieg des Tieffrequenzbereichs (0-0,0167 Hz) ($t(15)=2,254$, $P=0,040$, $r=-0,74$, $P=0,0012$).

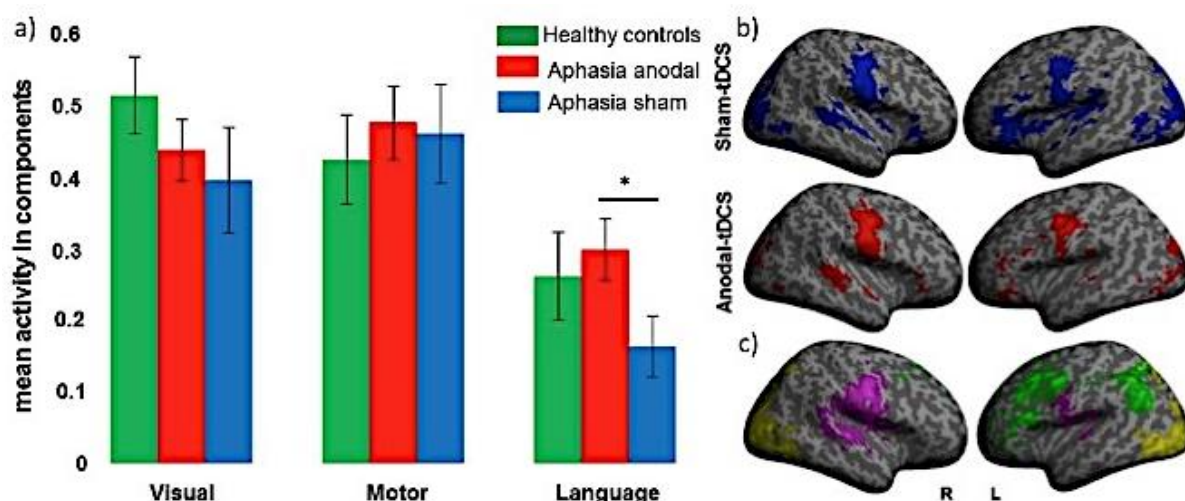


Abbildung 2: a) durch Unabhängigkeitsanalyse kontrastierte selektive Modulation des Aktivierungsdurchschnitts im Sprachnetzwerk der Patienten während M1atDCS versus sham-tDCS; *=Signifikanz: ($t(15)=2.904$ $P=0.011$) b) durch Univariate Analyse identifizierte neuronale Korrelate korrekter Benennreaktionen während sham-tDCS (blau) & M1atDCS (rot) (Voxel-threshold $P < 0.001$, Cluster $P < 0.05$ FWE-korrigiert) c) durch Unabhängigkeitsanalyse identifizierte, mit der Benennaufgabe assoziierte Netzwerke, grün = Sprachnetzwerk, lila = Motornetzwerk, Gelb = visuelles Netzwerk, L = links, R = rechts (Bonferroni korrigiert $P < 0.003$)

4 Diskussion

Experiment 1: Nach PTJ-atDCS-Intervention zeigten sich hinsichtlich Geschwindigkeit und Umfang gesteigerte Lernleistungen für beide Aufgaben- sowie Stimulitypen, die sich unmittelbar und eine Woche nach Intervention nachweisen ließen und damit zwei mögliche Wirkweisen der externen kortikalen Exzitabilitätsmodulation aufzeigen: Während die unter tDCS-induzierter Fazilitation direkt nach Intervention aufgetretenen Leistungsverbesserungen einer tDCS-induzierten funktionellen Plastizitätsmodulation zugeordnet werden können, zeichnet eine tDCS-induzierte Modulation struktureller Plastizität für die behavioralen Leistungsveränderungen über die Stimulationsdauer und ihrer Nachwirkzeit hinaus verantwortlich. TDCS Effekte präsentierten sich 1) während der weniger fordernden forced-choice-Aufgaben für beide Stimuliarten mit früher einsetzendem Deckeneffekt für bekannte Objekte, 2) ohne Unterschiede in der Qualität der Konsolidierung: Fazilitiertes Lernen ging nicht mit verminderten Behaltensleistungen einher 3) in schnellerem Lernen und steileren Lernkurven für beide Stimuliarten während der Abrufaufgaben: Sowohl die Verknüpfung bestehender Lemmata (vgl. hierarchisch seriellles Modell der Sprachverarbeitung (28) (29)) mit neuen phonologischen Repräsentationen innerhalb des lexikalischen Eintrags auf Ebene der Lexeme als auch die Anlage neuer semantisch-lexikalischer Konzepte reduzierten Inhalts profitieren von tDCS. Hinsichtlich der Stimulationslokation über dem posterioren temporo-parietalen Übergang konnten vorherige Ergebnisse bestätigt werden, die eine Responsivität der Sprachprozessierung für tDCS über diesem Areal berichteten (30). Durch die teilweise Überlappung der Anode mit dem Wernicke-Areal und weiteren sprachrelevanten Arealen dieser Kortexregion, die sich aus der räumlichen Größe der Elektrode ergibt, ist dieser Befund plausibel. Potentiell eintretende Fernwirkungseffekte auf funktionell konnektierte Areale (31) (32) z. B. den dorsalen inferioren frontalen oder den parietalen Kortex, einbezogen in den phonologischen Abruf und Arbeitsgedächtnisprozesse (33) oder den an Lernprozessen beteiligten Hippocampus (34), könnten über die reine Exzitabilitätsmodulation in den Arealen unter der Anode hinaus für eine Sprachfazilitation gesorgt haben. Die Ergebnisse der nachfolgenden Experimente stützen diese These.

Limitationen der Aussagekraft dieser Studien ergeben sich aus dem Fehlen 1) von Follow-Up Testungen nach längeren interventionsfreien Intervallen, 2) von

Testungen vor den Interventionen, um klar zwischen online und offline-Effekten trennen zu können, 3) von Identifikation neuronaler Korrelate behavioraler Veränderungen, 4) von kognitiven Testungen im Anschluss an die Intervention, um eine potentiell tDCS-induzierte, domänenspezifische Anregung der Kognition als Ursache überlegener Verum-Intervention zu evaluieren.

Diese Machbarkeitsstudie evaluiert klinische Implikationen in einem randomisiert-kontrollierten Ansatz, die sich durch den bestätigten Addon-Effekt von tDCS auf Sprachlernprozesse ergeben, ohne konfundierende Einflüsse aus einer sprachlichen Reorganisation, der interhemisphärischen Inhibition und der hypothesengeleiteten Wahl des Stimulationsortes (vgl. (10)), die mit der Behandlung aphasischer Probanden einhergingen. Die in diesem Experiment gezeigten gemittelten 15 % Zuwachs an behavioraler Leistung in der Abrufaufgabe nach Durchlauf der Interventionsphase einerseits sowie die geringen Nebenwirkungen bei erstklassigem Sicherheitsprofil andererseits empfehlen klar die Evaluierung von tDCS als Therapieadjuvanz in der Behandlung von Aphasien. Die potentielle Stimulation über kortikalen Läsionen, der daraus resultierenden veränderten Konduktivität sowie Abweichungen in kortikalen Aktivierungsmustern müssen hier aber reflektiert und im Stimulationsprotokoll berücksichtigt werden.

Experiment 2: Erstmals konnten die fazilitierende Wirkung therapieadjuvanter M1-atDCS, Transfereffekte auf ungeübte Items und Generalisierung auf Parameter partizipationsrelevanter Kommunikation sowie die Langzeitstabilität dieser Ergebnisse gezeigt werden. Die während der Nachtests in beiden Studienarmen signifikant gesteigerte Benennleistung belegt die Wirksamkeit der zugrundeliegenden therapeutischen Intervention. Differentielle Effekte zwischen beiden Studienarmen belegen eine zusätzliche, M1-atDCS-induzierte Wirksamkeitssteigerung der Therapie. Die Verumgruppe zeigte 1) während T3 bessere Benennleistungen für geübte Items, 2) während beider Nachtests stärkere Transfereffekte auf ungeübte Items, mit einer Zunahme von T2 zu T3, die 3) mit der während beider Testzeitpunkte gefundenen Generalisierung auf Parameter der Alltagskommunikation korrelierten.

Zwei Unterschiede zu in der Literatur berichteten tDCS-induzierten Ergebnissen ergeben sich wie folgt: 1) Anders als in vorherigen Studien (35) (36) wurden diese Ergebnisse nicht durch tDCS über etablierten Spracharealen sondern durch Stimulation des primärmotorischen Systems, das gleichwohl bidirektionale

Verbindungen zum Sprachsystem unterhält, (37) (38) (39), erreicht. Plausibler als die erzielten Ergebnisse ausschließlich der modulierten Exzitabilität des Handmotorkortex zuzuschreiben, ist die Annahme, dass atDCS über M1 auch funktionell konnektierte, aufgabenspezifische, weitere sprachprozessierende Areale sowie eine aufgabenspezifische Konnektivität fasziliert. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von Experiment 3 unmittelbar gestützt. In der Literatur wurde die Rolle von unterstützenden oder multi demand Netzwerken in Sprachrehabilitationsprozessen nach Schlaganfall betont (40), die hier durch die Stimulation des Motorkortex angesprochen worden sein könnten. 2) Die in der Literatur stellenweise berichteten, unmittelbar mit Stimulation einsetzenden Performanzmodulationen, sogenannte online-Effekte (36) (vgl. auch (10)), waren numerisch, nicht aber statistisch signifikant nachweisbar, was zu erklären sein könnte durch 1) die dichotome Bewertung der Reaktionen und die damit fehlende Abbildbarkeit leichter behavioraler Verbesserungen wie eine Fehlerschwerereduktion, 2) das Alter der Probanden: Während sich Verum- und Kontrollgruppen junger gesunder Probanden in der Literatur nicht hinsichtlich der Konsolidierungsraten unterscheiden (41) (42), finden sich für ältere Probanden Berichte, in denen sich die Effekte zu späteren Untersuchungszeitpunkten verschieben (43) (44). Altersassoziierte Veränderungen in kortikaler Anatomie und Physiologie (45) scheinen die Verantwortlichkeit für extern getriggerte Exzitabilitätsmodulationen und damit die Möglichkeit, funktionelle neuronale Plastizität auslösen zu können, zu senken.

Eine Limitation der Studie besteht in der aus Machbarkeitsgründen nicht erfolgten Verblindung des Behandlers. Eine Konfundierung der Ergebnisse erscheint unwahrscheinlich, da konträr zu klassischer Sprachtherapie die Intervention standardisiert und halbautomatisiert ohne grundlegenden Einbezug des Behandlers stattfand und die Untersucher zu den Testzeitpunkten und während der Analyse geblindet waren. Vor einer Translation in die klinische Routine bedarf es einer Replizierung auf höchster Evidenzstufe mit größerer Kohorte.

Als klinische Implikation ergeben sich die signifikanten Add on-Effekte, die 1) unter Verwendung einer universellen Elektrodenmontage, die ohne die Notwendigkeit einer vorher stattgehabten Bildgebung zur Identifikation strukturell erhaltener Sprachareale gut in den klinischen Alltag integrierbar ist, und die 2) bei exzellentem Sicherheitsprofil evoziert werden konnten. Zwingende Voraussetzung dafür sowie zur

Bestätigung dieser Ergebnisse ist eine weitere Evaluation dieses Verfahrens in multizentrischen RCTs mit größeren Kohorten und unter Bedingungen der klinischen Aphasieversorgung.

Experiment 3: Erstmals konnten die neuronalen Korrelate der neuromodulatorischen Wirkung von M1-atDCS bei chronischer Aphasie unter Vermeidung konfundierender behavioraler Veränderungen evaluiert werden. Signifikante Veränderungen kortikaler Aktivierungsmuster waren wie folgt ohne Performanzveränderung nachweisbar: 1) Die univariate Datenanalyse zeigte eine Aktivierungsreduktion in umschriebenen, kortikalen Arealen, involviert in höhere kognitive Kontrollprozesse sowie Sprachprozessierung und damit eine als M1-atDCS-induzierte Reduktion des kortikalen Prozessierungsaufwands interpretierbare Reaktion. 2) Die Unabhängigkeitsanalyse zeigte erhöhte Aktivierungen selektiv in aufgabenspezifischen Netzwerken, die klassische Sprachareale konnektieren, und belegt die aufgabenspezifische Wirkung von tDCS, die sich nicht auf die Areale unter den Elektroden beschränkt. 3) Die Spektralanalyse zeigte eine Verlagerung hin zu tieferen Frequenzoszillationen und damit einen weiteren Hinweis auf eine gestärkte Konnektivität: verstärkte tiefere Frequenzen sind assoziiert mit einer verstärkten Integrität des Netzwerks, funktioneller Konnektivität und Performanz (46). 4) Aufgabenspezifische Aktivierungsmuster und Netzwerkcharakteristika assimilieren sich an physiologische Aktivierungsmuster der gesunden Kontrollgruppe, ein Effekt, der auch schon bei altersassoziierten Verschiebungen kognitiver Aktivierungsmuster gezeigt werden konnte (47) und die Bandbreite der Wirksamkeit von tDCS zu erklären vermag (10).

Die gefundenen Effekte beruhen auf tDCS-induzierter Exzitabilitätsmodulation ohne konfundierende behaviorale Veränderungen, reflektieren den neuromodulatorischen Effekt von atDCS und sind nicht neuronales Korrelat veränderter Performanz. Das Fehlen behavioraler Veränderungen z. B. induziert durch funktionelle Plastizitätsmodulation ist erklärbar durch 1) die Benennlatenz, die für die selektierten Items im physiologischen Bereich lag und damit nicht mehr steigerungsfähig (48) war, 2) fehlende Exzitabilitätsauslenkung einer parallel stattfindenden therapeutischen Intervention: Die angenommene tDCS-induzierte Modulation synaptischer Plastizität bedarf vermutlich der aktivitätsabhängigen Ausschüttung des Wachstumsfaktors BDNF. In Tierversuchen konnten BDNF-Knockout-Mäuse nicht von tDCS profitieren,

gesunde Mäuse hingegen schon (49). Das in dieser Studie angewandte Benennen gekannter Items scheint nicht ausreichend zu sein, um BDNF auszulösen.

Die ausbleibende Beeinflussung von M1-atDCS auf das motorische System zeigt, dass tDCS-Effekte weniger auf den Exzitabilitätsauslenkungen der stimulierten Areale unterhalb der Elektroden als vielmehr auf den parallelen Aufgaben beruhen. Bilateral frontal und parietal sowie subkortikal veränderte Aktivierungsmuster als Resultat von M1-atDCS in Kombination mit anderen Aufgaben stützen diese These (50) der aufgabenspezifischen Wirkung. Vorbefunde, die eine Fazilitierung des sprachlichen Systems durch eine Voraktivierung des Motorkortex` zeigten (51) (52) sowie die enge Konnektierung dieser beiden Systeme (53) (54) erklären die Sprachfazilitierung durch M1-atDCS. Die Fazilitierung der funktionellen Konnektivität des gesamten sprachlichen Netzwerks könnten die in Studie 2 gefundenen, generalisierten behavioralen Effekte erklären: M1-atDCS fazilitiert durch die gesamtsprachliche Aktivierung die generelle Sprachprozessierung. Damit steht sie in Kontrast zu anderen Studien, die keine Transferleistungen berichten (vgl. (10)). Das könnte 1) in der Aufgabe begründet liegen: Das hier verwendete Benennen involviert viele Verarbeitungsschritte (lexikalisch, semantisch, motorisch, Feedbackschleifen, Strategieabruf/-umsetzung) und damit deren weit gefächerten kortikalen Repräsentationen und ist weniger lateralisiert als umschriebene Sprachfunktionen 2) durch eine Fähigkeit des Motorkortex` zur Verarbeitung externer Exzitabilitätsmodulationen und Weitergabe dieser an konnektierte Areale bedingt sein. Ob die gezeigte Responsivität des Motorkortex` für tDCS als Ausgangspunkt für kortikale Weiterverarbeitung auf das zytologische Alleinstellungsmerkmal der intrakortikalen und zur weißen Fasermasse konnektierenden Projektionen zurückzuführen ist, und er damit herausragend zur extern getriggerten Fazilitierung kortikaler Konnektivität geeignet ist, sollte Gegenstand weiterer Studien sein. Die altersassoziierte Veränderung in der Zellzusammensetzung des Motorkortex (55) muss dann als potentiell verursachende Komponente der Alterseffekte hinsichtlich der tDCS-Responsivität diskutiert werden.

Schließend konnte mit dieser Studie der Wirkmechanismus eines Stimulationsprotokolls evaluiert werden, das in der klinischen Umsetzung in Experiment 2 eine signifikante Steigerung kommunikativer Partizipationsfähigkeiten evozieren konnte.

Fazit: Zusammenfassend konnte durch die vorliegenden Arbeiten das Potential der synaptischen Neuromodulation durch tDCS für Sprachlernen und Sprachprozessierung und die mögliche Bedeutung dieses Verfahrens für die Rehabilitation von Aphasien gezeigt werden. Bei exzellentem Sicherheitsprofil faziilitierte M1-atDCS über aufgabenbasierte Leistungen hinaus Parameter der Alltagskommunikation. Somit wurde unmittelbar eine Steigerung der kommunikativen sowie sozialen Partizipation erreicht und damit das im Sozialgesetzbuch IX kodifizierte, übergeordnete Ziel der Leistungen zur medizinischen Rehabilitation behinderter Menschen. Auch wenn eine weitere Evaluation in multizentrischen RCTs vor Anwendung in der klinischen Praxis zwingend notwendig ist, könnte diese Therapieadjuvanz das trotz hochfrequenter Therapie (56) kleinschrittige Sprachlernen bei Aphasie (57) signifikant steigern. Die unaufwändige Applikation von M1-atDCS gestattete einen Einsatz als Therapieadjuvanz in der klinischen Routine der klassischen, übungsbasierten Sprachtherapie.

Literaturverzeichnis

- 1** Huber W, Poeck K, Weniger D, Willmes K (1983) Aachener Aphasie Test. Göttingen: Hogrefe.
- 2** Lomas J, Pickard L, Bester S, Elbard H, Finlayson A, Zoghaib C (1989) The communicative effectiveness index: development and psychometric evaluation of a functional communication measure for adult aphasia. *Journal of speech and hearing disorders* 54: 113-24.
- 3** Oldfield RC (1971) The assessment of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologica* 9: 97-113.
- 4** Liephold M, Ziegler W, Brendel B (2003) Hierarchische Wortlisten: Ein Nachsprechtest für die Sprechapraxiediagnostik. Dortmund: Borgmann Publishing.
- 5** Jasper H (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 10: 371-7.
- 6** Blomert L. (1993) Partner communication questionnaire. Amsterdam: Dutch Aphasia Association.
- 7** Hasselmo M (1995) Neuromodulation and cortical function: Modeling the physiological basis of behavior. *Behavioural Brain Research* 67: 1.
- 8** Paulus W (2014) Transcranial brain stimulation: Potential and Limitations. *E-Neuroforum* 5: 29-36.
- 9** Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet L (2005) The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*: 28: 377-401.
- 10** Darkow R, Flöel A (akzeptiert) Gleichstromstimulation in der Aphasie. *Neurologie und Rehabilitation*.
- 11** Darkow R, Floeel A (2016) Aphasie: evidenzbasierte Therapieansätze. *Der Nervenarzt*. 87(10): 1051-56.
- 12** Cornelissen K, Laine M, Tarkiainen A, Jarvensivu T, Martin N, Salmelin R (2003) Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15(3): 444-61.

- 13** Laine M, Salmelin R (2010) Neurocognition of new word learning in the native tongue: lessons from the ancient farming equipment paradigm. *Language Learning* 60: 25-44.
- 14** Palm U, Reisinger E, Keeser D; Kuo M, Pogarell O, Leicht G, Mulert C, Nitsche C, Padberg F (2013) Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul* 6(4): 690-5.
- 15** Nitsche M, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2007) Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology* 97(4): 3109-3117.
- 16** Bikson M, Datta A, Elwassif M (2009) Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 120(6): 1033-1034.
- 17** Verbeke G & Molenberghs G (2000) *Linear mixed models for longitudinal data*. New York: Springer.
- 18** Menke R, Meinzer M, Kugel H, Deppe M, Baumgärtner A, Schiffbauer H, Thomas M, Kramker K, Lohmann H, Flöel A, Knecht S, Breitenstein C (2009) Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia. *BMC Neurosci* 22(10): 118.
- 19** Abel S (2007) *Modellgeleitete Aphasitherapie bei lexikalischen Störungen: Konnektionistische Diagnostik in der Benenntherapie*. Herzogenrath: Shaker Verlag.
- 20** Nitsche M, Liebetanz D, Lang N, Paulus W (2003) Safety criteria for transcranial direct current stimulation in humans. *Clinical Neurophysiology* 114(11): 2220-2.
- 21** Dill T (2008) Contraindications to magnetic resonance imaging. *Heart* 94(7): 943-8.
- 22** Nobis-Bosch R, Rubi-Fessen I, Biniek R, Springer L (2013) *Diagnostik und Therapie der akuten Aphasie*. Stuttgart: Thieme.
- 23** Kargel S, Stielow A, Merz M, Domahs U, Domahs F (2015) Latenzmessungen in der Diagnostik diskreter Benennstörungen. *Logos* 23(2): 92-9.
- 24** Meinzer M, Lindenbergh R, Darkow R, Ulm L, Copland D, Flöel A (2014) Transcranial Direct Current Stimulation and Simultaneous Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Vis. Exp.* 86.
- 25** Perrachione T, Ghosh S (2013) Optimized design and analysis of sparse-sampling fMRI experiments. *Front. Neurosci.* 7(55).
- 26** Brant-Zawadzki M, Gillan G, Nitz W (1992) MP Rage: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence - initial experience in the brain. *Radiology* 182(3): 769-75.
- 27** Hajnal J, Bryant D, Kasuboski L, Pattany P, deCoene B, Lewis P, Pennock M, Oatridge A, Young I, Bydder G (1992) Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J comput Assist Tomogr.* 16(6): 841-4.
- 28** Levelt W (1989) *Speaking: From intention to articulation*. Cambridge: MIT Press.
- 29** Levelt W (1992) Accessing words in speech production: Stages, processes and representations. *Cognition.* 42: 1-22.
- 30** Fiori V, Coccia M, Marinelli C, Vecchi V; Bonifazi S, Ceravolo M, Provinciali L, Tomaiuolo F, Marangolo P (2011) Transcranial direct current Stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience* 23(9): 2309-23.
- 31** Meinzer M, Antonenko D, Lindenbergh R, Hetzer S, Ulm L, Avirame K, Fleisch T, Flöel A (2012) Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *Journal of Neuroscience.* 32(5): 1859-66.
- 32** Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W (2011) Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage* 55(2): 590-6
- 33** Hulten A, Laaksonen H, Vihla M, Laine M, Salmelin R (2010) Modulation of brain activity after learning predicts long-term memory of words. *Journal of Neuroscience* 30(45): 15160-4.
- 34** Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster A, Sommer J, Wolbers T, Knecht S (2005) Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *Neuroimage* 25(3): 958-68.
- 35** Monti A, Ferrucci R, Fumagalli M, Mameli F, Cogiamanian F, Ardolino G, Priori A (2013) Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 832-42.
- 36** de Aguiar V, Paolazzi C, Miceli G (2015) TDCS in post-stroke aphasia: the roll of stimulation parameters, behavioral treatment and patient characteristics. *Cortex* 63: 296-316.

- 37** Willems, RM und Hagoort, P (2007) Neural evidence for the interplay between language, gesture and action: a review. *Brain Lang.* 101: 278-89.
- 38** Hickok G, Poeppel D (2007) The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience* 8: 393-402.
- 39** Friederici A, Alter K (2004) Lateralization of auditory language functions: A dynamic dual pathway model. *Brain and Language* 89(2): 267-76.
- 40** Geranmayeh F, Brownsett S, Wise R (2014) Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery. *Brain.* 137(10): 2632-48.
- 41** Reis J, Schambra H, Cohen L, Buch E, Fritsch B, Zarahn E, Celnik P, Krakauer J (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skills acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 1590-5.
- 42** Dockery C, Hueckel-Weng R, Birbaumer N, Plewnia C (2009) Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci* 29: 7271-7.
- 43** Floeel A, Suttrop W, Kohl O, Kürten J, Lohmann H, Breitenstein C, Knecht S (2012) Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging* 22: 1682-9.
- 44** Jones K, Stephens J, Alam M, Bikson M, Berryhill M (2015) Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory. *PloS One* 10: e0121904.
- 45** Caserta M, Bannon Y, Fernandez F, Glunta B, Schoenberg, Tan J (2009) Normal brain aging: clinical, immunological, neurophysiological and neuroimaging features. *Int Rev Neurobiol.* 84: 1-19.
- 46** Balsters J, Robertson I, Calhoun V (2013) BOLD frequency power indexes working memory performance. *Front Human Neurosci.* 7: 207.
- 47** Meinzer M, Lindenberg R, Antonenko D, Fleisch T, Flöel A (2013) Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily Reverses Age-Associated Cognitive Decline and Functional Brain Activity Changes. *Jour Neurosci* 33(30): 12470-8.
- 48** Thomas J, Fozard J, Waugh, N (1977) Age-related Differences in naming Latency. *The American Journal of Psychology* 90(3): 499-509.
- 49** Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra H, Ji Y, Cohen L, Lu B (2010) Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66: 198-204.
- 50** Lindenberg R, Sieg M, Meinzer M, Nachtigall L, Flöel A (2016) Neural correlates of unihemispheric and bihemispheric motor cortex stimulation in healthy young adults. *NeuroImage* 140: 141-9.
- 51** Dick A, Goldin-Meadow S, Hasson U, Skipper J, Small S (2009) Co-speech gestures influence neural activity in brain regions associated with processing semantic information. *Hum Brain Map* 30: 3509-26.
- 52** Holle H, Gunter T (2007) The role of iconic gestures in speech disambiguation: ERP evidence. *J Cogn Neurosci.* 19: 1175-92.
- 53** Pulvermüller F, Fadiga L (2010) Active perception: Sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nat Rev Neurosci.* 11(5): 351-60.
- 54** Willems R, Hagoort P (2007) Neural evidence for the interplay between language, gesture and action: A review. *Brain Lang.* 101(3): 278-89.
- 55** Nakamura S, Akiguchi I, Kameyama M, Mizuno N (1985) Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III V of human motor cortex: A quantitative Golgi study. *Acta Neuropathologic* 65(3-4): 281-4.
- 56** Bhogal S, Teasell R, Speechley M (2003) Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *stroke.* 34: 987-993.
- 57** Huber W, Poeck K, Springer L (2006) *Klinik und Rehabilitation der Aphasie: Eine Einführung für Therapeuten, Angehörige und Betroffene.* Stuttgart: Thieme.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Darkow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation auf gesunde und aphasische Sprachprozessierung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

09.11.2017

Datum

Unterschrift

Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen

Robert Darkow hatte an nachstehenden Publikationen folgenden Anteil:

Publikation 1: Meinzer M, Jähnigen S, Copland D, **Darkow R**, Grittner U, Avirame K, Rodriguez A, Lindenberg R, Flöel A. Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex* 50: 137-47, 2014

Beitrag im Einzelnen: Erhebung & -aufbereitung der fMRT-Daten (Anteil 50%); Datenanalyse behaviouraler und der fMRT-Daten (Anteil 20%), Manuskriptverfassung (Anteil 20%) und Revision (Anteil 20%)

Publikation 2: Meinzer M* & **Darkow R***, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain* 139 (4): 1152-63, 2016 **geteilte Erstautorenschaft*

Beitrag im Einzelnen: Studienkonzeption (Anteil 50%) & -koordination (100%) ; Patientenrekrutierung (Anteil 100%); Datenerhebung (Anteil 100%), Verwaltung (Anteil 100%) und Analyse der Daten (Anteil 45%); Verfassung des Manuskripts (Anteil 45%)

Publikation 3: **Darkow R**, Martin A, Würtz A, Flöel A, Meinzer M. Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Neural Processing in Post-Stroke Aphasia. *Human Brain Mapping* 38 (3): 1518-31, 2017

Beitrag im Einzelnen: Studienkonzeption (Anteil 80%) & -koordination (Anteil 100%); Patientenrekrutierung (Anteil 100%); Datenerhebung (Anteil 80%); Verwaltung (Anteil 100%), Verarbeitung (50%) und Analyse der Daten (80%); Literaturrecherche (Anteil 80%), Verfassung (Anteil 80%) und Revision des Manuskript (Anteil 80%)

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Publikation 1:

Meinzer M, Jähnigen S, Copland D, **Darkow R**, Grittner U, Avirame K, Rodriguez A, Lindenberg R, Flöel A. Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex* 50, 137-47, 2014

Publikationshistorie: eingereicht 04.05.2013, überarbeitet 23.07.2013, akzeptiert 23.07.2013, online abrufbar 06.08.2013, veröffentlicht 01.2014

Impact: 5.128

Publikation 2:

Meinzer M & **Darkow R***, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain* 139(4): 1152-63, 2016 **geteilte Erstautorenschaft*

Publikationshistorie: eingereicht 15.07.2015, überarbeitet 22.10.2015, akzeptiert 04.12.2015, veröffentlicht 01.04.2016

Impact: 10.292

Publikation 3:

Darkow R, Martin A, Würtz A, Flöel A, Meinzer M. Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Neural Processing in Post-Stroke Aphasia. *Human Brain Mapping* 38(3): 1518-31, 2017

Publikationshistorie: eingereicht 19.05.2016, überarbeitet 14.10.2016, akzeptiert 06.11.2016, online abrufbar 11.11.2016, veröffentlicht 08.02.2017

Impact: 4.53

Experiment 1: Meinzer M, Jähnigen S, Copland D, Darkow R, Grittner U, Avirame K, Rodriguez A, Lindenberg R, Flöel A. Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex* 50: 137-47, 2014

doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.07.013>

Experiment 2: Meinzer M* & Darkow R*, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain* 139 (4): 1152-63, 2016, *geteilte Erstautorenschaft
doi: <https://doi.org/10.1093/brain/aww002>

Experiment 3: Darkow R, Martin A, Würtz A, Flöel A, Meinzer M. Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Neural Processing in Post-Stroke Aphasia. *Human Brain Mapping* 38 (3): 1518-1531, 2017
doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.23469>

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge

- Darkow R, Stahl B, Becker R, Samuel M, Mundt H, Matteschk M (Hrsg) Herausforderung Aphasie – Demenz, Demografie, Evidenz. Konferenzband der 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Aphasieforschung & -behandlung (GAB), 2017, Berlin
- Darkow R, Agnes A (akzeptiert) Transkranielle Gleichstromstimulation bei Aphasie. Nervenarzt
- Kampling H, Reese C, Mittag O, Barucchieri L, Bengel J, Claros-Salinas D, Darkow R, Gauggel S, Guthke T, Hör-Berg S, Immenschuh U, Küst J, Leisse M, Mariolakou A, Nöll P, Pott C, Schupp W, Wallesch C-W, Worringer U, (2016). Praxisempfehlungen für psychologische Interventionen in der Rehabilitation nach Schlaganfall.
- Darkow R, Martin A, Würtz, A, Flöel A & Meinzer M (2016): Transcranial direct current stimulation effects on neural processing in post-stroke aphasia, DOI: 10.1002/hbm.23469
- Darkow R, Flöel A (2016): Aphasie: Evidenzbasierte Therapieansätze, Der Nervenarzt 87(10): 1051-56
- Darkow R & Meinzer M, Lindenberg R, Flöel A (2016): Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. Brain, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww002>
- Darkow R, Martin S, Burchert F, Meinzer M, Flöel A (2015): Effekte von Benennttraining und Diskurstraining auf Spontansprache bei Aphasie. Ein Einzelfall unter transkranieller Gleichstromstimulation. Sprache Stimme Gehör.
- Meinzer, M, Lindenberg, R, Darkow, R, Ulm, L, Copland, D, Flöel, A (2014). Transcranial Direct Current Stimulation and Simultaneous Functional Magnetic Resonance Imaging. Jove J. Vis. Exp. (86), e51730, doi:10.3791/51730
- Meinzer M, Jähnigen S, Copland D, Darkow R, Grittner U, Avirame K, Rodriguez A, Lindenberg R, Flöel A (2014): Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary, Cortex 50: 137-147
- Darkow R, Huber W, Hußmann K (2011): Aphasische Benenntherapie unter Anwendung von transkranieller Gleichstromstimulation. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit angeglichenen Paaren. Unveröffentlichte Diplomarbeit im Studiengang Lehr- und Forschungslogopädie. RWTH Aachen
- Darkow R (2011): Aphasische Benenntherapie unter Anwendung von transkranieller Gleichstromstimulation. In Rausch M, Sandrieser P (Hrsg.): Faszination Sprache: Dankschrift anlässlich der Abschiedsvorlesung von Prof. Dr. Walter Huber. Aachen: 97-102
- Wieczorek R, Huber W, Darkow R (2011): Tense/Aspect category in fluent and non-fluent German aphasia: An experimental training on verbs. Aphasiology 25 (8), doi 10.1080/02687038.2010.534802
- Darkow R, Hußmann K, Huber W (2009): Supervidierte computergestützte Benenntherapie mit randomisierten Items: zwei Einzelfallstudien bei Aphasie. Sprache, Stimme, Gehör 33: 172-178
- Darkow R, Greuel J, Quast F, Zeppenfeld B (2006): Stottern – und jetzt? Eine Homepage für stotternde Jugendliche: www.jugend-infoseite-stottern.de. Bibliothek der Lehranstalt für Logopädie Aachen: Aachen

Zitierfähige Abstracts

- Martin S, Darkow R, Burchert F, Meinzer M and Agnes Flöel (2014): Improving communication in aphasia: A comparison of naming- and discourse based treatment, both facilitated by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Stem-Spraak- en Taalpathologie* 19, 172-174
- Darkow R, Meinzer M, Martin S, Würtz A, Flöel A (2013): Transkranielle Gleichstromstimulation bei Aphasie. *Neurologie und Rehabilitation* 6: 369-370
- Darkow R, Huber W, Hußmann K (2012): Gleichstromstimulation in der Aphasietherapie. *Neurologie und Rehabilitation* 5: 321-322
- Darkow R (2011): Aphasische Benenntherapie unter Anwendung von transkranieller Gleichstromstimulation. In Schulz J (Hrsg.): *Statistischer Jahresbericht der Aphasiestation*. Aachen: Neurologische Klinik: 45
- Wieczorek R, Huber W, Darkow R (2010): Tense/Aspect Category in Fluent and Non Fluent Polish and German Aphasia (48th Academy of Aphasia). *Procedia Social and Behavioral Sciences* 6: 47-48

Poster

- Martin S, Darkow R, Burchert F, Meinzer M and Agnes Flöel (2014): Improving communication in aphasia: A comparison of naming- and discourse based treatment, both facilitated by transcranial direct current stimulation (tDCS). Posterpräsentation auf der 15. Science of Aphasia, Venedig, Italien
- Darkow R, Meinzer M, Plocek N (2012): Effekte eines eintägigen Benenntrainings auf Benennleistung bei Aphasie. Posterpräsentation auf der 12. Jahrestagung der Gesellschaft für Aphasieforschung- und Behandlung (GAB), Leipzig
- Darkow R, Hußmann K, Huber W (2010): Effekte eines computergestützten Benenntrainings. Posterpräsentation auf dem Symposium „25 Jahre Aachener Aphasiestation“, Aachen
- Wieczorek R, Huber W, Darkow R (2010): Tense/Aspect Category in Polish and German Fluent and Non-Fluent Aphasia - a contrastive study. Posterpräsentation auf dem Symposium „25 Jahre Aachener Aphasiestation“, Aachen
- Darkow R, Hußmann K, Huber W (2009): Effekte eines computergestützten Benenntrainings. Posterpräsentation auf der 9. Jahrestagung der Gesellschaft für Aphasieforschung- und Behandlung (GAB), Erfurt
- Wieczorek R, Huber W, Darkow R (2009): Tense/Aspect Category in Polish and German Fluent and Non-Fluent Aphasia - a contrastive study. Posterpräsentation auf dem Workshop klinische Linguistik, Meerbusch
- Darkow R, Hußmann K, Huber W (2009): Effekte eines computergestützten Benenntrainings. Posterpräsentation auf der 10. Jahrestagung des Bundesverbands akademischer Sprachtherapeuten (dbs), Hannover
- Wieczorek R, Darkow R, Huber W (2008): Tempus und Aspekt bei flüssiger und nicht flüssiger Aphasie. Posterpräsentation auf der 8. Jahrestagung der Gesellschaft für Aphasieforschung und -behandlung (GAB), Nürnberg
- Darkow R, Greuel J, Quast F, Zeppenfeld B (2006): Stottern - und jetzt? Entwicklung einer Homepage für stotternde Jugendliche. Posterpräsentation auf der 35. Jahrestagung des Bundesverbands deutscher Logopäden (dbl), Berlin

Danksagung

Auch diese Arbeit wäre ohne Unterstützung nicht möglich gewesen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei 1) allen beteiligten PatientInnen und ProbandInnen für Ihr Engagement, Ihr Vertrauen und die angenehme Zusammenarbeit 2) meinen Hochschullehrern Prof. Agnes Flöel und Prof. Marcus Meinzer für die Möglichkeit der Promotion, die vielfältige Unterstützung und Förderung 3) meinem Hochschullehrer Prof. Walter Huber für die vermittelten Grundlagen, die diese Arbeit erst ermöglichten 4) meinen PromotionskollegInnen: Die Zeit verging im Flug, ich hätte ewig mit Euch so weiter machen können 5) meiner Familie und meinen Freunden: Ohne Euch wäre das hier auch nichts geworden 6) meiner Frau für die unverzichtbare und unbezahlbare Unterstützung auf allen Ebenen: Du bist mein größtes Glück!