

BrainStim – Hirnstimulation als Präventions- und Therapiemaßnahme?

I.-K. Penner¹, M. Kobel¹, M. Stöcklin¹, K. Opwis¹, P. Calabrese^{1,2}

¹Universität Basel, Abteilung für Allgemeine Psychologie und Methodologie, Kognitive Neurowissenschaften, Schweiz

²Universitätsklinik Bochum Langendreer (Knappschaftskrankenhaus), Abteilung für Neuropsychologie und Verhaltensneurologie, Deutschland

Zusammenfassung

Kognitive Defizite haben unabhängig von der zugrundeliegenden Primärerkrankung einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. Daher rücken mögliche therapeutische Ansätze zur Prävention und Behandlung mehr und mehr in den Fokus des Interesses. Neben einer medikamentösen Intervention drängt sich zunehmend die Frage auf, inwieweit sich die Neuroplastizität therapeutisch nutzen lässt. Hierunter wird die Fähigkeit des Gehirns verstanden, sich sowohl strukturell als auch funktionell zu verändern und sich spezifischen Anforderungen anzupassen. Sehr eindrücklich sind derartige Veränderungen bei Personen, die eine bestimmte Tätigkeit über einen längeren Zeitraum ausüben und bei denen diese neben funktionellen Veränderungen auch mit solchen in der Struktur einhergehen. Neben der Neuroplastizität, wie sie im gesunden Gehirn stattfindet, lassen sich adaptive Prozesse auch im geschädigten Nervensystem nachweisen. Werden Hirnregionen zerstört, können andere, noch intakte Bereiche die beeinträchtigte Funktion bis zu einem gewissen Grad kompensieren. In diesem Falle spricht man von Reorganisationsprozessen, die das Gehirn selbständig und automatisch durchführt. Basierend auf dieser Kenntnis stellt sich die Frage, inwieweit ein Training beeinträchtigter Funktionen dazu beitragen kann, spezifische Plastizitätsprozesse im Gehirn anzuregen. Neuere Studien mit bildgebenden Verfahren legen den Schluss nahe, dass die Stimulation des Gehirns mittels spezifischer Trainingseinheiten einen direkten Einfluss auf die funktionelle Organisation des Gehirns hat und somit die Induktion von Plastizität möglich zu sein scheint. Um diese Fragestellung systematisch zu untersuchen, wurde das computerisierte Trainingsprogramm BrainStim entwickelt, mit dem spezifische Aspekte des Arbeitsgedächtnisses (visuell-räumlich, verbal) trainiert werden können. Erste Ergebnisse einer Pilotstudie an gesunden älteren Personen zeigen, dass sich die trainierten Funktionen verbessern und sich diese Verbesserungen mit spezifischen klinischen Messinstrumenten abbilden lassen. Die kognitive Intervention mittels BrainStim scheint somit auf die Funktionalität des Gehirns einen positiven Einfluss zu nehmen. Inwieweit sich diese Ergebnisse an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen des Nervensystems replizieren lassen, ist Gegenstand laufender Studien.

Schlüsselwörter: kognitive Rehabilitation, Plastizität, Reorganisation, Prävention, Hirnstimulation

BrainStim – brainstimulation as a therapeutical approach for prevention and treatment?

I.-K. Penner, M. Kobel, M. Stöcklin, K. Opwis, P. Calabrese

Abstract

Irrespective of the underlying primary disease, cognitive deficits have a negative impact on quality of life. Therefore, therapeutical approaches focusing on prevention and treatment are of major interest. Besides medical interventions the question arises whether neuroplasticity can be used as therapeutic strategy. Neuroplasticity is defined as the brain's ability to adapt to specific requirements by structural and functional changes. The latter might be functional as well as structural and can be observed most impressively when people are engaged in certain exercises over a longer period. Besides neuroplasticity in the healthy brain, adaptive processes can even be observed after brain damage. In this case, brain regions, still being functional, are able to compensate for the deficits to a certain extent. This kind of reorganisation takes place automatically without external stimulation. Based on these observations one intriguing question is, whether a cognitive training might support and even enhance those autonomous plasticity processes in the brain. Recent imaging studies conclude that brain stimulation with specific training tools has a direct influence on the functional organisation of the brain and that hereby the induction of plasticity might be possible. To systematically study this hypothesis, the computerised training tool BrainStim has been developed which allows to train specific aspects of working

memory (visual-spatial, verbal). First results of a pilot study on healthy old subjects illustrate that the trained functions improve and that this improvement can be detected by neuropsychological measures. The cognitive intervention with BrainStim seems to have positive effects on the functionality of the brain. Whether these results can be replicated on patients with neurodegenerative diseases is subject of ongoing studies.

Key words: cognitive rehabilitation, plasticity, reorganisation, prevention, brain stimulation

© Hippocampus Verlag 2007

Einleitung

Das menschliche Gehirn entwickelt sich von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter. Konkret bedeutet dies, dass sich das Zentrale Nervensystem (ZNS) über die gesamte Lebensspanne durch Lernprozesse und die Stimulation durch Außenreize stetig wandelt und neu vernetzt. Die Fähigkeit des Gehirns, sich sowohl strukturell als auch funktionell zu verändern und sich spezifischen Anforderungen anzupassen, wird als Neuroplastizität bezeichnet. Sehr eindrücklich sind derartige Veränderungen bei Personen, die eine bestimmte Tätigkeit (z. B. Klavierspielen, Jonglieren) über einen längeren Zeitraum ausüben und bei denen diese Tätigkeit sogar Veränderungen in der Dichte des Kortex bewirken kann [10]. Mit zunehmendem Alter stellen sich im Körper physiologische Veränderungen sowohl auf struktureller als auch auf metabolischer Ebene ein [8]. Diese altersbedingten Prozesse scheinen einen direkten Einfluss auf die Art und Weise zu haben, wie Neurone Informationen aus der Umwelt aufnehmen und weiterverarbeiten. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass behaviorale und kognitive Veränderungen durch spezifische Trainingseinheiten, aber auch durch ein stimulierendes Umfeld positiv beeinflusst werden können [27]. Dieser Einfluss scheint sich zudem nicht nur auf die chemische Komposition des Kortex auszuwirken, sondern auch auf dessen Struktur [28]. Vergleichbare Ergebnisse finden sich in Humanstudien dahingehend, dass physische Aktivität generell gesehen einen positiven Effekt auf Komponenten wie Neurogenese, Neuroregeneration, Neuroadaptation und Neuroprotektion, die zum Teil durch neurotrophe Faktoren mediiert werden, zu haben scheint [9]. Darüber hinaus beeinflusst regelmäßiges motorisches Training auch wesentliche Aspekte der Kognition, wie z. B. Lernen und exekutive Funktionen. Motorische und geistige Mobilität verbessern ihrerseits die Lebensqualität und wirken sich positiv auf die Stimmung und die allgemeine Leistungsfähigkeit aus. Spezifische Effekte werden zudem zu kardiovaskulärer Fitness berichtet. In einer Studie von Colcombe et al. [7] nahmen Personen im Alter zwischen 58 und 77 Jahren für den Zeitraum von sechs Monaten entweder an einer Aerobic- oder Stretching-Gruppe teil. Alle Teilnehmer wurden zudem vor und nach der Intervention kognitiv getestet und mittels funktioneller MRT untersucht. Es zeigte sich, dass Personen aus der Aerobic-Gruppe im Bereich der exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeitskontrolle deutlich besser abschnitten als Personen der Kontrollgruppe. In der fMRT konnten die behavioralen Ergebnisse klar untermauert werden, indem

Personen der Aerobic-Gruppe eine signifikant größere Aktivierung in kortikalen Arealen der Aufmerksamkeitskontrolle (frontal, parietal) und eine signifikante Aktivierungsabnahme im anterioren Cingulum zeigten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindrücklich, dass Plastizitätsprozesse im alternden Gehirn induziert werden können und bereits nach kurzen Zeitperioden auch funktionell abbildbar sind. Zahlreiche Kohortenstudien, die der Frage nach der Auswirkung physischer Aktivität auf die Kognition älterer Personen nachgingen, bestätigen die Ergebnisse von Colcombe et al. [7] dahingehend, dass eine Assoziation mit besserer kognitiver Funktionstüchtigkeit und mit einem geringeren Abbau der Leistungsfähigkeit zu verzeichnen war (z. B. [21, 33, 35]). Der letztere Aspekt konnte allerdings nicht eindeutig als Faktor bestätigt werden, mit dem das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, reduziert werden kann.

Neben der Neuroplastizität, wie sie im gesunden Gehirn stattfindet, lassen sich adaptive Prozesse auch nach einer Schädigung des Gehirns nachweisen. Werden Regionen des Gehirns durch einen Tumor, einen Schlaganfall, einen entzündlichen oder degenerativen Prozess zerstört, können andere, noch intakte Bereiche die Funktion der zerstörten Areale bis zu einem gewissen Grad übernehmen. In diesem Falle spricht man von Kompensationsprozessen des Gehirns. Aus neuropsychologischer Sicht stellt sich die Frage, ob, ähnlich wie bei den motorischen Interventionen, spezifische kognitive Trainingseinheiten zu einer Leistungsverbesserung führen und sich gleichzeitig positiv auf die Anforderungen des Alltags auswirken. Ein neuerer Forschungsbereich beschäftigt sich daher mit der Frage, inwieweit nach einer Schädigung des Gehirns ein Training der verlorengegangenen Funktion spezifische Plastizitätsprozesse im Gehirn anregen, also neurostimulativ wirken kann. Neuere Studien mit bildgebenden Verfahren legen den Schluss nahe, dass das Stimulieren des Gehirns mittels spezifischer Trainingseinheiten einen direkten Einfluss auf dessen funktionelle Organisation zu haben und somit die Induktion von Plastizität auch im geschädigten Gehirn möglich zu sein scheint [22].

Kognitive Rehabilitation

Die Idee rehabilitativer Intervention auf kognitiver Ebene stützt sich auf Befunde, die zeigen, dass auch das erwachsene Gehirn auf Erfahrung beruhende Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen hervorbringen kann. Hierzu zählen sowohl dendritische als auch axonale Sprossung (sog. Sprouting [25]). Derartige Prozesse bezeugen die Plasti-

zitätsfähigkeit des menschlichen Gehirns, von dem früher angenommen wurde, dass es mit zunehmendem Alter ausschließlich Zellabbauprozessen unterworfen sei. Neuere Studien widerlegen diese These auch auf Zellebene, da gezeigt werden konnte, dass Zellen des Hippocampus selbst im Erwachsenenalter neu gebildet werden können [11, 13]. Weiterhin ist bekannt, dass auch das geschädigte Gehirn in der Lage ist, Alternativschaltkreise zu bilden, und dass an solche Umstrukturierungsprozesse die Erholung auf behavioraler Ebene gekoppelt zu sein scheint [29]. Damit wäre kognitive Rehabilitation verstehbar als eine Intervention, die konkret auf die Veränderung spezifischer neuronaler Schaltkreise abzielt. Dieser Prozess wird im Sinne *Lurias* als funktionelle Reorganisation verstanden, bei der sich nicht geschädigte neuronale Schaltkreise neu strukturieren und durch eine derartige Umstrukturierung helfen, ein bestehendes Defizit zu kompensieren [19, 20]. Dass derartige Reorganisationsprozesse den Erholungsprozess auf der Verhaltensebene untermauern, konnte in Studien zur neuropsychologischen Rehabilitation beispielsweise von *Robertson* [26] nach Schädel-Hirn-Verletzungen gezeigt und auch an Patienten nach erlittenem Schlaganfall demonstriert werden [17, 18]. Unabhängig davon, ob kognitive Rehabilitation bei gesund alternden Menschen oder bei Patienten mit verschiedenen Primärerkrankungen eingesetzt werden soll, ist vorab in einem detaillierten diagnostischen Prozess zu eruieren, welche kognitiven Teilleistungen von einer Leistungseinbuße betroffen sind. Anschließend sollte versucht werden, das diagnostizierte Defizit durch ein spezifisches Training zu verbessern. Hierbei sollte die Alltagsrelevanz der Intervention berücksichtigt werden. Eine Verbesserung, die ausschließlich unter Laborbedingungen nachzuweisen ist, kann als gescheitert beurteilt werden, wenn sich die Intervention nicht positiv auf das tägliche Leben der Betroffenen auswirkt.

Kognitive Stimulierung bei gesund alternden Personen

In verschiedenen Studien konnte dokumentiert werden, dass häufig durchgeführte kognitive Aktivitäten stimulierend auf das ZNS älterer Personen einwirken können. Hierbei zeigte sich, dass Personen mit regem kognitiven Angebot (wie z. B. Lesen von Tageszeitungen, Lesen von Büchern, Fernsehen, Radiohören, Kartenspielen, Schachspielen, Kreuzworträtsel lösen, Puzzlen, Museumsbesuche etc.) signifikant weniger kognitive Einbußen zeigten als Personen, die nur ein geringes kognitives Angebot wahrnahmen [34]. Eine Studie mit Magnet-Resonanz-Spektroskopie konnte zeigen, dass sich gesunde ältere Personen nach einem Gedächtnistraining über einen Zeitraum von fünf Wochen in ihren Gedächtnisleistungen verbesserten und diese Leistungsverbesserung von einer Erhöhung der neurotrophen Metaboliten im Hippocampus begleitet wurde [32]. Somit können durch ein kognitives Training neurochemische Veränderungen in spezifischen Hirnregionen provoziert werden, die ihrerseits für behaviorale Leistungsverbesserungen verantwortlich zu sein scheinen. Interessanterweise zeigten in der Studie von *Valen-*

zuela et al. [32] Personen mit geringem Anteil an Neurometaboliten und einem damit verbundenen erhöhten Risiko für neuronale Dysfunktion die stärksten Effekte in der spektroskopischen Untersuchung. Es kann daher angenommen werden, dass eine kognitive Intervention auch bei bestehenden pathologischen Veränderungen wirksam ist.

Kognitive Stimulation bei Patienten mit Alzheimer Demenz (AD)

Die Angaben zur Wirksamkeit kognitiven Trainings bei Patienten mit Alzheimer Demenz sind ernüchternd. Spezifische Verfahren zur Steigerung der Konzentrations- und Gedächtnisleistung zeigten nur wenig Verbesserung in der kognitiven Leistungsfähigkeit und kaum eine Generalisierung auf verwandte Funktionen [4]. Auch bei multimodalen Trainingsansätzen, die gegen bestimmte Störungsmuster eingesetzt wurden, blieb der eindeutige Erfolg auf der kognitiven Leistungsebene aus [12]. Eine positive Wirkung konnte allerdings auf der emotionalen und psychosozialen Ebene verzeichnet werden. Eine signifikant positive Wirkung wird in einer Studie von *Hofmann* et al. [16] zur Anwendung eines interaktiven Computerprogramms berichtet. Bei diesem Programm wurde darauf geachtet, möglichst alltagsbezogen und der individuellen Wohnumgebung der Patienten angepasst verschiedene kognitive Leistungsaspekte zu trainieren (z. B. mittels eines virtuellen Einkaufs oder Spaziergangs). Patienten mit leichtgradiger Demenz konnten sich in einem Trainingsintervall von vier Wochen signifikant verbessern. Diese Leistungssteigerung blieb auch über ein dreiwöchiges interventionsfreies Intervall stabil. Darüber hinaus zeigte sich bei den Patienten ein positiver Effekt auf emotionaler, persönlichkeitsbezogener und sozialer Ebene. Ein weiteres positives Ergebnis wird in einer jüngst von *Cipriani* et al. [5] veröffentlichten Studie berichtet. In dieser Untersuchung wurden Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zweimal über einen Zeitraum von je vier Wochen mit einem computerbasierten kognitiven Trainingsprogramm behandelt. Die Intervention beinhaltete ein spezifisches Training für verschiedene kognitive Teilleistungen. Die Patienten zeigten post-interventionell signifikante Verbesserungen in den Werten der Mini-Mental-State-Examination (MMSE). Spezifische signifikante Verbesserungen konnten zudem in der verbalen Produktion und den exekutiven Funktionen nachgewiesen werden.

Aus den genannten Studien kann geschlossen werden, dass verschiedene, miteinander interagierende Faktoren für die Wirksamkeit einer kognitiven Intervention bei Demenzpatienten verantwortlich zu sein scheinen. Dennoch bleibt zu berücksichtigen, dass die jeweiligen Befunde hierzu inkonsistent sind. Es lassen sich drei wesentliche Faktoren nennen, die für den Erfolg derartiger kognitiver Interventionsprogramme von besonderer Wichtigkeit sind:

■ Der Beeinträchtigungsgrad der Patienten

Je fortgeschrittener die Demenz ist, desto weniger erfolgversprechend wird eine kognitive Intervention sein, da bestimmte Voraussetzungen, wie z. B. die Fähigkeit, neue

Informationen aufzunehmen und zu lernen, gegeben sein müssen, um den Erfolg einer Therapie zu gewährleisten.

- Die alltagsrelevante Passung von Trainingsprogrammen: Je individueller und präziser ein Trainingstool an die alltäglichen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Gelernte in den Alltag übernommen werden kann und sich somit positiv auf die Lebensqualität auswirkt. Von reinen laborexperimentellen, abstrakten Verfahren profitieren die Patienten am wenigsten.
- Die Modalität des Trainings: Multimodale Ansätze, bei denen es um die Behandlung eines defizitären Störungsmusters und nicht um die Förderung von Einzelfunktionen geht, scheinen in ihrer Wirksamkeit bei dementen Patienten grundsätzlich effektiver zu sein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz kognitiver Interventionen sowohl als Präventions- als auch als Therapiemaßnahme sinnvoll ist, dass aber das Wirkungsprofil einerseits von Faktoren seitens des Benutzers/Patienten und andererseits von der Zusammenstellung des Trainingsprogrammes selbst bestimmt wird. Wesentlich scheint zudem, dass man jene Funktionen frühzeitig detektiert, die eine besondere Vulnerabilität für Leistungseinbußen zeigen und ihrerseits eine Kaskade weiterer Funktionseinbußen bewirken können.

In der neuropsychologischen Diagnostik stellt man immer wieder fest, dass es einen zentralen kognitiven Baustein zu geben scheint, der besonders anfällig für altersbedingte respektive neurodegenerativ hervorgerufene Leistungsveränderungen ist. Hierbei handelt es sich um das Arbeitsgedächtnis, auf das im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Die Rolle des Arbeitsgedächtnisses

Das Arbeitsgedächtnis (»working memory«) ist als ein Kurzzeitspeicher zu verstehen, mit dessen Hilfe eingehende Informationen kurzfristig verfügbar und damit abrufbar gehalten werden können. Eine grundsätzliche Voraussetzung für einen erfolgreichen Abruf ist allerdings die Möglichkeit der inneren Wiederholung (»rehearsal«). Wird diese Möglichkeit z. B. durch Interferenzen unterbunden, ist ein rascher Zerfall der Gedächtnisspur feststellbar. Das Arbeitsgedächtnis ist insofern von besonderer Alltagsrelevanz, als Informationen ständig kurzfristig verfügbar gehalten werden müssen, während parallel andere Umgebungsvariablen unsere Aufmerksamkeit erfordern und oftmals den Rehearsal-Prozess beeinträchtigen (z. B. wird der Versuch, sich aktiv eine gerade genannte Telefonnummer zu merken, durch die Frage einer Kollegin und ein parallel läutendes Telefon gestört).

Obschon in den vergangenen 30 Jahren eine Fülle von Modellen zum Arbeitsgedächtnis aufgestellt wurden, hat sich die ursprüngliche theoretische Konzeption von *Baddeley* und *Hitch* [3] mit einigen Revisionen [1, 2] durchgesetzt. Dieses Modell geht von verschiedenen Teilsystemen mit jeweils unterschiedlichen Funktionen aus (vgl. Abbildung 1).

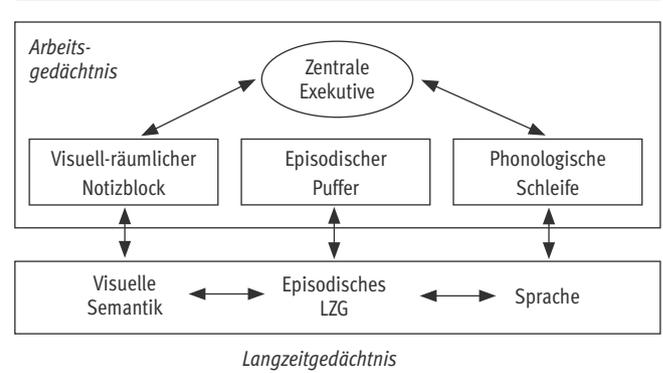


Abb. 1: Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (2000)

Unterschieden werden insbesondere zwei modalitätsspezifische Hilfssysteme (slave systems): auf der einen Seite eine sogenannte artikulatorische oder phonologische Schleife im Sinne eines Subsystems, das eine temporäre Speicherung von phonologisch-verbal kodierter Information leistet (phonological loop), auf der anderen Seite ein visuell-räumliches Subsystem (visuospatial sketch pad) zur temporären Speicherung visuell-räumlich kodierter Information. Für die Kontrolle und Steuerung der Aktivitäten dieser Systeme bei der Bewältigung kognitiver Anforderungen wird eine übergeordnete Systemkomponente mit begrenzter Verarbeitungskapazität angenommen, die als zentrale Exekutive (central executive) bezeichnet wird. Der episodische Puffer stellt ein Bindeglied zwischen verbaler und räumlich kodierter Information dar. Eine Anbindung an das Langzeitgedächtnis ist über alle drei Komponenten gegeben und befähigt das Individuum, bereits aus früherer Erfahrung abgespeicherte Informationen wieder in einen aktiven Zustand zu bringen und mit aktuellen Anforderungen zu verknüpfen.

Das Programm BrainStim

Das computerisierte Programm BrainStim [23] ist ein gezieltes Training für das Arbeitsgedächtnis. Es wurde von unserer Abteilung in Zusammenarbeit mit der Hochschule für Informatik in Rapperswil vor dem Hintergrund entwickelt, dass Einbußen in diesem zentralen kognitiven Baustein sowohl bei gesund alternden Personen als auch bei Patienten mit unterschiedlichen Primärerkrankungen von entscheidender Relevanz sind. Ausgehend von der komplexen Natur des Arbeitsgedächtnisses wurden bei der Entwicklung von BrainStim die verschiedenen Komponenten berücksichtigt, die vom Benutzer separat trainiert werden können. Das Programm besteht derzeit aus drei Modulen: Die Module »Stadtplan« und »Paare suchen« trainieren die räumlichen Aspekte des Arbeitsgedächtnisses, während das Modul »Nummern merken« auf die sprachlichen Aspekte fokussiert (siehe Abb. 2a–c). Im Modul »Stadtplan« wird dem Anwender auf einem virtuellen Stadtplan ein Weg vorgezeichnet, den er sich einprägen und im Anschluss mit Hilfe der Maus wiedergeben soll. Die Länge der zu merkenden Wegstrecke wird individuell an die jeweilige Leistung des Benutzers angepasst.



Abb. 2a: Oberfläche des Moduls »Stadtplan« bei Wiedergabe des Weges mit Hilfe von Pfeilen



Abb. 2b: Oberfläche des Moduls »Paare suchen« mit konkreten Objekten



Abb. 2c: Oberfläche des Moduls »Nummern merken« in der Einprägungsphase

Das Modul »Paare suchen« orientiert sich an dem bekannten Spiel Memory®, in dem aus einer Anordnung von verdeckten Karten jene mit dem gleichen Bild herausgesucht werden müssen. Auch hier wird die Größe der Anordnung individuell an die Leistung des Benutzers angepasst.

Im Modul »Nummern merken« wird eine ansteigende Anzahl von Zahlen präsentiert, die sich der Benutzer merken soll. Um den Memorierungsprozess zu erschweren, folgt eine kurze Distraction in Form einer einfachen Rechenaufgabe. Danach sollen die zuvor eingepprägten Zahlen in der richtigen Reihenfolge wiedergegeben werden.

Erste Resultate einer Pilotstudie

Teilnehmer und Methoden

Um die Wirksamkeit von BrainStim zu überprüfen, wurden in einer ersten Pilotstudie 9 gesunde ältere Personen (2 Frauen, 7 Männer) einer Intervention mit dem Arbeitsgedächtnistraining unterzogen.

Das mittlere Alter betrug 70,11 Jahre (SD = 4,75). Alle Teilnehmer wurden vor dem Training mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht, um den kognitiven Status jeder einzelnen Person zu bestimmen und im Nachhinein mögliche Trainingseffekte in den neuropsychologischen Tests abbilden zu können. Die Testbatterie umfasste die folgenden Tests: für das visuelle Arbeitsgedächtnis den Corsi-Block rückwärts aus dem Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung (WMS-R [15]), für das verbale Arbeitsgedächtnis den Digit-Span rückwärts (WMS-R [15]) sowie den Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) aus der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N [24]); für das visuelle Gedächtnis den 10/36 Spatial Recall Test (SPAT; BRB-N [24]) sowie den Corsi-Block vorwärts (WMS-R [15]); für das verbale Gedächtnis den Selective Reminding Test (SRT; BRB-N [24]) und den Digit-Span vorwärts (WMS-R [15]); für die Aufmerksamkeit, Konzentration und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit den Symbol Digit Modalities Test (SDMT; BRB-N [24]) und den Stroop-Test [30]. Zusätzlich wurde mit Hilfe der Untertests »Gemeinsamkeiten finden«, »rechnerisches Denken« und »Mosaiktest« aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R [31]) die verbale, numerische und figurale Intelligenz erfasst. Die neuropsychologische Testbatterie wurde so konzipiert, dass im Vergleich der Prä- und Posttrainings-Ergebnisse eine Aussage darüber gemacht werden konnte, wie spezifisch respektive übergreifend sich das Arbeitsgedächtnis-Training auswirkt.

In der Trainingsphase trainierten die Teilnehmer mit BrainStim zu Hause über einen Zeitraum von 4 Wochen viermal wöchentlich für 45 Minuten. Jedes Modul wurde dabei für je 15 Minuten durchgeführt. Insgesamt wurden 16 Trainingseinheiten absolviert. Die Kontrolle über den ordnungsgemäßen Ablauf des Trainings wurde durch das Anlegen sogenannter Log-Files sichergestellt, die den gesamten Trainingsverlauf dokumentierten. Nach Ablauf der Trainingsperiode wurden alle Teilnehmer nochmals neuropsychologisch untersucht.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie dokumentieren eine deutliche Leistungsverbesserung innerhalb der Trainingsmodule. Es wurde erwartet, dass zu Beginn des Trainings eine größere Verbesserung innerhalb des Trainings auftritt, die sich dann langsam abflacht. Dies zeigte sich in der Auswertung der Trainingsdaten des Moduls Nummern merken, insofern dass sich der Trainingsverlauf am besten durch die asymptotische Exponentialfunktion $y = 12 - a * b^{-t}$ beschreiben lässt, wie sie in Abbildung 3 aufgezeigt ist. Der

nach dieser Funktion beschriebene Trainingsverlauf beginnt zum Messzeitpunkt $t=0$ mit $12-a$. Hierbei steht t für den Trainingstag, 12 für die maximal erreichbare Schwierigkeitsstufe und $12-a$ für das Anfangsniveau. Für $b > 1$ nimmt die Leistung zuerst stärker und im Verlauf weniger stark zu, was bedeutet, dass sich die Leistung im Verlauf der Trainingstage asymptotisch dem maximal erreichbaren Schwierigkeitsgrad 12 annähert. Y steht schließlich für das erreichte Schwierigkeitsniveau pro Trainingstag. Über alle Personen hinweg zeigte sich eine gute Passung der Daten mit der oben beschriebenen Funktion (mittleres $R^2=0,73$; $SD=0,17$). Jede Person wies einen signifikanten Anstieg in der Trainingsleistung auf, d.h. b war bei jeder Person signifikant > 1 (der Wert 1 lag nicht im 95% Konfidenzintervall von b). Über die Gruppe hinweg betrug der Mittelwert $b=1,12$ ($SD=0,08$).

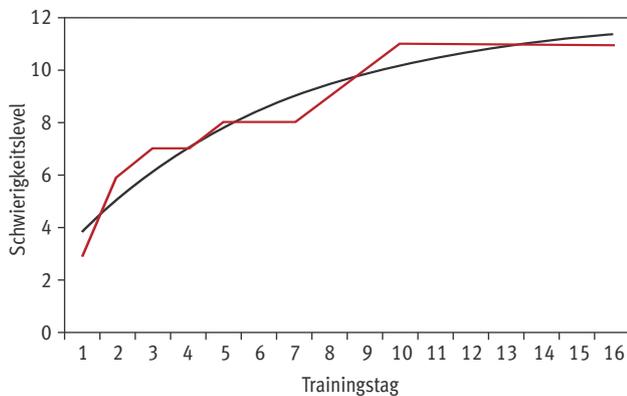


Abb. 3: Theoretische Exponentialfunktion (schwarz) und tatsächliche Trainingsdaten eines Teilnehmers (rot)

In den neuropsychologischen Messgrößen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Baseline-Testung und den Werten der Testung nach dem Training im PASAT ($t(8) = -2.43$; $p < .05$) und im Stroop-Test ($t(8) = 3.58$, $p > .01$). Die deskriptive Statistik in Tabelle 1 weist darauf hin, dass die Leistung im PASAT zunimmt, da die erreichte Punktzahl ansteigt. Auch im Stroop-Test nimmt die Leistung zu, da die Interferenzanfälligkeit abnimmt. Im SRT long term retrieval ($t(8) = -2.05$, $p = .08$) ließ sich ein Trend feststellen, der auf eine Verbesserung hinweist. Keine weiteren Tests zeigten signifikante Unterschiede. Da die Überprüfung der Signifikanzen bei einer Stichprobengröße von $N = 9$ methodisch fragwürdig ist, wurden zusätzlich Effektstärken ermittelt, indem ein Quotient aus der Differenz der Mittelwerte und der Standardabweichung der Differenzen gebildet wurde [6, 13]. Hierbei zeigten sich neben dem PASAT und Stroop bedeutsame Ergebnisse für den Digit-Span rückwärts, den Corsi-Block vorwärts und den Selective Reminding Test long term retrieval (siehe Tab. 1).

Um die als bedeutsam festgestellten Unterschiede in den fünf genannten neuropsychologischen Testverfahren auf den Einfluss des Trainings zurückzuführen, wurden in einem nächsten Schritt die Leistungssteigerung innerhalb des Trainings (maximal erreichtes Schwierigkeitsniveau am letzten Trainingstag minus maximal erreichtes Schwierigkeitsniveau am

ersten Trainingstag) und die Leistungssteigerung innerhalb der fünf Testverfahren berechnet. Eine bivariate Korrelationsanalyse ergab, dass die Leistungssteigerung im Training nur mit der Leistungssteigerung im PASAT stark zusammenhängt ($r(7) = .694$, $p < .05$), mit den anderen Testverfahren jedoch nur schwache Zusammenhänge ($r < .3$) zeigt.

Die Trainingsleistung schien des Weiteren unabhängig von der Intelligenz zu sein, da sich keine signifikanten Zusammenhänge der Subskalen des HAWIE-R mit der Trainingsleistung feststellen ließen (Gemeinsamkeiten finden: $r(7) = .032$, $p = .93$; Mosaik: $r(7) = -.190$, $p = .62$; Rechnerisches Denken: $r(7) = -.110$, $p = .78$).

Neuropsychologische Tests	vor Training		nach Training		Effektstärken d	Signifikanzen p-Werte
	M	SD	M	SD		
<i>Arbeitsgedächtnis visuell</i>						
Corsi-Block rückwärts	7.22	1.86	7.77	1.30	0.28	0.43
<i>Arbeitsgedächtnis verbal</i>						
Digit-Span rückwärts	5.67	1.12	6.44	1.33	0.47	0.19
PASAT	43.22	10.27	49.77	7.51	0.81	0.04*
<i>Gedächtnis visuell</i>						
10/36 Spatial Recall	20.89	1.39	20.44	1.43	0.10	0.77
Corsi-Block vorwärts	8.22	1.64	9.00	1.65	0.60	0.11
<i>Gedächtnis verbal</i>						
Selective Reminding DR	10.89	1.27	11.33	1.32	0.39	0.27
Selective Reminding LTR	59.00	8.35	64.00	12.53	0.68	0.08
Selective Reminding consistent LTR	10.11	1.96	10.44	2.79	0.24	0.62
Digit-Span vorwärts	7.22	2.17	6.77	1.86	0.28	0.43
<i>Aufmerksamkeit</i>						
SDMT	47.00	11.75	47.33	11.88	0.16	0.65
Stroop	1.99	0.33	1.32	0.27	1.19	0.007**

Tab. 1: Vergleich der Leistungen in den neuropsychologischen Testverfahren vor und nach dem Training mit BrainStim

M Mittelwert; SD Standardabweichung; DR delayed recall; LTR long term retrieval

Fazit

Insgesamt finden sich in der Literatur vermehrt Hinweise darauf, dass sich Neuroplastizität auch durch kognitive Interventionen induzieren lässt. Die Ergebnisse unserer Pilotstudie mit dem neu entwickelten Trainingsprogramm BrainStim, welches gezielt Funktionen des Arbeitsgedächtnisses trainiert, weisen darauf hin, dass die Durchführung eines spezifischen Trainings zu einer verbesserten kognitiven Leistung führt. Dies konnte innerhalb des Trainings anhand einer stetigen Leistungsverbesserung der Teilnehmer nachgewiesen werden. Die verbesserte Leistungsfähigkeit innerhalb des Trainings konnte darüber hinaus in einem für das Arbeitsgedächtnis relevanten und sehr komplexen neuropsychologischen Test, dem PASAT, nachgewiesen werden.

Für vier weitere Testverfahren zeigten sich im Prä-Post-Vergleich zusätzlich bedeutsame, zum Teil für das Arbeitsgedächtnis spezifische, zum Teil generalisierende Verbesserungen. Da bei diesen Tests aber keine Korrelation mit der Leistungssteigerung innerhalb des Trainings gefunden werden konnte, ist nicht auszuschließen, dass es sich bei diesen Leistungsverbesserungen um reine Lerneffekte handelt. Diese Interpretation wird weiter durch Angaben der Teilnehmer zum SRT gestützt, dass die Wortlisten zu Hause aufgeschrieben und auswendig gelernt wurden. Dass keine weiteren Zusammenhänge von Trainingsleistung und Verbesserungen in neuropsychologischen Untersuchungen nach dem Training festgestellt werden konnten, liegt einerseits an der kleinen Stichprobe. Andererseits ist es auch möglich, dass klassische Verfahren wie die Zahlenspanne und der Corsi-Block nicht sensitiv genug sind, um subtile Veränderungen zu erfassen. Der PASAT scheint hier durch seine hohe Komplexität das sensitivste neuropsychologische Messinstrument zur Erfassung einer signifikanten Leistungssteigerung zu sein. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Training mit BrainStim über einen Zeitraum von vier Wochen 1. durchführbar ist, 2. einer Exponentialfunktion mit anfänglich steilem Anstieg folgt, 3. sich spezifisch auf das Arbeitsgedächtnis auswirkt und 4. mündlichen Berichten der Teilnehmer zu Folge auch eine große Akzeptanz findet. Ein Einsatz in der Prävention scheint somit sinnvoll zu sein. Weitere Studien an klinischen Gruppen mit degenerativen Erkrankungen des Gehirns sollen zukünftig auch alltagsrelevante Therapieeffekte des Trainingsprogramms BrainStim als nicht-pharmakologische Interventionsmaßnahme evaluieren.

Literatur

1. Baddeley AD: The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 2000; 4: 417-423
2. Baddeley AD: Working memory: Looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience* 2003; 4: 829-839
3. Baddeley AD, Hitch GJ: Working memory. In: Bower GA (ed): *Recent advances in learning and motivation*. Academic Press, New York 1974, 47-90
4. Beck C, Heacock P, Mercer S: The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease and mixed dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry* 1988; 21: 73-88
5. Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M: Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those patients affected by mild cognitive impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2006; 43: 327-335
6. Cohen JD: *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ 1988
7. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al: Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: 3316-3321
8. Dinse HR: Treating the aging brain: cortical reorganization and behavior. *Acta Neurochirurgica* 2005; 93: 79-84
9. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, et al: Neurobiology of Exercise. *Obesity* 2006; 14: 345-356
10. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A: Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311-312
11. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 1998; 4: 1313-1317
12. Ermini-Fünfschilling D, Meier D: Gedächtnistraining: wichtiger Bestandteil der Milieuthherapie bei seniler Demenz. *Zeitschrift für Gerontologische Geriatrie* 1995; 28: 190-194
13. Gerdes N: Rehabilitationseffekte bei zielorientierter Ergebnismessung: Ergebnisse der IRES-ZOE-Studie 1996/97. *Deutsche Rentenversicherung* 1998; 217-238
14. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ: Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends in Cognitive Sciences* 1999; 3: 186-192
15. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (ed): *Wechsler Gedächtnis Test – Revidierte Fassung*. Hans Huber, Bern 2000
16. Hofmann M, Berner C, Müller-Spahn F: Interaktives Computertaining bei Alzheimer-Patienten. *Nervenheilkunde* 2001; 2: 104-107
17. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM: Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 2002; 125: 2731-2742
18. Liepert J, Bauder H, Miltner W, Taub E, Weiller C: Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000; 31: 1210-1216
19. Luria AR: *Restoration of function after brain injury*. Macmillan, New York 1963
20. Luria AR, Naydin VL, Tsvetkova LS, Vinarskaya EN: Restoration of higher cortical function following local brain damage. In: Vincken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of clinical neurology*. North Holland Publishing Company, Amsterdam 1975, 368-433
21. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M: Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2004; 18: 57-64
22. Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW: Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: Insights from fMRI. *Journal of Physiology Paris* 2006; 99: 455-462
23. Penner IK, Kobel M, Opwis K: BrainStim – A recently developed tool to train different aspects of working memory. *Proceedings of the INS/GNP Conference* 2006, 17-18
24. Rao SM, Cognitive Function Study Group: A manual battery for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in MS. *National Multiple Sclerosis Society*, New York 1990
25. Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM: Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex. *Journal of Neuroscience* 1993; 13: 87-103
26. Robertson IH: Theory-driven neuropsychological rehabilitation: the role of attention and competition in recovery of function after brain damage. In: Gopher D, Koriat A (eds): *Attention and performance XVII: Cognitive regulation of performance: Interaction of theory and application*. MIT Press, Cambridge, MA 1999
27. Rosenzweig MR, Bennett EL: Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research* 1996; 78: 57-65
28. Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC: Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1962; 55: 429-437
29. Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ: Large-scale plasticity of the human motor cortex. *NeuroReport* 1995; 6: 742-744
30. Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18: 643-662
31. Tewes U: *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991*. Hans Huber, Bern 1991
32. Valenzuela MJ, Jones M, Wen W, et al: Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly. *NeuroReport* 2003; 14: 1333-1337
33. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F: Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Journal of the American Medical Association* 2004; 292: 1454-1461
34. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Morris MC, Evans DA: Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology* 2003; 61: 812-816
35. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K: A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Archives of Internal Medicine* 2001; 161: 1703-1708

Interessenkonflikt:

Der korrespondierende Autor versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

Korrespondenzadresse:

Dr. Iris-Katharina Penner
 Universität Basel
 Abt. für Allgemeine Psychologie und Methodologie
 Bereich Kognitive Neurowissenschaften
 Missionsstr. 60/62
 CH-4055 Basel
 e-mail: ik.penner@unibas.ch