

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.B. Ringelstein-

Implizites Lernen und sekundärer Spracherwerb:

Modulation durch Ginkgo biloba

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Gösta Strohmayer

aus Borken (NRW)

2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Hr. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Hr. Prof. Dr. Stefan Knecht

2. Berichterstatter: Hr. PD Dr. Christian Dobel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
-Direktor: Hr. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.B. Ringelstein -
Referent: Hr. Prof. Dr. Stefan Knecht
Koreferent: Hr. PD Dr. Christian Dobel

ZUSAMMENFASSUNG

Strohmayer, Gösta

„Implizites Lernen und sekundärer Spracherwerb: Modulation durch Ginkgo biloba“

Sprache erfordert hochkomplexe Lern- und Gedächtnisleistungen des menschlichen Gehirns. Jedoch erleiden jährlich bis zu 74.000 Menschen in Deutschland durch einen Schlaganfall Einschränkungen in ihrer Sprachkompetenz. Die Förderung des Wiedererwerbs von Sprache durch pharmakologische Unterstützung ist daher Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen.

Bei gesunden Menschen wird zusätzlich versucht, die vorhandene Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns, zum Beispiel beim Spracherwerb, zu verbessern.

Pflanzenextrakte auf Basis von Ginkgo biloba sind weit verbreitet und werden zur Gedächtnisförderung eingenommen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Ziel dieser Untersuchung war es, den gedächtnisfördernden Effekt eines Ginkgo biloba Extraktes auf den sekundären Spracherwerb in einer Placebo kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit 98 gesunden Probanden zu überprüfen.

Die Probanden im Alter zwischen 18 und 45 Jahren haben über einen Zeitraum von 26 +/- 3 Tagen entweder täglich 240mg EGb 761 oder ein Placebo eingenommen. An den letzten fünf Tagen der Einnahme erlernten die Probanden das Vokabular einer Kunstsprache.

Der Vergleich von Placebogruppe und Verumgruppe zeigte hinsichtlich der Lernleistung bei dieser Aufgabe keine signifikanten Unterschiede. Ein Einfluss von Moderatorvariablen konnte nicht festgestellt werden.

Der Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 hat in dieser Studie keine Steigerung der Lernleistung bei sekundärem Spracherwerb bewirkt.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2014

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Implizites Lernen und sekundärer Spracherwerb: Modulation durch Ginkgo biloba“

In der/Im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Universitätsklinikum Münster,
Klinik und Poliklinik für Neurologie

Unter der Anleitung von:

Herrn Prof. Dr. Stefan Knecht

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in – oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Rhede,
Ort, Datum

Gösta Strohmayer
Name: (in Druckbuchstaben)

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	- 3 -
Eidesstattliche Erklärung	- 4 -
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	- 5 -
Verzeichnis der Abbildungen	- 8 -
Verzeichnis der Tabellen	- 11 -
Verzeichnis der Abkürzungen	- 12 -
1. Einleitung und Studienrationale	- 14 -
2. Grundlagen	- 15 -
2.1 Gedächtnis – funktionell und anatomisch	- 15 -
2.1.1 Sensorisches-, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis	- 15 -
2.1.2 Explizites und implizites Gedächtnis	- 17 -
2.1.3 Gedächtnis – neuroanatomische Korrelate	- 19 -
2.2 Cerebrale Plastizität und Langzeitpotenzierung	- 20 -
2.2.1 Cerebrale und synaptische Plastizität	- 20 -
2.2.2 Langzeitpotenzierung und -depression	- 21 -
2.3 Das Dopaminerge System	- 24 -
2.3.1 Dopaminrezeptoren und Netzwerke dopaminerger Neurone	- 24 -
2.3.2 Dopamin und Langzeitpotenzierung	- 26 -
2.3.3 Ausblick: Neuroenhancement	- 29 -
2.4 Mechanismen und Relevanz des Spracherwerbs	- 31 -
2.4.1 Theoretische Grundlagen des Spracherwerbs	- 31 -
2.4.2 Sekundärer Spracherwerb und klinische Relevanz nach einem Schlaganfall	- 32 -
2.4.3 Wernicko – Modell für impliziten Spracherwerb	- 34 -
2.5 Ginkgo biloba	- 36 -
2.5.1 Biologie und Geschichte	- 36 -
2.5.2 Inhaltsstoffe und Verarbeitung zu Phytotherapeutika	- 39 -
2.5.3 Therapeutischer Einsatz und Studienlage	- 42 -

2.5.4 Molekulare Wirkmechanismen und Interaktion mit Dopamin.....	- 44 -
3. Methodik	- 46 -
3.1 Formale Kriterien	- 46 -
3.1.1 Studiendesign und Genehmigung.....	- 46 -
3.1.2 Probanden und Einschluss in die Studie.....	- 46 -
3.1.3 Studienmedikation.....	- 48 -
3.2 Durchführung.....	- 49 -
3.2.1 Medikationsphase.....	- 49 -
3.2.2 Lernphase	- 49 -
3.3 Auswertung.....	- 52 -
3.3.1 Datenerfassung	- 52 -
3.3.2 Statistische Analyse.....	- 53 -
4. Ergebnisse	- 55 -
4.1 Probandenkollektiv Randomisierung	- 55 -
4.1.1 Biologische Kriterien	- 55 -
4.1.2 Neuropsychologische Kriterien.....	- 56 -
4.1.3 Persönlichkeitsmerkmale	- 57 -
4.2 Unspezifische Aktivierung	- 58 -
4.3 Lernleistung im Wernicko-Lernparadigma	- 64 -
5. Diskussion.....	- 70 -
5.1 Diskussion der Methoden	- 70 -
5.1.1 Diskussion des Studiendesigns.....	- 70 -
5.1.2 Diskussion des Probandenkollektivs	- 70 -
5.1.3 Diskussion der Operationalisierung	- 72 -
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	- 74 -
5.2.1 Diskussion der Randomisierung.....	- 74 -
5.2.2 Diskussion der unspezifischen Aktivierung	- 75 -
5.2.3 Diskussion der Lernleistung.....	- 76 -
6. Ausblick	- 81 -
6.1 Klinische Relevanz der Studie	- 81 -
6.2 Forschungsausblick	- 83 -
7. Zusammenfassung	- 85 -

8. Literaturverzeichnis	- 86 -
9. Lebenslauf	- 122 -
10. Danksagung.....	- 123 -
11. Anhang.....	I
11.1 Einschlusskriterien	I
11.2 Probandeninformation	VI
11.3 Einwilligungserklärung	X

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite	
Abbildung 1:	16	Gedächtnissysteme des Menschen. Modifiziert nach Pape 2009.
Abbildung 2:	18	Gedächtnissysteme des Menschen. Modifiziert nach Pape 2009
Abbildung 3:	23	Einflussfaktoren auf die LTP-Bildung. Aus: Xia et Storm 2005
Abbildung 4:	25	Projektionen dopaminerger Neurone. Modifiziert nach Crocker 1994
Abbildung 5:	27	Interaktion von Dopamin mit der LTP-Bildung. Aus: Jay 2003
Abbildung 6:	33	Leitlinien zur Aphasitherapie nach Schlaganfall. Modifiziert nach Diener et al. 2008
Abbildung 7:	34	Grundlage des Wernicko-Lernparadigmas. Aus: Breitenstein et Knecht 2003
Abbildung 8:	35	Stimuluspräsentation und Zeitschema des Wernicko-Lernparadigmas. Aus: Knecht et al. 2004
Abbildung 9:	35	Trainingsschema für das Wernicko-Lernparadigma. Aus: Knecht et al. 2004
Abbildung 10:	37	Systematik der Ginkgo Klassifikation. Modifiziert nach Singh et al. 2008, Schütt et al. 2008
Abbildung 11:	38	Blätter und Samen von weiblicher Ginkgo biloba Pflanze. Aus: Nakanishi 2005

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite	
Abbildung 12:	40	Bilobalidlidgerüst. Aus: Rangel-Ordóñez 2008
Abbildung 13:	40	Ginkgolidgerüst. Aus: Rangel-Ordóñez 2008
Abbildung 14:	40	Flavonglykosidgerüst. Aus: Rangel-Ordóñez 2008
Abbildung 15:	58	Mittelwerte der Reaktionszeiten nach akustischem Stimulus. Durchführung vor den Lernaufgaben an Tag 1-5
Abbildung 16:	59	Mittelwerte der Herzfrequenz vor der Lernaufgabe an den Tagen 1-5
Abbildung 17:	60	Mittelwerte des systolischen Blutdrucks vor der Lernaufgabe an den Tagen 1-5
Abbildung 18:	61	Mittelwerte PANAS – positive Affekte an den Tag 1-5 vor Durchführung von Wernicko
Abbildung 19:	62	Mittelwerte PANAS – negative Affekte an den Tag 1-5 vor Durchführung von Wernicko
Abbildung 20:	63	Mittelwerte PANAS – positive Affekte an den Tag 1-5 nach Durchführung von Wernicko
Abbildung 21:	64	Mittelwerte PANAS – negative Affekte an den Tag 1-5 nach Durchführung von Wernicko
Abbildung 22:	65	Lernleistung im Wernicko Lernparadigma Tag 1-5
Abbildung 23:	66	Lernleistung bei der Transferaufgabe des Wernicko Lernparadigma Tag 5, Wochen- und Monatstermin

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite	
Abbildung 24:	67	Reaktionszeiten im Wernicko Lernparadigma Tag 1-5
Abbildung 25:	68	Reaktionszeiten bei der Transferaufgabe des Wernicko Lernparadigma Tag 5, Wochen- und Monatstermin

Verzeichnis der Tabellen

Seite	
Tabelle 1: 29/30	Neuroenhancement: Ausgewählte Substanzen & Wirkmechanismen. Modifiziert nach Franke et Lieb 2010
Tabelle 2: 47/48	Sub-Tests der neuropsychologischen Testbatterie der Einschlussuntersuchung
Tabelle 3: 55/56	Gruppenunterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe anhand von biologischen Markern. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ergebnisse
Tabelle 4: 56/57	Gruppenunterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe anhand von neuropsychologischen Testleistungen. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ergebnisse neuropsychologischer Testung
Tabelle 5: 57	Gruppenunterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe anhand von Persönlichkeitsmerkmalen. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ergebnisse neuropsychologischer Testung
Tabelle 6: 69	Korrelation des Lernergebnisses im Wernicko Lernparadigma mit anderen Faktoren. 2-seitige, Bonferroni-korrigierte Korrelationsanalyse nach Pearson

Verzeichnis der Abkürzungen

ANOVA	Analysis of Variance
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck-Depressionsinventar
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMI	Bodymass Index
CaMKII	Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinases II
CaM	Calmodulin
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CREB	cAMP-Responsive-Element-Binding-Protein
DARPP-32	Dopamine and cAMP-Regulated Phosphoprotein, molecular weight 32 kD
DIMDI	Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptische Potential
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GAP-43	Growth Associated Protein 43
GDNF	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
GEM-Studie	Ginkgo Evaluation on Memory- Studie
G-Proteine	Guanidinnukleotid-bindende Proteine
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
IGF 2	Insulin-like Growth Factor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LTP	Long Term Potentiation = Langzeitpotenzierung
LTD	Long Term Depression = Langzeitdepression
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Verzeichnis der Abkürzungen

NEO-FFI	Neo -Fünf-Faktoren Inventar
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PFC	Präfrontaler Cortex
PKA	Proteinkinase A
PLC	Phospholipase C
PSD	Post Schlaganfall Depression
PP-1	Proteinphosphatase 1
RCFT	Rey Complex Figure Test and Recognition Trial
ROS	Reaktive Sauerstoffverbindung
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SNPc	Substantia Nigra Pars compacta
SSS-V	Sensation Seeking Skala-Form V
STAI	State- Trait Angstinventar
THC	Tetrahydrocannabinol
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VTA	Ventralen Tegmentale Area
WMS-R	Wechsler Memory Scale - Revised
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung und Studienrationale

Ständige Lern- und Gedächtnisleistungen sind ein wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche Anpassung an alltägliche oder neue Umweltbedingungen.

Sprache ist eine hochkomplexe kognitive Leistung, die direkt auf die Lern- und Gedächtnisleistung des Gehirns angewiesen ist und erst durch das Zusammenspiel unterschiedlicher Hirnareale ermöglicht wird. Der Verlust der Sprachkompetenz, z.B. durch einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall stellt einen bedeutenden Einschnitt für den betroffenen Menschen dar. Daher ist die Förderung des Wiedererwerbs von Sprache auch durch pharmakologische Unterstützung Ziel wissenschaftlicher Untersuchungen (Flöel et Cohen 2010, Pulvermüller et Berthier 2008).

Neben der Rehabilitation verlorener Fähigkeiten werden Möglichkeiten gesucht, die natürliche Leistungsfähigkeit des Gehirns zu erweitern oder zu unterstützen (Husain et Mehta 2011, Lanni et al. 2008). Hierfür ist der Begriff des Neuroenhancing geprägt worden.

Der Neurotransmitter Dopamin spielt eine zentrale Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen (Jay 2003 et Kandel 2001). Ein positiver Effekt auf die Lernleistung, insbesondere für den sekundären Spracherwerb beim Menschen, konnte durch gesteigerte Dopaminspiegel nachgewiesen werden (Knecht et al. 2004, Seniów et al. 2009).

Pflanzenextrakte auf Basis von Ginkgo biloba sind weit verbreitet und werden zur Gedächtnisförderung eingenommen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass Extrakte aus Ginkgo biloba die intracerebralen Dopaminspiegel erhöhen (Yoshitake et al. 2010) und die Konzentration der Dopaminrezeptoren steigern (Su et al. 2009).

Ziel der Untersuchung war es, den gedächtnisfördernden Effekt eines Ginkgo biloba Extraktes in einer Placebo kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit 98 gesunden Probanden zu überprüfen. Als primäres Outcome wurde der Lernerfolg beim sekundären Spracherwerb eines Kunstvokabulars („Wernicko“-Lernparadigma) definiert.

2. Grundlagen

2.1 Gedächtnis – funktionell und anatomisch

Unverzichtbare Voraussetzung für Lernvorgänge ist die cerebrale Plastizität, d.h., die Fähigkeit des Gehirns neue Verknüpfungen zwischen den Neuronen herzustellen, bzw. bestehende Verbindungen zu festigen und auszubauen (Bailey et al. 2000). Erst durch diesen Prozess, der auf Mikroebene durch molekulare Veränderungen innerhalb von Nervenzellen abläuft, sind Gedächtnisleistungen möglich.

2.1.1 Sensorisches-, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis

Funktionell erfolgt die Einteilung des menschlichen Gedächtnisses nach der Dauer der Speicherung und nach der Art der gespeicherten Information. Über die Dauer der Speicherung werden das Ultrakurzzeit-, oder auch sensorisches Gedächtnis, das Kurzzeit- und das Langzeitgedächtnis unterschieden. Das sensorische Gedächtnis ist in der Lage, abhängig von der Anzahl der präsentierten Objekte, kurzfristig große Informationsmengen über mehrere hundert Millisekunden zu speichern und Teile davon in das Kurzzeitgedächtnis zu überführen (Pape 2009).

Das Kurzzeitgedächtnis, auch als Arbeitsgedächtnis bezeichnet, kann nach Miller bis zu 7+2 Informationseinheiten für eine Dauer von wenigen Sekunden bis zu mehreren Minuten speichern (Miller 1956). Neuere Daten lassen jedoch eher auf eine Speichergröße von 4-5 Informationseinheiten schließen (Alvarez et al. 2004). Die gespeicherten Inhalte können zum Initiieren von Handlungen, zum längerfristigen Abspeichern oder für Denk- und Entscheidungsprozesse weiterverwendend werden (Baddeley et Hitch 1974, Baddeley 2003).

Das Langzeitgedächtnis stellt die letzte und dauerhafte Stufe des Gedächtnissystems dar. Informationen des Langzeitgedächtnisses können etliche Jahrzehnte, bzw. ein

2. Grundlagen

Leben lang bestehen bleiben. Die Kapazität dieses Speichersystems ist sehr groß, in Einzelfällen sind bei Inselbegabten, so genannten Savants, extreme Gedächtnisleitungen, z.B. das detaillierte Erinnern an jeden einzelnen Tag ab einem bestimmten Datum, beschrieben (Treffert 2009). Diese außergewöhnliche Gedächtnisleistung bietet einen Ausblick auf das vorhandene, bei Gesunden normalerweise jedoch nicht abrufbare, Potential des menschlichen Gehirns.

In Abbildung 1 sind die geschilderten Gedächtnisabschnitte zusammengefasst.

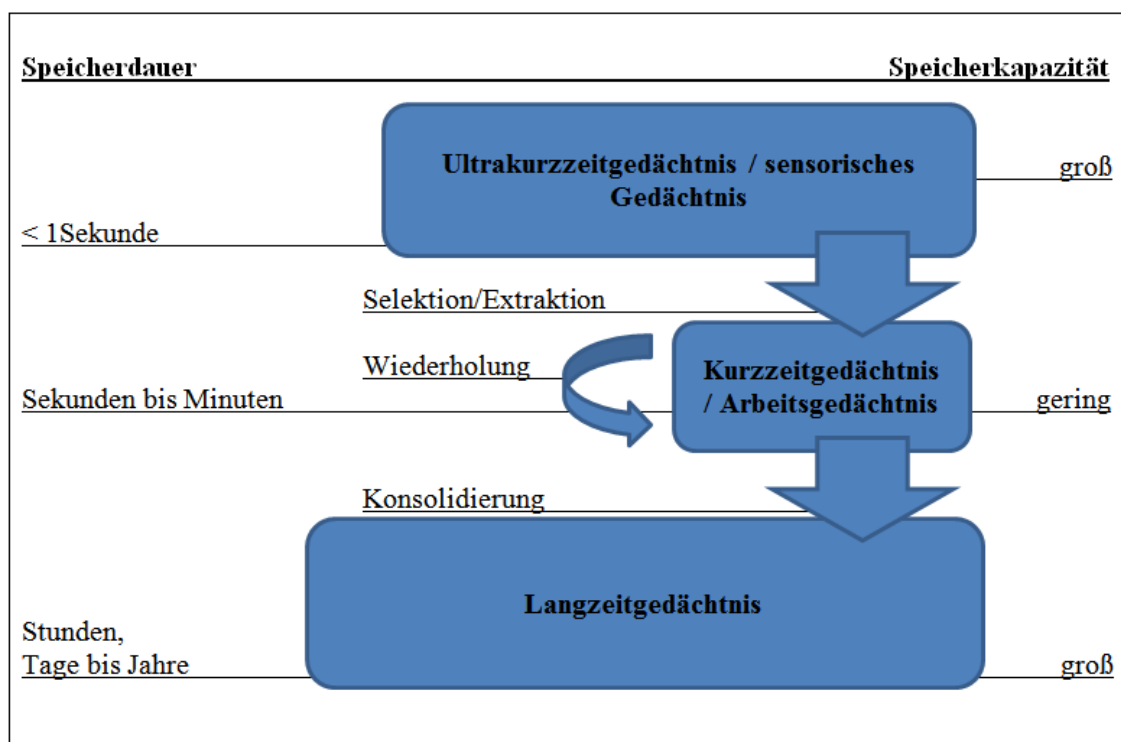


Abbildung 1: Gedächtnissysteme des Menschen. Modifiziert nach Pape 2009

2. Grundlagen

2.1.2 Explizites und implizites Gedächtnis

Inhaltlich erfolgt die Einteilung des Gedächtnissystems für das Langzeitgedächtnis nach Squire in einen deklarativen, bzw. expliziten und einen nicht-deklarativen, bzw. impliziten Teil (Squire 2004).

Dem expliziten Anteil werden Erinnerungen zugeordnet, die einem bewussten, willkürlichen Zugriff offen stehen. Dieses explizite Wissen ermöglicht es, Sachverhalte miteinander zu vergleichen und logische Schlussfolgerungen zu treffen. Es dient der Festlegung, ob ein Sachverhalt wahr oder falsch ist.

Der explizite Gedächtnisanteil wird nochmals aufgeteilt in semantisches und episodisches Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis speichert Regelwissen und lexikalisches Wissen, das episodische Gedächtnis bibliographische Informationen (Tulving 1983).

Demzufolge sind Grammatik und Vokabular einer gelernten Sprache unter anderem Teil des semantischen Gedächtnisses. Auf sie kann willkürlich zurückgegriffen werden und sie entsprechen lexikalischem Wissen.

Unter dem Oberbegriff des impliziten Gedächtnisses werden nach Squire verschiedene Gedächtnisanteile summiert, nämlich prozedurales Gedächtnis und Bahnung, sowie assoziatives- und nicht assoziatives Gedächtnis (Squire 2004). Im Gegensatz zum expliziten Gedächtnis werden Leistungen des impliziten Gedächtnisses nicht bewusst abgerufen. Sie sind gekennzeichnet von verkürzten Reaktionszeiten oder verbesserter Aufgabenbewältigung (Poldrack et Gabrieli 1997). Das prozedurale Gedächtnis ist für die Speicherung von Abläufen und Handlungen von Bedeutung (Cohen et al. 1980). Praktische Anwendung finden Funktionen des prozeduralen Gedächtnisses regelmäßig im sportlichen Bereich, wenn Bewegungsabläufe einstudiert und trainiert werden. Hier zeigen sich in Folge von unbewussten Lernprozessen verbesserte Bewegungsabläufe oder kürzere Reaktionszeiten.

Von Bahnung spricht man, wenn auf unbekannte Informationen vorher bekanntes Wissen unbewusst angewandt werden kann. Probanden vervollständigen angefangene

2. Grundlagen

Wortstämme unbewusst besser, wenn sie zuvor Wortlisten gelesen haben, in denen die später abgefragten Worte enthalten sind (Graf et al. 1984, Schacter et al. 2007).

Der Begriff des assoziativen Gedächtnissystems beschreibt die Verknüpfung von unterschiedlichen Reizen miteinander. Diese Vorgänge kommen unter anderem bei der klassischen Konditionierung vor. Hierbei sind emotionale (z. B. Furcht) wie auch motorische (z. B. Bewegungsabläufe) Gedächtniskomponenten enthalten. Als klassisches Beispiel ist die Verknüpfung einer als unangenehm empfundenen Berührung der Cornea des Auges mit einem gleichzeitig präsentierten Tonsignal zu nennen. Hierbei reicht nach kurzem Lernen alleine das Tonsignal aus, um den Lidschlussreflex auszulösen, da im Gedächtnis beide Reize miteinander assoziiert wurden (Bracha et al. 2009).

Nicht-assoziatives Lernen umfasst den Bereich der Habituation und der Sensibilisierung und ist für Gewöhnung an unbedeutende Reize, bzw. für die Sensibilisierung bei relevanten Reizen entscheidend (Pape 2009).

Abbildung 2 veranschaulicht die beschriebenen Gedächtnissysteme.

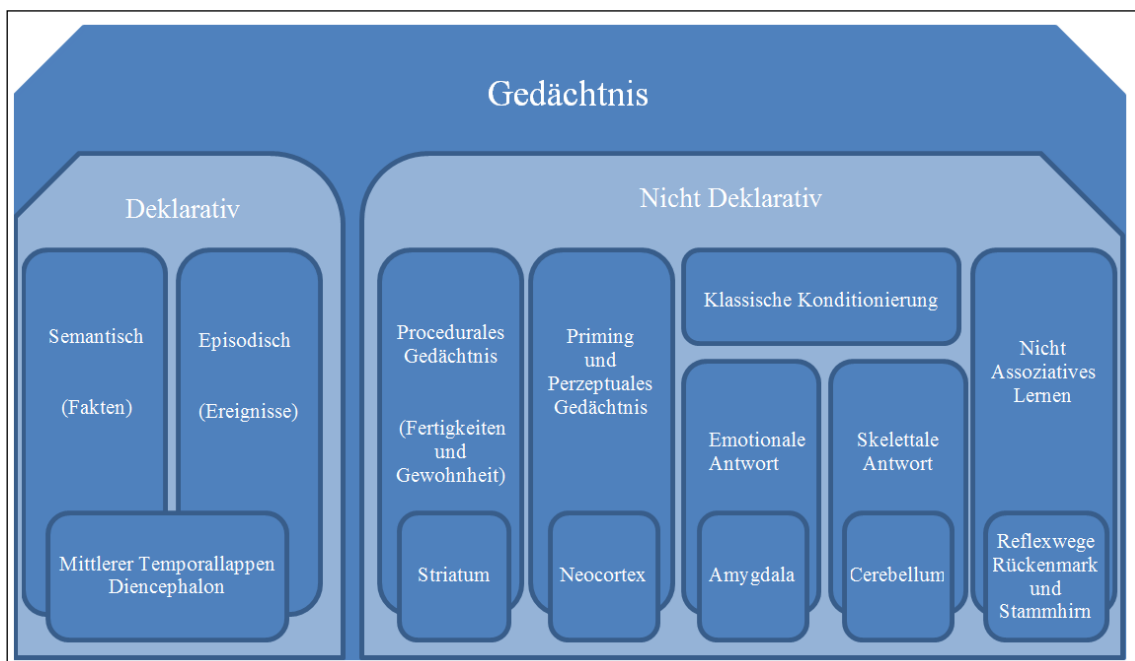


Abbildung 2: Gedächtnissysteme des Menschen. Modifiziert nach Pape 2009

2. Grundlagen

2.1.3 Gedächtnis – neuroanatomische Korrelate

Die Zuordnung der einzelnen Gedächtnissysteme zu spezifischen Hirnregionen ist im Laufe der Zeit durch immer feinere Untersuchungsmethoden möglich geworden (Berns et al. 1997). Entscheidenden Anteil an dieser Entwicklung hatten, neben Erkenntnissen durch Tierversuche (Mishkin 1982, Suzuki et al. 1994), die Erforschung der Defizite einzelner Menschen mit umschriebenen Hirnschädigungen durch Verletzungen oder operative Eingriffe (Scoville et Milner 1957, Squire 2009a, Squire 2009b).

Nachfolgend werden wichtige, für das Lernen relevante Hirnareale kurz vorgestellt.

a) Hippocampusformation

In den dorsomedialen Anteilen der Temporallappen gelegen, werden der paarig angelegten Hippocampusformation der eigentliche Hippocampus, das Cornu ammonis, der Gyrus dentatus, der entorhinalen Cortex und das Subiculum zugeordnet (Poldrack et al. 1997).

Die Hippocampusformation ist essentiell für das langfristige Abspeichern neuer Erinnerungen. Schädigungen können zu dauerhafter anterograder Amnesie führen, gleichwohl kann der Zugriff auf bereits abgespeicherte Inhalte ungestört erfolgen (Squire 2009b).

b) Präfrontaler Cortex

Als Anteil des Frontallappen des Großhirns liegt der präfrontale Cortex (PFC) rostral des motorischen Cortex, oberflächlich und direkt unter der Schädelkalotte. Eine weitere Einteilung in einen orbitofrontalen, sowie in mediale und laterale Bereiche ist möglich.

Ausgeprägte Faserverbindungen bestehen zu Bereichen des sensorischen Cortex, zu Amygdala, Thalamus und Hippocampus sowie zu vielen weiteren Hirnregionen (Miller et Cohen 2001).

2. Grundlagen

Dem präfrontalen Cortex wird eine wichtige Rolle für das episodische Gedächtnis zugesprochen (Brand et Markowitsch 2008). Generell hat diese Hirnregion für höhere kognitive Prozesse eine große Bedeutung, so etwa für zielgerichtetes oder regelbasiertes Verhalten. Sie ist vielfältig mit unterschiedlichen Lernvorgängen verknüpft (Miller et Cohen 2001, Saur et al. 2010).

c) Nucleus accumbens

Der Nucleus accumbens liegt im ventrorostralen Bereich des Striatums. Er ist rundlich geformt und dorsal leicht abgeflacht, angrenzend befinden sich Nucleus caudatus und Putamen (Mavridis et al. 2011).

Faserprojektionen hin zum Nucleus accumbens kommen von Amygdala, Hippocampus, Thalamus, präfrontalem Cortex und der ventralen tegmentalen Area. Fasern des Nucleus accumbens erreichen das Mesencephalon, Hypothalamus, Amygdala und Anteile des Pallidum (Mavridis et al. 2011, Basar et al. 2010).

Der Nucleus accumbens spielt eine wichtige Rolle für das endogene Belohnungssystem und das Erlernen von Suchtverhalten (Lüscher et Malenka 2011). Den bedeutendsten Neurotransmitter des Nucleus accumbens stellt Dopamin dar (Sturm et al. 2003).

2.2 Cerebrale Plastizität und Langzeitpotenzierung

2.2.1 Cerebrale und synaptische Plastizität

Das Korrelat von Lernen und Gedächtnis sind auf neurophysiologischer Ebene die cerebrale und die synaptische Plastizität. Der Begriff der cerebralen Plastizität beschreibt auf globaler Ebene die Fähigkeit des Gehirns, neue Verknüpfungen zwischen unterschiedlichen Hirnarealen zu bilden oder bestehende auszubauen. Dies ist sowohl

2. Grundlagen

für Lern- und Gedächtnisprozesse entscheidend, wie auch für Kompensation von Hirnschädigungen (Bailey et al. 2000, Kleim et Jones 2008). Der Begriff der synaptischen Plastizität bezieht sich auf die zelluläre Ebene und beschreibt die Flexibilität von Verbindungen zwischen einzelnen Neuronen in Abhängigkeit von deren Aktivität.

Schon 1894 postulierte Ramón y Cajal, dass das Abspeichern von Gedächtnisinhalten über die Modulierung von neuronalen Verbindungen erfolgt (Ramón y Cajal 1894). 1949 stellte Hebb die These auf, dass bei gleichzeitiger, wiederholter prä- und postsynaptischer Exzitation von Neuronen, der so genannten assoziativen Exzitation, eine langfristig erleichterte Erregbarkeit dieser Neurone entsteht (Hebb 1949, Craig et al. 2000). Synchron erregte Synapsen werden als Hebb'sche Synapsen bezeichnet (Craig et al. 2000).

Durch diese besondere Art der Verknüpfung von Neuronen ist eine einfache Form von Algorithmus für Lernprozesse in einem Neuronenverbund gegeben, da die Relevanz synaptischer Verbindungen entsprechend ihrer Aktivität gewichtet werden kann (Trappenberg 2002). Die erleichterte Erregbarkeit eines Neurons durch repetitive Erregung gelingt nur aufgrund der kurzfristigen Speicherung von vorherigen Reizen. Es liegt ein Gedächtnissystem mit kurzzeitiger Speicherdauer vor (Hebb 1949, Cooper 2005).

2.2.2 Langzeitpotenzierung und -depression

Im Tierversuche an *Aplysia californica*, dem Kalifornischen Seehasen, zeigten Kandel et al., dass bei wiederholter synaptischer Aktivität nicht nur kurzfristige Lernprozesse, wie schon durch Hebb beschrieben, vermittelt werden, sondern auch die Ausbildung von langfristigem Gedächtnis (Kandel 2001). Nach einmaligem Schmerzreiz folgt bei *Aplysia* eine nur Minuten dauernde Sensibilisierung der betroffenen Neurone. Nach fünfmaliger Reizung hält die Sensibilisierung mehrere Tage an (Kupfermann et al. 1970, Kandel 2001). Dies entspricht der Sensibilisierung bei nicht-assoziativem Lernen. Auf zellulärer Ebene sind diese Lernprozesse nicht mehr allein durch einfachen

2. Grundlagen

Ioneneinstrom und kurzfristige Proteinmodifikation, sondern nur durch zusätzliche Änderungen in Transkription und Translation mit nachfolgender Proteinbiosynthese zu erklären (Kandel 2001).

Lømo und Bliss haben diese neuronalen Aktivitätsmuster 1972 auch in Synapsen des Hippocampus nachgewiesen und dafür den Terminus der Langzeitpotenzierung (LTP) eingeführt (Lømo 2003, Bliss et Lømo 1973). Ein identischer Effekt existiert auch für die Inhibition von Neuronen und wird synonym als Langzeitdepression (LTD) bezeichnet. Langzeitdepression, etwa bei der Habituation, erfolgt durch verminderte Proteinbiosynthese. Bestehende Synapsen werden dabei nicht abgebaut (Jay 2003). LTP und LTD sind auf zellulärer Ebene für die Speicherung von Gedächtnisinhalten verantwortlich. LTP und LTD können durch verschiedene Signalkaskaden hervorgerufen werden (Clarke 2007, Raymond 2007). Im Folgenden wird der Glutamat vermittelte postsynaptische Weg beschrieben.

Glutamat ist der im Gehirn am weitesten verbreitete exzitatorisch wirkende Neurotransmitter (Genoux et Montgomery 2007). Seine Wirkung hängt vom Typ des postsynaptischen Rezeptors ab. Es werden zwei Haupttypen unterschieden. Diese sind ionotrope NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) und AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) Rezeptoren. Überwindet Glutamat durch Diffusion den synaptischen Spalt und bindet an AMPA Rezeptoren, erfolgt durch eine Konformationsänderung des Rezeptors ein Einstrom von Natriumionen nach intrazellulär und eine Depolarisation (Milstein et Nicoll 2008). Überschreitet dieses exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) einen bestimmten Schwellenwert gelangen Calciumionen durch den Rezeptor nach intrazellulär und binden an Calmodulin (Liu et Zhang 2000, Genoux et Montgomery 2007).

Der Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert die Proteinkinase CaMKII, welche durch Phosphorylierung die Öffnungswahrscheinlichkeit von AMPA-Rezeptoren erhöht und für den Einbau zusätzlicher AMPA-Rezeptoren in die synaptische Zellmembran verantwortlich ist (Lisman et al. 2002, Malinow 2003, Derkach et al. 2007). CaMKII aktiviert durch Phosphorylierung auch den für die LTP wichtigen Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-responsive-element-binding-protein) (Xia et Storm 2005). Zusätzlich

2. Grundlagen

wird ATP zu cAMP umgewandelt und führt auch hier über Zwischenschritte, z.B. die Kinase ERK, zur Aktivierung von CREB (Wayman et al. 2008, Kandel 2001, Alberini 2009).

Über cAMP und die Proteinkinase A wird auch mittelbar die Proteinphosphatase 1 (PP-1) gehemmt (Xia et Storm 2005).

Durch PP-1 kann eine Gegenregulierung der CREB- Aktivierung erfolgen. PP-1 dephosphoryliert CREB und inaktiviert es. Zusätzlich werden weitere second-messenger Proteine und auch AMPA- und NMDA-Rezeptoren dephosphoryliert (Greengard 2001).

Grafik 3 bietet einen Überblick der beschriebenen LTP-Kaskade:

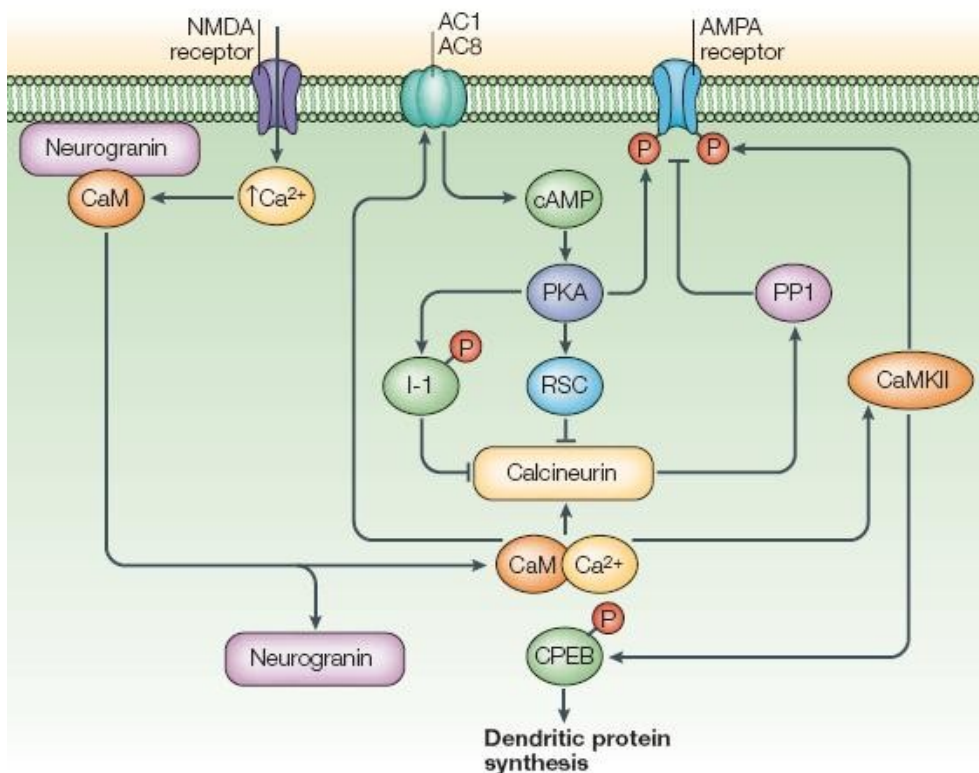


Abbildung 3: Einflussfaktoren auf die LTP-Bildung. Aus: Xia et Storm 2005

2. Grundlagen

Aktiviertes, also phosphoryliertes, CREB bindet an nukleäre DNA und initiiert Transkription und Translation verschiedener neuronaler Proteine und Wachstumsfaktoren, die die synaptische Plastizität und die Langzeitpotenzierung modulieren (Barco et al. 2002). Beispielhaft kann hier BDNF (brain-derived neurotrophic factor) mit besonderer Bedeutung für die LTP genannt werden (Barco et al. 2005, Barco et al. 2008, Lu et al. 2008). Aktives BDNF fördert die synaptische und strukturelle Plastizität von Neuronen im juvenilen und im adulten Hippocampus, reguliert spezifische Genexpression und aktiviert mit dem Lernen assoziierte Signalwege (Cowansage et al. 2010). Nach medikamentöser Blockade der zellulären Proteinsynthese und damit Verhinderung der LTP ermöglicht exogen zugeführtes BDNF im Tierversuch noch die LTP-Bildung (Pang et al. 2004, Lu et al. 2008).

2.3 Das Dopaminerge System

2.3.1 Dopaminrezeptoren und Netzwerke dopaminergener Neurone

Es gibt fünf bekannte Dopaminrezeptortypen, von denen die Typen D1 und D5 funktionell zur D1 Klasse und die Typen D2-D4 zur D2 Klasse zusammengefasst werden (Iversen et Iversen 2007). Die Wirkung der Dopaminrezeptoren wird über Guanidinnukleotid-bindende Proteine (G-Proteine) vermittelt. Dopaminrezeptoren sind im Hippocampus und im präfrontalen Cortex in großer Zahl nachgewiesen worden. Die höchste Konzentration an Dopaminrezeptoren liegt im Striatum (Sarantis et al. 2009).

Nach dem Faserverlauf oder der Projektion werden drei große dopaminerge Netzwerke unterschieden:

1. Mesostriatal
2. Mesocortikal
3. Mesolimbisch

2. Grundlagen

Der Großteil der mesostriatalen dopaminergen Neurone entstammt der Substantia nigra pars compacta (SNPc). Kleinere Anteile kommen aus ventrolateralen Anteilen der ventralen tegmental Area (VTA) hinzu. Die Axone projizieren mehrheitlich zum Putamen, teils auch in die Amygdala und den präfrontalen Cortex.

Neurone des mesocortikalen Systems liegen hauptsächlich in der VTA. Ihre Axone ziehen zum präfrontalen Cortex, zum anterioren Cingulum und zum suprarhinalen Cortex.

Mesolimbische Verbindungen entstammen in der Mehrzahl der VTA und ziehen in Kerngebiete des limbischen Systems, nämlich Nucleus accumbens und Amygdala, sowie zum Hippocampus (Gardner et al. 2000).

Die Grafik 4 zeigt einen Überblick der Faserverbindungen.

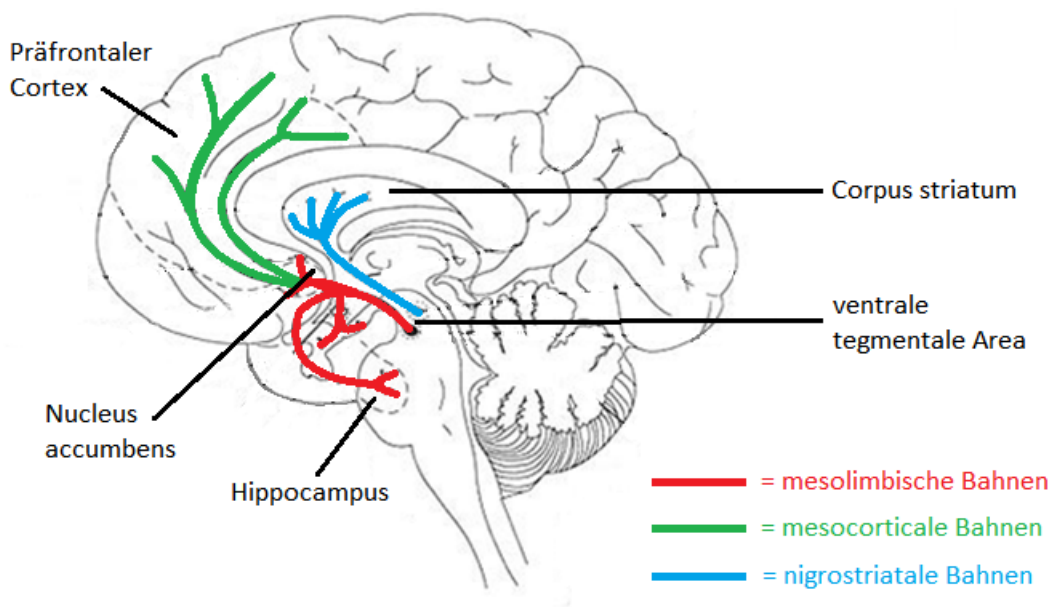


Abbildung 4: Projektionen dopaminergener Neurone. Modifiziert nach Crocker 1994

Die mesostriatalen Komponenten spielen bei der Bewegungsinitiierung und -durchführung eine entscheidende Rolle.

Die aus der VTA entstammenden Neuronen modulieren assoziative Gedächtnisinhalte (Hefco et al. 2003). Phasische Dopaminausschüttung erfolgt bei neuen, unbekanntem Reizen und bei möglicher Belohnung (Schultz 2007).

2. Grundlagen

2.3.2 Dopamin und Langzeitpotenzierung

Neurotransmitter wie Dopamin haben über die Faszilitation oder über die Inhibition von LTP modulierende Einflüsse auf die Gedächtnisbildung (Jay 2003, Wise 2004, Rossato et al. 2009, Centonze et al. 2001).

Dopaminrezeptoren der D1 Klasse vermitteln intrazellulär über exzitatorische G-Proteine die Aktivierung der Adenylatcyclase und sind, im Gegensatz zu Rezeptoren der D2 Klasse, für die LTP von großer Bedeutung (Gurden et al. 2000). Die Adenylatcyclase wandelt ATP in cAMP um und über Proteinkinase A wird die unter Abschnitt 2.2.2 geschilderte Phosphorylierungskaskade gestartet (Rosatto et al. 2009). Zusätzlich wird DARPP-32 aktiviert (dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein, molecular weight 32 kD). Aktiviertes DARPP-32 ist ein hochpotenter Inhibitor der PP-1 und kann die geschilderten LTP hemmenden Effekte der PP-1 aufheben (Greengard 2001).

Über die Signalkaskade von ERK wird ebenfalls durch Dopaminrezeptoren vermittelt in die LTP eingegriffen. Die DARPP-32 vermittelten Effekte lassen sich im Striatum nachweisen, im Hippocampus und PFC erfolgt die Dopaminwirkung hauptsächlich über ERK-Signalwege und nicht über DARPP-32 (Sarantis et al. 2009). Folge ist eine erhöhte Calciumionenleitfähigkeit von NMDA und AMPA Rezeptoren.

Zusätzlich wird die Phospholipase C über Dopaminrezeptor-gesteuerte G-Proteine moduliert. Phospholipase C kann über Ionenkanäle einen Calciumeinstrom ins Cytosol mit nachfolgender Calmodulinaktivierung vermitteln (Jay 2003).

2. Grundlagen

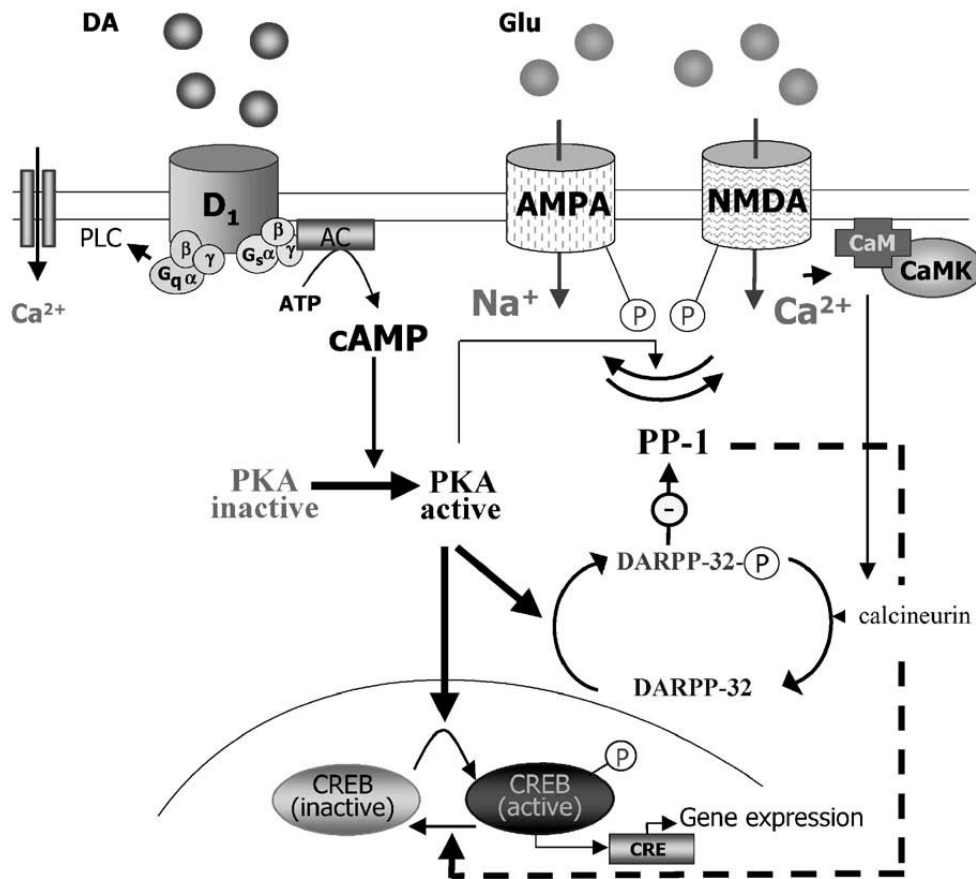


Abbildung 5: Interaktion von Dopamin mit der LTP-Bildung. Aus: Jay 2003

Zurzeit sind für aktive dopaminerge Neurone zwei bestimmende Aktionsmuster bekannt. Eine phasische Form mit salvenartiger Aktivität und eine tonische mit langsamer Aktivität (Goto et Grace 2005). Bei phasischer Aktivität werden im Tierversuch extrazelluläre Dopaminkonzentrationen von 4000 nMol im synaptischen Spalt gemessen. Für die tonische Grundaktivität werden Dopaminkonzentrationen von 5-10 nMol gemessen (Schultz 2007).

Die phasische Ausschüttung von endogenem Dopamin fördert die Ausbildung der LTP (Rosatto et al. 2009, Sheynikhovich et al. 2011). Eine niedrige Erhöhung cerebraler Dopaminspiegel kann die phasische Aktivität dopaminerge Neurone über eine Aktivierung von Autorezeptoren beeinträchtigen (Santesso et al 2009).

Die tonische Aktivität dopaminerge Neurone hat einen modulierenden Effekt auf Gedächtnisprozesse. Die Dopaminkonzentrationen von 5-10 nMol aktivieren inhibitorische Dopamin D2-Rezeptoren (Schultz 2007). Gesteigerte D2-Rezeptoren

2. Grundlagen

Aktivität im Nucleus Accumbens führt zu abgeschwächter Reizantwort auf Reize aus dem präfrontalen Cortex (Goto et al. 2007).

Eine erhöhte Aktivität tonisch dopaminerger Neurone übt einen negativen Effekt auf die Lernleistung aus (Breitenstein et al. 2006b, Murphy et al. 1996).

Netzwerke dopaminerger Neurone sind auch Grundlage des körpereigenen Belohnungssystems (Wise et Rompre 1989, Di Chiara et Bassareo 2007, Phillips et al. 2008). Dopaminerge Neurone signalisieren die Bedeutung eines Reizes und zeigen eine erhöhte Aktivität bei unerwartetem Erfolg oder überraschender Belohnung. Diese Signale werden über eine phasische Dopaminsekretion vermittelt (Schultz 2010, Schultz 2002).

Der cerebrale Dopaminstoffwechsel ist mit Lernvorgängen bei Menschen und Tieren eng verknüpft (Simon et al. 2011, Takahashi et al. 2008, Badgaiyan et al. 2007, Bao et al. 2001). Die Abwesenheit von Dopamin und die Blockade von Dopaminrezeptoren kann die LTP-Bildung im Striatum verhindern (Kerr et Wickens 2001). Verminderte Konzentrationen von striatalen Dopaminrezeptoren wird mit nachlassenden kognitiven Fähigkeiten beim Altern in Verbindung gebracht (Erixon-Lindroth et al. 2005, Mozley et al. 2001). Probanden mit höherer Anzahl an Dopaminrezeptoren zeigen bessere Lernleistung als Probanden mit geringerer Anzahl an Dopaminrezeptoren (Mozley et al. 2001, Erixon-Lindroth et al. 2005).

Für medikamentös erhöhte cerebrale Dopaminspiegel können positive Effekte auf Lern- und Gedächtnisprozesse nachgewiesen werden (Rösser et al. 2008, Reinholz et al. 2009, Ruscher et al. 2012). Auch beim Spracherwerb lassen sich durch medikamentös erhöhte cerebrale Dopaminspiegel positive Effekte auf die Lernleistung nachweisen (Seniów et al. 2009, Breitenstein et al. 2006a, Knecht et al. 2004).

Für die Potenz der Dopaminwirkung bei Lernprozessen kann beispielhaft auch das Entstehen von Suchtverhalten herangezogen werden. Hierbei wird dem Neurotransmitter Dopamin eine entscheidende Rolle zugesprochen (Schultz 2011, Volkow et al. 2002, Berke et Hyman 2000).

2. Grundlagen

2.3.3 Ausblick: Neuroenhancement

Der Begriff des Neuroenhancement definiert den Gebrauch und die Einnahme von Substanzen mit positivem Potential auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit gesunder Menschen (Franke et Lieb 2010). Seit dem neunten Jahrhundert wird auf Kaffee als Genussmittel zurückgegriffen (Wolf et al. 2008). Seit den 1930er Jahren sind Amphetamine als konzentrationssteigernde Substanzen in Gebrauch (Franke et Lieb 2010). Weitere Substanzen sind seitdem hinzugekommen.

Die folgende Tabelle führt exemplarisch Substanzen auf die für Zwecke des Neuroenhancement konsumiert werden. Eine Wirksamkeit ist dabei nicht für alle Stoffe nachgewiesen:

	Substanz	(vermuteter) Wirkmechanismus
verschreibungs- pflichtig	Methylphenidat	Blockade präsynaptische Noradrenalin- und Dopamintransporter
	Memantine	Partialantagonist an glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA) Rezeptoren
	Modafinil	1. präsynaptische Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin 2. Modulation GABA-erger und glutamaterger Neuronensysteme
	Rivastigmin Donepezil	Inhibition der Acetylcholinesterase
	Fluoxetin	Selektive Hemmung der Serotoninwiederaufnahme
nicht verschreibungs- pflichtig	Coffein	1. Inhibition der zyklischen Nukleotidphosphodiesteraseaktivität
	Coffein +Taurin	Dadurch verlängerte Adrenalinwirkung über cAMP

2. Grundlagen

		<ol style="list-style-type: none">2. Blockade von Adenosinrezeptoren vor allem im Striatum3. Mobilisation von intrazellulärem Calcium
	Ginkgo biloba	<ol style="list-style-type: none">1. Neuroprotektion durch anti-apoptotische Eigenschaften2. Inhibition der β-Amyloid-Aggregation3. Veränderung der Genexpression4. Reduktion oxidativen Stresses

Tabelle 1: Neuroenhancement: ausgewählte Substanzen & Wirkmechanismen

Modifiziert nach Franke et Lieb 2010

Aus medizinethischer Sicht wird über verschiedene Aspekte des Neuroenhancement kontrovers diskutiert (Hall et Lucke 2010). Wesentliche Punkte der Diskussion sind dabei die Frage nach der generellen Zulässigkeit und den Grenzen des Einsatzes von Neuroenhancement (Boot et al. 2011).

Unabhängig vom Ausgang der medizinethischen Diskussionen werden verschreibungspflichtige Substanzen bereits alltäglich für Zwecke des Neuroenhancement eingesetzt. Studien von Greely et al. und von Bogle und Smith fanden bei US-amerikanische Studenten Nutzungsraten von bis zu 3% für entsprechende Substanzen (Greely et al. 2008, Bogle et Smith 2009).

In der öffentlichen Wahrnehmung werden Forschungsergebnisse im Bereich des Neuroenhancing jedoch immer wieder mit großem Interesse registriert (Blech 2009).

2.4 Mechanismen und Relevanz des Spracherwerbs

Die Sprache stellt ein grundlegendes Mittel zum Austausch von Gedanken und Informationen dar. Erst durch Sprache, in Wort- oder Schriftform, wird eine effektive Kommunikation zwischen Individuen möglich.

2.4.1 Theoretische Grundlagen des Spracherwerbs

Das primäre Erlernen einer Sprache beruht zu großen Teilen auf den in Abschnitt 2.1.2 geschilderten Mechanismen des impliziten Lernens (Breitenstein et Knecht 2003). Die korrekte und reproduzierbare Zuordnung eines definierten akustischen Reizes zu einem festen visuellen Stimulus gelingt, wenn Kombinationen von Reiz und korrektem Stimulus häufiger präsentiert werden als Kombinationen von akustischem Reiz und falschem Stimulus. Eine bewusste, also explizite, Anstrengung ist für diesen Spracherwerb nicht erforderlich (Breitenstein et Knecht 2003, Conway et Pisoni 2008). Für das Erlernen neuer Worte und die damit verbundene cerebrale Plastizität können schon kurze Trainingseinheiten ausreichen (Shtyrov et al. 2010).

Auf neurozellulärer Ebene wird zum Konsolidieren der Informationen dabei auf die in Abschnitt 2.2.2 beschriebenen Mechanismen der Langzeitpotenzierung zurückgegriffen. Hierbei kommt nach Pulvermüller das durch Hebb beschriebene Prinzip gleichzeitig aktivierter neuronaler Netzwerke zum Einsatz (Pulvermüller 1999, Pulvermüller 2002). Als klassische Sprachzentren des Gehirns gelten die linkshemisphärischen Broca- und Wernicke Areale (Roe et Finger 1996).

Durch Fallschilderungen einzelner Patienten mit Hirnschädigungen und folgender Sprachstörung, jedoch ohne Beteiligung der klassischen Sprachareale, wurde das Verständnis der neuroanatomischen Zuordnung von Sprache weiter vertieft und die Einteilung in Broca- oder Wernicke-Aphasie zugunsten einer Beschreibung der Aphasie (z.B. flüssige oder motorische Aphasie) verlassen (Hickok et Poeppel 2007, Neville et Bavelier 1998).

2. Grundlagen

Pulvermüller postulierte eine zusätzlich heterotope corticale Verteilung von beteiligten neuronalen Netzwerken, entsprechend der Bedeutung einzelner Worte. Ein aktives Wort wie z.B. „rennen“ würde demnach zusätzlich neuronale Netze im Bereich des motorischen Cortex aktivieren, ein eher visuelles wie z.B. „rot“ entsprechend im visuellen Cortex (Pulvermüller 1999, Pulvermüller 2002).

Durch funktionelle Magnetresonanztomographie wurden neuronale Netzwerke zur phonologischen und zur semantischen Sprachverarbeitung unter Mitbeteiligung des präfrontalen Cortex gefunden (Saur et al. 2010, Hickok 2009, Saur et al 2008).

2.4.2 Sekundärer Spracherwerb und klinische Relevanz nach einem Schlaganfall

Unter sekundärem Spracherwerb wird sowohl das Erlernen einer zweiten Sprache neben der Muttersprache, als auch das Wiedererlernen der Muttersprache nach teilweisem oder komplettem Verlust der Sprachkompetenz in der Muttersprache bezeichnet.

Die Mechanismen die beim sekundären Spracherwerb zum Einsatz kommen sind zum großen Teil mit denen des primären Spracherwerbs identisch (Korsukewitz et al. 2006). Die Grundlagen aus implizitem Lernen und Langzeitpotenzierung stellen dabei ein akzeptiertes Konzept dar. Da dem nötigen sekundären Spracherwerb meist eine strukturelle Hirnschädigung zu Grunde liegt (s.u.), kann beim Wiedererwerb der Sprachkompetenz häufig nicht auf die originären neuroanatomischen Funktionseinheiten zurückgegriffen werden. Der sekundäre Spracherwerb wird in diesen Fällen von periläsionellen Hirnstrukturen (Meinzer et al. 2004), von identisch gelegenen kontralateralen Hirnstrukturen (Thiel et al. 2005) und von bisher gar nicht an Sprachverarbeitung beteiligten Hirnstrukturen (Fernandez et al. 2004) übernommen.

Hauptursache für den Verlust oder die Einschränkung der Sprachkompetenz in der Muttersprache stellt der Hirninfarkt dar. Beruhend auf Daten aus 2008 erleiden pro Jahr 195.000 Menschen in Deutschland erstmalig einen Schlaganfall, 66.000 Menschen erleiden einen erneuten Schlaganfall (Heuschmann et al. 2010). Etwa 21-38% der Patienten, die einen Schlaganfall überleben, leiden anschließend unter einer Aphasie

2. Grundlagen

(Berthier 2005), worunter man Einschränkung der Sprachwahrnehmung, der Sprachproduktion oder der Sprachverarbeitung versteht (McNeil et Pratt 2001).

Die Post Schlaganfall Depression (PSD) stellt mit einer Inzidenz von bis zu 50% der Fälle nach Schlaganfall eine sehr häufige, schwere psychiatrische Komplikation dar (Dafer et al. 2008). Eine manifeste Aphasie hat signifikant höheren Raten an PSD zu Folge (Kauhanen et al. 1999).

Im Rahmen der Rehabilitation nach Schlaganfall kommt der Therapie der Aphasie eine bedeutende Rolle zu, da Aphasie Verzögerungen in der Rehabilitationsphase bedingt. Nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 zur Therapie der Aphasie nach Schlaganfall werden u.a. folgende Empfehlungen zur Behandlung gegeben (Diener et al. 2008):

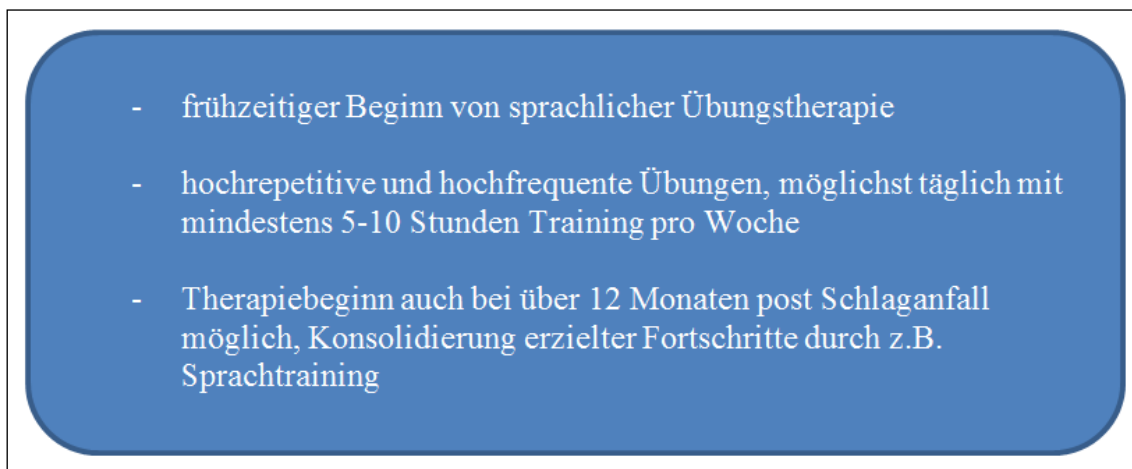
- 
- frühzeitiger Beginn von sprachlicher Übungstherapie
 - hochrepetitive und hochfrequente Übungen, möglichst täglich mit mindestens 5-10 Stunden Training pro Woche
 - Therapiebeginn auch bei über 12 Monaten post Schlaganfall möglich, Konsolidierung erzielter Fortschritte durch z.B. Sprachtraining

Abbildung 6: Leitlinien zur Aphasietherapie nach Schlaganfall. Modifiziert nach Diener et al. 2008

In den letzten Jahren stellte der Bereich Aphasietherapie ein Feld intensiver Forschung dar. Die orale Gabe der Dopaminvorstufe Levodopa kann den sekundären Spracherwerb nach Schlaganfall erleichtern (Seniów et al. 2009). Bereits 2004 zeigten Knecht et al. bei gesunden Probanden eine durch Levodopa gesteigerte Lernleistung für den impliziten Spracherwerb (Knecht et al. 2004). Neuere Studien kommen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen was den Einsatz von Dopamin als Adjuvans bei der Aphasietherapie angeht (Flöel et Cohen 2010, Pulvermüller et Berthier 2008).

2. Grundlagen

2.4.3 Wernicko – Modell für impliziten Spracherwerb

Als Modell für den sekundären Spracherwerb haben Breitenstein und Knecht 2002 das Wernicko-Lernparadigma vorgestellt (Breitenstein et Knecht 2002). Es beruht auf einem impliziten assoziativen Lernmechanismus. Das Wernicko-Lernparadigma besteht aus einem Set von Kunstwörtern (z.B. Alep oder Binu), die keine regelhaften Assoziationen zu bestehenden Wörtern der deutschen Sprache wecken. Die Pseudowörter wurden auf die Einheitlichkeit ihrer Struktur und Länge, sowie eine emotionale Neutralität hin untersucht.

Die Pseudowörter werden mit Zeichnungen von klar erkennbaren, alltäglichen und bekannten Gegenständen (z.B. Baum, Fahrrad) kombiniert.

Dem Probanden werden nun Kombinationen von Bildern und gesprochenen Kunstwörtern präsentiert, wobei das zugrunde liegende Lernmodell auf der statistisch häufigeren Kombination bestimmter Paarungen beruht. Die nachfolgende Abbildung dient der Veranschaulichung des Modells:

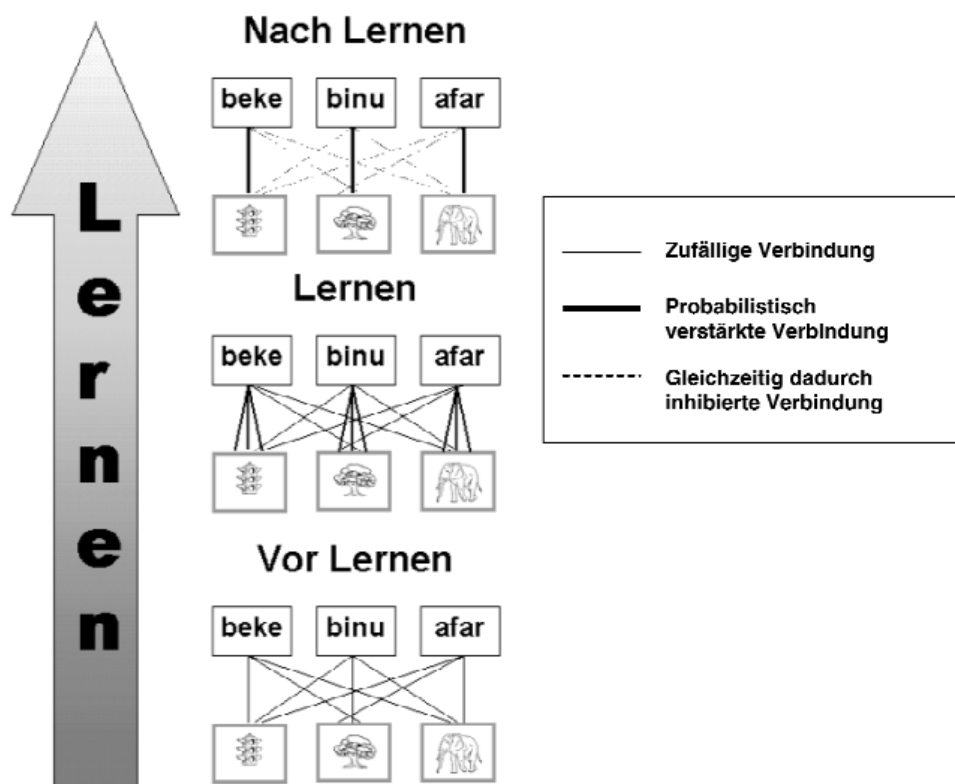


Abbildung 7: Grundlage des Wernicko-Lernparadigmas. Aus: Breitenstein et Knecht 2003

2. Grundlagen

Nach jeder computergestützt präsentierten Kombination muss der Proband innerhalb von 1000ms per Tastendruck entscheiden, ob die gezeigte Paarung „korrekt“ oder „inkorrekt“ ist. Das kurze Zeitfenster verhindert dabei einen bewussten kognitiven Prozess. Jedem Probanden kann eine individuelle Paarung von Kunstwort und Bild durch unterschiedlich häufige Darstellung als „korrekt“ präsentiert werden. Der Interstimulusabstand beträgt ebenfalls 1000ms.

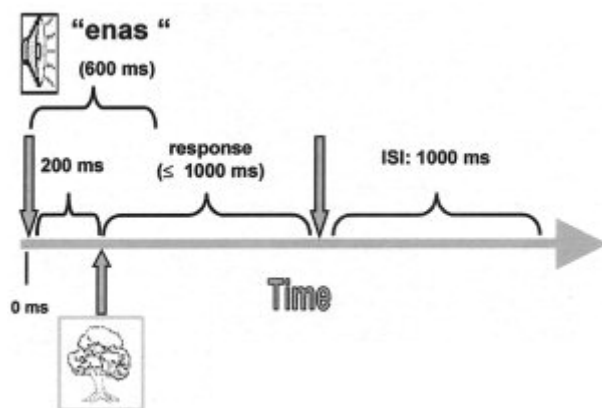


Abbildung 8: Stimuluspräsentation und Zeitschema des Wernicko-Lernparadigmas.

Aus: Knecht et al. 2004

Diese Präsentationen finden in einzelnen Blöcken statt. Ein etabliertes Schema stellt die Präsentation von jeweils zwei Blöcken an fünf aufeinander folgenden Tagen dar.

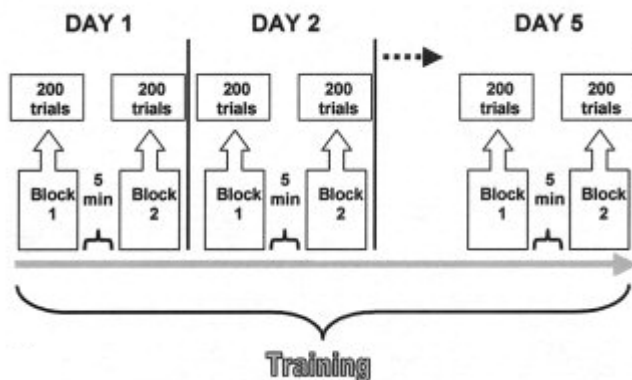


Abbildung 9: Trainingsschema für das Wernicko-Lernparadigma. Aus: Knecht et al. 2004

2. Grundlagen

Um den expliziten Zugriff auf das gelernte Vokabular nachzuweisen und um eine Konsolidierung der Lernleistung zu überprüfen, finden am fünften Tag, eine Woche und einen Monat nach Ende der Lernsitzungen so genannte Transferaufgaben statt. Hierbei erfolgt primär keine visuelle Präsentation mehr, sondern nur noch eine akustische. Ein gesprochenes Wort in deutscher Sprache wird mit einem Wort aus dem gelernten Wernicko-Lexikon präsentiert. Alle weiteren Parameter werden nicht geändert.

Der Proband muss also für eine „korrekte“ Zuordnung den deutschen Begriff mit dem dazu passenden Kunstwort verbunden haben.

Das Wernicko-Lernparadigma ist ein etabliertes Modell das bei verschiedenen Fragestellungen Anwendung gefunden hat (Breitenstein et al. 2004, Knecht et al. 2004, Breitenstein et al. 2005, Breitenstein et al. 2006)

2.5 Ginkgo biloba

2.5.1 Biologie und Geschichte

Ginkgo biloba ist der einzige rezente Vertreter der Familie Ginkgoaceae. Es besteht keine nahe Verwandtschaft zu weiteren lebenden Arten. Der Name biloba ist von der zweigeteilten (lat. bi = zwei und gr. Lobos = Lappen) Blattform her abgeleitet (Genaust 2005). Das ursprüngliche Verbreitungsgebiet des Laubbaumes liegt im heutigen China, wo Ginkgo biloba im 11. Jahrhundert erstmals schriftlich erwähnt und kultiviert wurde. 1730 wurden erste Exemplare aus dem asiatischen Raum für botanische Gärten nach Europa eingeführt. 1784 kamen einzelne Exemplare erstmals in die USA.

Fossile Funde der Gattung Ginkgo wurden in vielen stratigraphischen Bereichen der Nord- und Südhalbkugel gemacht, die ältesten Funde lassen sich auf das mittlere Jura, also auf ein Alter von circa 170 Millionen Jahren, datieren (Zhou et Zheng 2003).

Grafik 10 zeigt die Systematik der Ginkgo Klassifikation.

Reich:	Plantae
Unterabteilung:	Samenpflanzen (Spermatophytina)
Klasse:	Ginkgopflanzen (Ginkgoopsida)
Ordnung:	Ginkgoales
Familie:	Ginkgoaceae
Gattung:	Ginkgo
Art:	Ginkgo biloba

Abbildung 10: Systematik der Ginkgo Klassifikation. Modifiziert nach Singh et al. 2008, Schütt et al. 2008

Ginkgo biloba ist eine sommergrüne, laubabwerfende Art mit durchschnittlicher Wachstumshöhe von 20 bis 30 Metern, einzelne Exemplare mit bis zu 64 Metern Höhe sind beschrieben. Bäume der Art Ginkgo biloba erreichen ein Alter von über 1000 Jahren (Schütt 2008). Eine Besonderheit stellen die fächerförmigen Blätter wegen ihrer dichotom geteilten Blattader dar. Die Mannbarkeit stellt sich bei Ginkgo biloba mit circa 25 Jahren ein. Die dann von weiblichen Ginkgo biloba Bäumen gebildeten Samen (20 bis 30mm x 16 bis 24mm) sind essbar. Beim Verfaulen der mirabellenartigen Früchte entsteht auf Grund des Gehalts an Butan- (Butter)säure ein unangenehmer Geruch, so dass als Zierbäume hauptsächlich männliche Exemplare angepflanzt werden.



Abbildung 11: Blätter und Samen von weiblicher *Ginkgo biloba* Pflanze.

Aus: Nakanishi 2005

In der heutigen Zeit ist *Ginkgo biloba* wegen seiner hohen Unempfindlichkeit gegenüber Luftschadstoffen und Umweltbelastungen häufig als Park- oder Straßenbaum in größeren Städten der gemäßigten Breiten anzutreffen. Feuchte oder sehr trockene Böden, genauso wie generell subtropische Klimabedingungen werden von *Ginkgo biloba* jedoch nicht toleriert (Schütt 2008).

Im asiatischen Raum wird *Ginkgo biloba* neben seiner Nutzung als Zierbaum seit langem auch wegen des essbaren Samens kultiviert. Mindestens 28 verschiedene Kultivare mit unterschiedlicher Samengröße und Form sind in China bekannt (Santamour et al. 1983). Aus historischer Überlieferung heraus wurden Zubereitungen von *Ginkgo biloba* auch als Arzneipflanze zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen, wie etwa Asthma bronchiale oder Gonorrhöe angewandt (DeFeudis 2003, Zimmermann et al. 2002). Da für Inhaltsstoffe von *Ginkgo biloba* aktuell eine Wirksamkeit bei hirnorganischen Leistungsstörungen postuliert wird, erfolgt gegenwärtig eine Verarbeitung von definierten *Ginkgo biloba* Extrakten zu phytopharmazeutischen Produkten. Seit den 1980er Jahren wird *Ginkgo biloba* in Frankreich und in den USA aus diesem Grund im industriellen Maßstab auf Plantagen angebaut. Durch circa 50 Millionen *Ginkgo* Bäume werden jährlich 8000 Tonnen

2. Grundlagen

getrockneter Blätter gewonnen (Singh et al. 2008). Im Jahr 2008 sind in Deutschland mit 163.800 verordneten Dosen von Ginkgo biloba Extrakten 9,3 Millionen Euro umgesetzt worden (Schwabe et al. 2009).

2.5.2 Inhaltstoffe und Verarbeitung zu Phytotherapeutika

Wie in Abschnitt 2.5.1 erwähnt, werden aus Extrakten von Ginkgo biloba Phytotherapeutika hergestellt. Etablierte Präparate beruhen auf einem Trockenextrakt, das durch eine Monographie der für Phytotherapeutika zuständigen Kommission E, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 133 am 19.07.1994, definiert ist (Ude et al. 2009). Die arzneilich wirksamen Inhaltsstoffe sind in den Blättern von Ginkgo biloba enthalten. Dabei handelt es sich zum einen um Terpenlaktone, wie die Ginkgolide A, B und C sowie um Bilobalid. Zum anderen um die Flavonoide Quercetin, Kämpferol und Isorhamnetin.

a) Terpenlaktone

Die in Ginkgo biloba vorkommenden Terpenlaktone Ginkolid und Bilobalid sind aus einem System mehrerer fünfgliedriger Ringe aufgebaut, dessen sterische Eigenschaften die Aufnahme von Ionen und kleinen Molekülgruppen in eine käfigartige Struktur erlauben. Die bisher bekannten fünf verschiedenen Ginkolide werden nach abweichenden Molekülgruppen am Ringsystem unterschieden. Bisher sind Ginkolide und Bilobalid nur in Bäumen der Art Ginkgo biloba nachgewiesen worden (Hänsel et al. 2009). Abbildungen 12 und 13 zeigen die Molekülstruktur von Ginkoliden und Bilobalid.

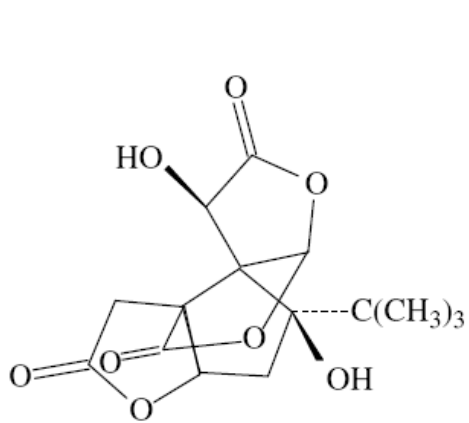


Abb. 12: Bilobalidolgerüst. Aus:
Rangel-Ordóñez 2008.

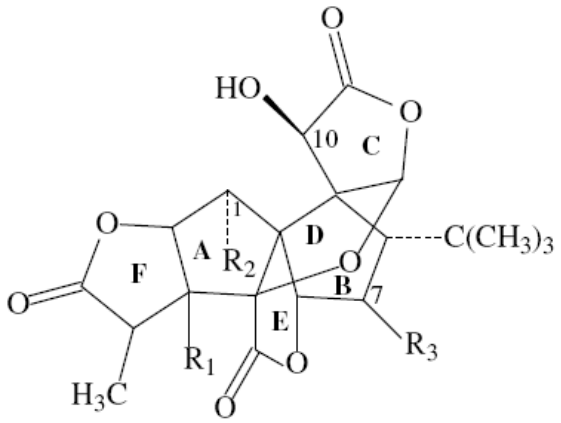


Abb. 13: Ginkgolidgerüst. Aus:
Rangel-Ordóñez 2008

b) Flavonoide

Zu den in *Ginkgo biloba* in hoher Konzentration vorkommenden Flavonglykosiden zählen Kämpferol, Quercetin und Isorhamnetin. Kämpferol und Quercetin liegen häufig als Ester mit Cumarsäurederivaten vor. Die aus *Ginkgo biloba* ebenfalls zu isolierenden Biflavone gehören zum Amentoflavontyp und somit zum im Pflanzenreich am weitesten verbreiteten Typ (Hänsel et al. 2009).

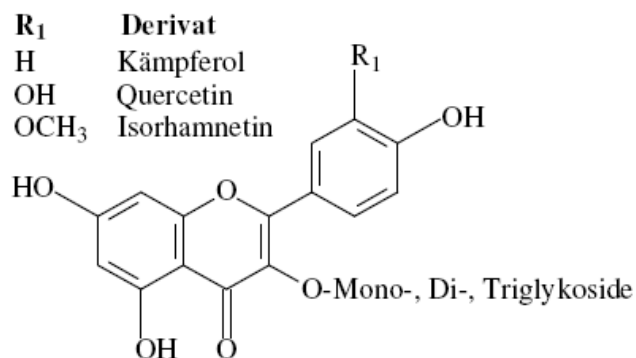


Abbildung 14: Flavonglykosidgerüst. Aus: Rangel-Ordóñez 2008

Die *Ginkgo*-Blätter enthalten neben den bereits genannten Substanzen auch noch Ginkgolsäuren, Sesquiterpene, Steroide, Benzenoide, Carotinoide, Allylphenole,

2. Grundlagen

Polyphenole, Fettsäuren sowie Aminosäuren und Kohlenhydrate. Des Weiteren enthalten die Blätter auch nicht-glykosidische Biflavone, Catechine, Proanthocyanidine und anorganische Salze (Singh et al. 2008).

Die Konzentration der einzelnen Inhaltsstoffe ist für Phytopharmaka durch die Monographie der Kommission E vorgegeben. Die Herstellung erfolgt standardisiert durch einen 60%igen Auszug von getrockneten grünen Ginkgo-Blättern mit Aceton, das Trockenextrakt soll anschließend ein Droge-Extrakt-Verhältnis von 35-67:1 aufweisen (Ude et al. 2009).

Der Anteil an Terpenlaktonen im Extrakt muss 5 bis 7% betragen, davon entfallen 2,8 bis 3,4% auf Ginkgolide und 2,6 bis 3,2% auf Bilobalid. Für Flavonglykoside liegt der Anteil bei 22 bis 27%. Da Ginkgolsäuren ein allergenes, zytotoxisches und mutagenes Potential besitzt liegt der durch die Kommission E festgelegte Grenzwert im fertigen Extrakt bei 5 ppm (Ahlemeyer et al. 2001, Hecker et al. 2002). Niedrige Konzentrationen an Ginkgolsäure stellen ein Kriterium zur Qualitätsbewertung Ginkgo biloba haltiger Phytotherapeutika dar. Nach dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gibt es in Deutschland 126 zugelassene Medikamente mit dem Wirkstoff Ginkgo biloba (DIMDI 2012).

Für das im Rahmen dieser Studie verwendete Präparat EGb 761 liegt der Gehalt von Bilobalid bei 224,13 µg/40mgTablette, für Ginkgolid A bei 523,79 µg/40mgTablette und für Bilobalid B bei 278,82 µg/40mgTablette (Woelkart et al. 2010).

Die pharmakologisch aktiven Substanzen werden nach oraler Applikation absorbiert und die Terpenlaktone erreichen eine maximale Plasmakonzentrationen nach circa einer Stunde, die Flavonoide konzentrationsabhängig nach circa ein bis fünf Stunden. Die Halbwertszeiten für die Terpenlaktone liegt im Mittel zwischen drei bis elf Stunden, für die Flavonoide bei 10 bis 17 Stunden (Ude et al. 2009).

Nach oraler Applikation von 120mg EGb 761 werden beim Menschen für Bilobalid maximale Plasmakonzentrationen von 29,87 ng/ml +/-18,42 ng/ml gefunden, für

2. Grundlagen

Ginkgolid A 16,97ng/ml +/-5,79ng/ml und für Ginkgolid B 10,90 ng/ml +/-5,59ng/ml (Woelkart et al. 2010).

In Tierversuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass eine Anreicherung von Flavonoiden im ZNS stattfindet, wobei gerade die in Abschnitt 2.1.3 genannten, am Lernen beteiligten Strukturen wie präfrontaler Cortex, Hippocampus und Striatum einen bedeuten Anteil haben (Rangel-Ordóñez 2008)

2.5.3 Therapeutischer Einsatz und Studienlage

Sieben Milliarden Dollar werden jährlich für pflanzliche Arzneimittel ausgegeben, wobei Präparate aus Ginkgo biloba weltweit zu den meistverkauften gehören (Singh et al. 2008).

Die Indikationen zum Einsatz von Ginkgo biloba Extrakten sind breit gefächert, so sollen durch Ginkgo biloba positive Effekte unter anderem auftreten bei:

1. peripherer arterieller Insuffizienz (DeFeudis et Drieu 2000)
2. Tinnitus, akutem Hörsturz und Vertigo (DeFeudis et Drieu 2000)
3. altersbedingten kognitiven Einschränkungen ohne dementielle Beteiligung (DeFeudis 2002a)
4. Demenz vom Alzheimer Typ (Nakanishi et al. 2005)

Gerade im Bereich der Neuroprotektion und zur Therapie von kognitiven Einschränkungen und von Demenzerkrankungen wurden in den letzten Jahren vermehrt Untersuchungen und klinische Studien mit Ginkgo biloba Extrakten unternommen.

Der Einsatz von ginkgohaltigen Präparaten unterliegt dabei einer kontroversen Diskussion, da eine uneinheitliche und unübersichtliche Studienlage zur Effektivität von Ginkgo biloba Extrakten für die verschiedenen Indikationen vorliegt (Ponto et Schultz 2003, Canter et Ernst 2007, Shi et al. 2010). Eine aktuelle Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zum Einsatz von Ginkgo biloba Extrakten bei Demenz fand

2. Grundlagen

nach Analyse der 36 eingeschlossenen Studien keine überzeugenden Hinweise für eine reliable klinische Wirksamkeit (Birks et al. 2009).

Die in den USA durchgeführte „Ginkgo Evaluation on Memory“ (GEM) Studie mit 3069 Probanden im Alter zwischen 72 bis 96 Jahren konnte keinen verringerten kognitiven Abbau bei gesunden, oder leicht kognitiv eingeschränkten Teilnehmern nachweisen (Snitz et al. 2009).

Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kam 2008 nach einer Analyse der verfügbaren Daten zu dem Ergebnis, dass es bei der Demenz vom Alzheimer Typ mit dem Ginkgoextrakt EGb 761 „für die Therapieziele „kognitive Fähigkeiten“ und „allgemeine psychopathologische Symptome“ sowie für das angehörigengrelevante Therapieziel „Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen“ [...] bei einer Dosis von 240 mg täglich einen Hinweis auf einen Nutzen“ (IQWiG 2008) gibt. Auch bei dem Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ konnte bei dieser Dosis eine positive Wirkung gefunden werden (IQWiG 2008).

Zusätzlich erfolgt bei Gesunden eine Einnahme von Präparaten auf Basis von Ginkgo biloba mit dem Ziel einer Steigerung der kognitiven Fähigkeiten, wenn auch die Studien dazu zu uneinheitlichen Ergebnissen kommen (Silberstein et al. 2011, Kennedy et al 2007, Moulton et al. 2001, Elsabagh et al. 2005, Canter et Ernst 2007, Burns et al. 2006, Solomon et al. 2002, Kennedy et al. 2000, Lee et Birks 2004).

Bei Stough et al. zeigten gesunde junge Probanden nach 30-tägiger Medikation mit Ginkgo biloba Extrakten in fünf von elf neuropsychologischen Subtests verbesserte Ergebnisse im Vergleich zu einem Placebokollektiv (Stough et al. 2001, Canter et Ernst 2007). Für den Einsatz von Ginkgo biloba Extrakten bei gesunden Älteren (>60 Jahre) konnten Mix und Crews 2002 bei einer Studie mit 262 Teilnehmer nach sechs Wochen unter 180mg/d EGb 761 Medikation positive Effekte nachweisen. In der Studie zeigten sich bei 11 von 13 neuropsychologischen Testverfahren Leistungssteigerungen (Mix et al. 2002, Solomon et Michalczuk 2009).

2. Grundlagen

Generell waren die Testprotokolle der Studien in Hinblick auf die Durchführung, Auswertung und Operationalisierung nicht einheitlich, wodurch eine standardisierte Bewertung der Studien schwer fällt (Solomon et Michalczuk. 2009).

2.5.4 Molekulare Wirkmechanismen und Interaktion mit Dopamin

In Extrakten auf Basis von *Ginkgo biloba* sind, wie unter 1.5.2 dargestellt, viele verschiedene pharmakologisch wirksame Substanzen enthalten. Wie bei anderen Phytopharmaka mit mehreren aktiven Substanzen auch, kann hier von einer synergistischen Interaktion der vorliegenden Inhaltstoffe ausgegangen werden. Ein spezifischer Wirkmechanismus für *Ginkgo biloba* Extrakte ist bisher nicht bekannt, allerdings lassen sich für einzelne Substanzen, bzw. für ihre Kombinationen selektive Wirkmechanismen in und ex vivo nachweisen (Smith et Luo 2004). Nachfolgend wird ein Schwerpunkt auf die Präsentation von Interaktionen mit dem mnestischen System gelegt.

Ginkgo biloba Extrakte führen zu einer reversible Hemmung der Monoaminoxidasen A und B (White et al. 1996, Sloley et al. 2000, Rojas et al. 2004). Für den inhibierenden Effekt auf die Monoaminoxidasen sind jedoch relativ hohe Serumspiegel an *Ginkgo biloba* Extrakt notwendig (Fehske et al. 2009).

Su et al. zeigten bei Mäusen nach siebentägiger Applikation eines *Ginkgo biloba* Präparates einen signifikanten Anstieg der Konzentration von Dopaminrezeptoren im frontalen Cortex, jedoch nicht im Striatum (Su et al. 2009). Fehske et al. postulieren für den präfrontalen Cortex eine erleichterte dopaminerge Stimulierbarkeit durch *Ginkgo biloba* Extrakte (Fehske et al. 2009). *Ginkgo biloba* Extrakte blockieren Noradrenalintransporter (Fehske et al. 2009). Die Blockade von cerebralen Noradrenalintransportern führt zu gesteigerten Dopaminspiegeln im präfrontalen Cortex (Bymaster et al. 2002). Die Bedeutung von Dopamin für das Lernen wurde in Abschnitt 2.3.2 dargestellt.

2. Grundlagen

Sowohl nach akuter, als auch nach chronischer Gabe von EGb 761 konnte bei Ratten ein verändertes Expressionsmuster der für Lernvorgänge wichtigen Proteine CREB-1 und GAP-43 gezeigt werden (siehe Abschnitt 2.2.2). Nach chronischer Gabe stieg die CREB-1 Konzentration im Hippocampus signifikant an, verringerte sich jedoch im präfrontalen Cortex (Oliveira et al. 2009). In vitro konnte ebenfalls eine Steigerung der CREB Konzentration durch Gabe von EGb 761 nachgewiesen werden (Xu et al. 2007). Li et al. haben ebenfalls veränderte Genexpression bei Rattenembryonen nach EGb 761 Behandlung und auch vermehrtes neuronales Wachstum im Hippocampus feststellen können (Li et al. 2003). Die Konzentrationen an mRNA des für die neuronale Entwicklung bedeutenden IGF 2 (insulin-like growth factor 2) und des IGF 2 Rezeptors stiegen an (Li et al. 2003, Jones et Clemmons 1995).

Zheng et al. haben in vitro eine gesteigerte Expression von mRNA der Wachstumsfaktoren VEGF und GDNF in Astrozyten von Ratten nach 12-stündiger Applikation von Bilobalid feststellen können (Zheng et al. 2000). VEGF reguliert als Wachstumsfaktor auch neuronales Wachstum und moduliert damit auch die neuronale Plastizität (Lledo et al. 2006).

Ebenfalls für das Ginkgoextrakt EGb 761 konnte gezeigt werden, dass eine Hemmung der Hämoxigenase 1 erfolgt. Ein besseres Abschneiden von Mäusen mit künstlich induzierter cerebraler Ischämie im Vergleich zur Placebogruppe wird hierauf zurückgeführt (Saleem et al. 2008).

Zhou et al. fanden ex vivo für Bilobalid einen schützenden Effekt vor cytotoxischen Prozessen durch beta-Amyloid Peptide (Zhou et al. 2000). Auch bei erhöhten Werten von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) wurden ex vivo anti-apoptotische Effekte durch Bilobalid gefunden, was als Hinweis auf antioxidatives Potential gewertet werden kann (Zhou et Zhu 2000, Song et al. 2000, DeFeudis 2002b).

Für eine Medikation mit 120mg EGb 761/d konnten eine signifikante Steigerung des cerebralen Blutflusses bei gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden (Mashayekh et al. 2011). Auch ein positiver Einfluss auf die Rheologie des Blutes wird postuliert und entsprechende Effekte konnten von verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen werden (Suter et al. 2011, DeFeudis et Drieu 2000, Shen et Cui 1998).

3. Methodik

3.1 Formale Kriterien

3.1.1 Studiendesign und Genehmigung

Zur Überprüfung der in Abschnitt 1 dargestellten Fragestellung erfolgte die Durchführung einer randomisierten, Placebo kontrollierten Doppelblindstudie. Es wurden 98 männliche und weibliche Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms Universität Münster genehmigt, die Aufklärung und Information der Probanden erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki.

3.1.2 Probanden und Einschluss in die Studie

Die Probanden wurden durch Aushänge am Campus der Westfälischen Wilhelms Universität Münster und durch Annoncen in lokalen Zeitungen rekrutiert. Allen Probanden wurde eine standardisierte Aufwandsentschädigung ausbezahlt (8€/Stunde).

Bei allen Probanden fanden eine medizinische Untersuchung und eine neuropsychologische Testung vor Einschluss in das Probandenkollektiv statt.

Als Einschlusskriterien galten dabei ein Alter von 18-45 Jahren, Deutsch als Muttersprache, der mindestens 10-jährige Besuch einer weiterführenden Schule mit erfolgreichem Abschluss und bei weiblichen Probanden zusätzlich eine sichere Kontrazeption.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme stellten unter Anderem dar: akute oder chronische Erkrankungen, aktuelle oder chronische Medikamenteneinnahme, aktueller oder chronischer Drogenabusus, Konsum von mehr als 50g Ethanol/Tag, Konsum von mehr als 15 Zigaretten/Tag, Schwangerschaft, sowie die Kenntnis des Wernicko-

3. Methodik

Lernparadigmas durch frühere Studienteilnahmen (für eine detaillierte und vollständige Aufzählung der Ausschlusskriterien: siehe Anhang).

Die Angaben der Probanden wurden, soweit möglich, bei der studienärztlichen Untersuchung der Probanden überprüft. Hierbei wurde auch eine Blutuntersuchung durchgeführt. Erfasst wurden hierbei unter anderem Hämoglobin-Wert, Hämatokrit-Wert, Kreatinin-Wert, Harnsäure-Wert, Anzahl zellulärer Blutbestandteile und Elektrolytstatus. Bei allen weiblichen Probanden erfolgte initial und zum Abschluss der Studie ein Schwangerschaftstest per Urinteststreifen. Ebenfalls per Urinteststreifen (Multi-Drogen®, Firma bj-diagnostik Vertriebs GmbH, Giessen) erfolgte ein Drogenscreening bei allen Probanden auf THC, Opioide, Methadon, Kokain, Amphetamine, Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva.

Die folgende Tabelle 2 zeigt die einzelnen Sub-Tests der neuropsychologischen Testbatterie.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	(nach: Helmstaedter et al. 2001)
Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT)	(nach: Osterrieth 1944)
Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) -Bilderergänzen -Wortschatztest -Mosaik -Gemeinsamkeiten finden	(nach: Tewes 1994)
Wechsler Gedächtnis Test (WMS-R) -verbale Paarerkennung -visuelle Paarerkennung -Zahlenspanne -Blockspanne	(nach: Stieglitz 2000)

3. Methodik

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)	(nach: Lehrl et al. 1995)
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	(nach: Aschenbrenner et al. 2001)
d 2 Aufmerksamkeits-Belastungstest	(nach: Brickenkamp 2000)
State- Trait Angstinventar (STAI)	(nach: Laux et al. 1981)
Sensation Seeking Skala-Form V (SSS-V)	(nach: Beauducel 1999)
Tridimensional Personality Questionnaire	(nach Weyers et al. 1995)
Neo -Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI)	(nach Barkenau 1993)
Beck-Depressionsinventar (BDI)	(nach: Beck et al. 1961)

Tabelle 2: Sub-Tests der neuropsychologischen Testbatterie

Von der Teilnahme an der Studie wurden Probanden ausgeschlossen, wenn bei mehr als vier Sub-Tests die Leistung des Probanden um über zwei Standardabweichungen nach oben oder unten vom altersgenormten Mittelwert abwich.

3.1.3 Studienmedikation

Für die Verumgruppe bestand die Studienmedikation aus 240mg Tabletten des Ginkgo biloba Extraktes EGb 761 der Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG. Die Zubereitung erfolgte gemäß der Monographie der für Phytotherapeutika zuständigen Kommission E. Die Placebogruppe erhielt Tabletten aus 99,5% Mannitol und 0,5% Erosil mit identischem Aussehen, Geschmack und gleicher Größe. Die Zubereitung erfolgte durch die Apotheke der Universitätsklinik Münster. Die Medikamentenblister und die Verpackungen beider Zubereitungen waren identisch. Den Probanden und den

3. Methodik

Prüfärzten war eine Unterscheidung von Verum und Placebo ohne Verwendung der Notfallentblindungsliste nicht möglich.

3.2 Durchführung

3.2.1 Medikationsphase

Nach Einschluss in die Studie wurde den Probanden der neutrale Medikamentenblister mit 30 Tabletten zur Verfügung gestellt. In der Medikationsphase erfolgte über drei Wochen die kontinuierliche Einnahme von einer Tablette EGb 761 240mg pro Tag für 21 +/- 3 Tage oder des Placebos.

Die Probanden wurden in diesem Zeitraum einmalig telefonisch zum Einnahmeverhalten und Befinden befragt und Fehler bei der Compliance registriert. Für den Fall eventueller Komplikationen war jederzeit eine Zuordnung von Medikamentenblister zur Verum- oder Placebogruppe über einen versiegelten Zuordnungsbogen möglich. Im Verlauf der Studie musste hiervon kein Gebrauch gemacht werden.

Der leere Medikamentenblister wurde von den Probanden zu Beginn der Testphase wieder zurückgegeben.

3.2.2 Lernphase

Nach Abschluss der Medikationsphase fand über einen Zeitraum von jeweils fünf aufeinander folgenden Tagen die Lernphase statt. 90 Minuten vor Beginn der jeweiligen Testsitzung erfolgte die Ausgabe der EGb 761 240mg Medikation oder des Placebos. Der Zeitrahmen wurde in Anlehnung an die von Knecht et al. durchgeführte Studie zum Einfluss von L-Dopa auf die kognitive Leistungsfähigkeit (Knecht et al. 2004) gewählt, zusätzlich deuten Studien auf einen maximalen Wirkspiegel einer Medikation mit Ginkgo biloba EGb 761 für den Zeitraum circa 90 Minuten post expositionem hin (Ude

3. Methodik

et al. 2009). Der Blutdruck nach Riva Rocci und der Puls der Probanden wurden zu diesem Zeitpunkt erhoben. Täglich wurde das Befinden der Probanden dokumentiert und nach etwaiger Medikamenteneinnahme außerhalb des Studiensettings gefragt, um Interferenzen mit andern Arzneimitteln oder eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit des Probanden zu erfassen. Die Zeit bis zum Beginn der Lernsitzung verbrachten die Probanden auf dem Gelände des Universitätsklinikums Münster. Emotionale oder kognitive Belastung sollte in diesem Zeitraum vermieden werden.

Die eigentlichen Lernsitzungen fanden in reizarmen Räumlichkeiten der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster statt. Zunächst wurde ein Test zum Arbeitsgedächtnis, mittels Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, durchgeführt. Zur Erfassung der affektiven Ausgangslage der Probanden wurde der emotionale Status mittels PANAS (positive and negative affect schedule, Watson et al. 1988, deutsch nach Krohne et al. 1996, Crawford et Henry 2004) erhoben. Im Anschluss wurde die allgemeine unspezifische Aktivierung der Probanden mittels eines Aufmerksamkeits-/ Reaktionstests festgestellt. Die Probanden erhielten die Aufforderung, nach Präsentation eines akustischen Stimulus (65dB, 1000Hz) schnellstmöglich eine Taste zu betätigen. Die benötigte Zeit wurde erfasst. Im Rahmen eines Durchgangs fanden 100 akustische Präsentationen statt. Zur Präsentation und Zeiterfassung kamen die Software Superlab in der Version 2.0 der Cedrus Corporation und die Software Presentation in der Version 11.3 der Firma Neurobehavioral Systems Inc. zum Einsatz.

Anschließend erfolgte die Durchführung des eigentlichen Wernicko-Sprachlernmodells (zum Aufbau des Wernicko Lernparadigmas: siehe Abschnitt 2.4.3). Den Probanden wurde eine kurze schriftliche, bebilderte Anleitung ausgehändigt, nachfolgend wurde nochmals eine mündliche Einweisung gegeben. Die schriftliche Anleitung wurde den Probanden nach dem ersten Tag auch an allen weiteren Tagen der Lernsitzung optional angeboten, eine erneute kurze mündliche Einweisung erfolgte obligat vor jeder Sitzung. Direkt im Anschluss wurde das Wernicko-Lernparadigma per Computerbildschirm präsentiert. Hierbei kamen ebenfalls die Software Superlab in der Version 2.0 der Cedrus Corporation und die Software Presentation in der Version 11.3 der Firma

3. Methodik

Neurobehavioral Systems Inc. zum Einsatz. Es wurden zwei Blöcke mit jeweils 200 Bild-Kunstwort Paarungen gezeigt. Eine verbindlich festgesetzte fünfminütige Pause wurde jeweils nach dem ersten Block von 200 Paarungen eingehalten.

Die Zuordnung der gezeigten Paarung von Kunstwort und Bild durch die Probanden in „korrekt“ und „inkorrekt“ erfolgte durch Tastendruck. Den Probanden standen dabei zwei Tasten zur Verfügung. Bei drücken der rechten Taste wurde die Paarung als „korrekt“ erfasst, bei drücken der linken Taste wurde die Paarung als „inkorrekt“ erfasst.

Nach Abschluss der Lernsitzung wurde erneut der emotionale Status der Probanden erhoben und die Sitzung beendet. Gemäß dem Protokoll des Wernicko-Sprachlernmodells fanden diese Sitzungen an fünf aufeinander folgenden Tagen statt.

Um den expliziten Zugriff auf das gelernte Miniaturlexikon zu überprüfen und um die Konstanz eines eventuellen Lernerfolges zu bestimmen wurden nach der letzten Lernsitzung, eine Woche nach Abschluss der Lernsitzung und einen Monat nach Abschluss der Lernsitzung jeweils erneut Inhalte des zuvor präsentierten Wernicko-Lexikons abgefragt. Dies geschah im Rahmen der in Abschnitt 2.4.3 geschilderten Transferaufgabe. Hierbei wurde also kein visueller Stimulus mehr dargeboten, sondern ein akustisch präsentiertes deutsches Wort mit einem Wort des Kunstlexikons kombiniert.

Die Präsentation erfolgte wieder mittels der Software Superlab in der Version 2.0 der Cedrus Corporation und der Software Presentation in der Version 11.3 der Firma Neurobehavioral Systems Inc. Die Erfassung der Zuordnung der Paarungen in „korrekt“ und „inkorrekt“ fand unter identischen Bedingungen wie bei den schon bekannten Lernsitzungen statt (s.o.).

3.3 Auswertung

3.3.1 Datenerfassung

Die Speicherung der erfassten Werte von Körpergröße, Gewicht, BMI, Blutdruck, Geschlecht und Alter, sowie die der Blutuntersuchung erfolgte in digitaler Form um einer statistischen Analyse durch das IBM SPSS Statistics Computerprogramm zugänglich zu sein.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen wurden handschriftlich dokumentiert, die Fragebögen zu Persönlichkeitsmerkmalen füllten die Probanden selbstständig nach entsprechender Anleitung aus. Die Scorewerte der einzelnen Tests ergaben sich dabei anhand der jeweiligen etablierten Bewertungsprotokolle.

Es erfolgte die Übertragung der analogen Daten zur weiteren Auswertung in ein digitales Format des IBM SPSS Statistics Computerprogramms.

Die zur Feststellung der unspezifischen Aktivierung gemessenen Reaktionszeiten in Millisekunden wurden durch die Computerprogramme Superlab und Presentation (siehe Abschnitt 3.2.2) erfasst. Es erfolgte die Umwandlung der ausgegebenen Dateiformate in eine mit IBM SPSS Statistics kompatible Form.

Während der Lernsitzungen des Wernicko Lernparadigmas wurden durch die Computerprogramme Superlab und Presentation die Anzahl der Fehler und die Anzahl der Treffer bei der Zuordnung von „korrekten“ und „inkorrekten“ Paarungen erfasst. Die Zeit bis zur Eingabe der Antwort und auch das nicht Eingeben einer Antwort („Auslassen“) durch die Probanden wurden ebenfalls registriert.

Analog erfolgte die Erfassung der Daten bei den Transferterminen am fünften Lerntag, sowie eine Woche und einen Monat nach Ende der Lernphase.

Die an allen Terminen erhobenen Werte für die Zahlenspanne vor den Lernsitzungen und die Ergebnisse des PANAS vor und nach den einzelnen Lernsitzungen wurden handschriftlich erfasst und anschließend digital gespeichert.

3. Methodik

Alle digitalen Dateien wurden zur weiteren Auswertung in ein mit dem IBM SPSS Statistics Computerprogramm kompatibles Format überführt.

3.3.2 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde auf die Analysesoftware IBM SPSS Statistics der Firma IBM in der Version 20 zurückgegriffen. Für die weitere statistische Auswertung wurden nur die Ergebnisse von Probanden gewertet, die nach fünftägiger Lernphase einen durchschnittlichen Zuwachs gelernter Pseudowörter von mindestens 15% der Gesamtanzahl an Pseudowörtern im Vergleich von Tag 1 auf Tag 5 aufwiesen. Probanden mit einem Lernzuwachs unter 15% wurden ausgeschlossen, da dieser Zuwachs innerhalb der Varianz bei einer Ratewahrscheinlichkeit von 50% lag und somit nicht von einem Lernen ausgegangen werden konnte.

Von den 98 eingeschlossenen Probanden erfüllten 82 Probanden dieses Kriterium.

Zur Bewertung der Randomisierung von Placebogruppe und Verumgruppe wurden biologische und neuropsychologische Daten verglichen. Zur Detektion signifikanter Gruppenunterschiede erfolgte die Durchführung von ungepaarten t-Tests, beziehungsweise von Chi-Quadrat Tests bei nicht numerischen Daten.

Die Lernleistung im Wernicko Lernparadigma wurde varianzanalytisch mittels ANOVA (analysis of variance) untersucht. Hierbei erfolgte eine Trendanalyse der messwiederholten Faktoren Tag (Tage 1-5 sowie zwei Tage mit Transferaufgaben) und Block (Block 1 und Block 2). Als between-subject Faktor galt die Gruppe (Medikation mit Placebo oder EGb 761).

Um den potentiellen Effekt unspezifischer Aktivierung nachweisen zu können, wurden die Reaktionszeiten der Probanden auf einen akustischen Stimulus sowie die Reaktionszeiten bis zur Abgabe einer Antwort im Wernicko Lernparadigma ebenfalls varianzanalytisch mittels ANOVA untersucht.

3. Methodik

Zum Nachweis etwaiger signifikanter Korrelationen der Lernleistung im Wernicko Lernparadigma mit den Leistungen in den neuropsychologischen Testverfahren erfolgte hierfür eine nach Bonferroni korrigierte Korrelationsanalyse nach Pearson.

4. Ergebnisse

4.1 Probandenkollektiv Randomisierung

4.1.1 Biologische Kriterien

Die nachfolgende Tabelle gibt die Zusammensetzung von Verumkollektiv und Placebokollektiv wieder. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte des entsprechenden Kollektivs mit dazugehörigen Standardabweichungen, bzw. die absoluten Zahlen.

	EGb 761	Placebo	Signifikanz
Anzahl Probanden	42	40	
Geschlecht männl.	16	10	X ² : 1,623 p= 0,203
Geschlecht weibl.	26	30	
Nichtraucher	25	31	X ² : 3,057 p= 0,08
Raucher, gelegentlich	17	9	
Alkoholkonsum, gar nicht	2	2	X ² : 0,003 p= 0,960
Alkoholkonsum, gelegentlich	40	38	
Alter (Jahre)	24,40 +- 5,17	24,90 +- 5,04	0,662
Gewicht (kg)	71,14 +- 3,93	66,20 +- 2,97	0,101
Größe (m)	1,76 +- 0,08	1,72 +- 0,09	0,157
BMI	22,90 +- 3,05	22,00 +- 2,73	0,161
Blutdruck, systolisch (mmHg)	137,98 +- 15,84	129,53 +-18,56	0,029*
Puls (1/min)	78,95 +-12,84	75,2 +- 13,03	0,193
Natrium (mmol/l)	138,05 +- 2,16	137,55 +-2,78	0,313
Kalium (mmol/l)	3,97 +- 0,24	4,08 +- 0,24	0,034*
Calcium (mmol/l)	2,32 +- 0,09	2,33 +- 0,08	0,722
Harnstoff (mg/dl)	12,5 +- 2,96	12,5 +- 2,4	1,00
Kreatinin (mg/dl)	0,83 +- 0,13	0,82 +- 0,13	0,295

4. Ergebnisse

Leukozyten (Tsd./ μ l)	6,15 +- 1,5	6,26 +- 1,6	0,934
Erythrozyten (Mio./ μ l)	4,71 +- 0,37	4,44 +- 0,43	0,009*
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	250,55 +- 52,53	258,27 +- 62,76	0,553

Tabelle 3: Gruppenunterschiede anhand von biologischen Markern. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ergebnisse. Auswertung mittels IBM SPSS Statistics, Version 20.

Im Hinblick auf die Zusammensetzung von Verum- und Placebokollektiv zeigen sich geringe signifikante Unterschiede nur bei Blutdruck, Kaliumkonzentration und Erythrozytenmenge ($p < 0,05$). Die weiteren erhobenen Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.1.2 Neuropsychologische Kriterien

Hinsichtlich der neurokognitiven Fähigkeiten der Probanden zeigen sich post hoc keine signifikanten Unterschiede. Die Testleistungen in Bereichen der Lern- und Merkfähigkeit liefern sowohl für visuelle als auch für linguistische Sub-Tests vergleichbare Ergebnisse für die Verum- und für die Placebogruppe.

Tabelle 4 listet für ausgewählte Tests der neuropsychologischen Untersuchung die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen der jeweiligen Gruppe auf:

	EGb 761	Placebo	Signifikanz p
VLMT 1-5	64,17 +- 7,03	64,55 +- 6,23	0,795
VLMT 8	14,67 +- 0,79	14,78 +- 0,62	0,492
Rey Recall	24,07 +- 6,52	24,44 +- 6,67	0,800
VAP 1-3	16,98 +- 1,93	17,38 +- 1,1	0,257
VeAP 1-3	22,67 +- 1,49	23,1 +- 1,01	0,129
RWT p fp	0,1 +- 0,3	0,15 +- 0,43	0,500

4. Ergebnisse

HAWIE 1	14,86 +- 1,57	14,7 +- 1,42	0,636
Digit Span b	7,95 +- 1,89	7,8 +- 2,05	0,727
Corsi block b	9,33 +- 1,75	9,6 +- 1,46	0,457

Tabelle 4: Gruppenunterschiede anhand von neuropsychologischen Testleistungen. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ergebnisse neuropsychologischer Testung. Auswertung mittels IBM SPSS Statistics, Version 20.

4.1.3 Persönlichkeitsmerkmale

Die Ergebnisse der im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchungen durchgeführten Testverfahren zur Feststellung von Persönlichkeitsmerkmalen zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Homogenität von Verum- und Placebogruppe. Nachfolgen sind exemplarisch die Mittelwerte und Standardabweichungen einiger der durchgeführten Tests in Tabelle 5 aufgelistet:

	EGb761	Placebo	Signifikanz p
BDI	3,56 +- 4,36	3,63 +- 5,28	0,953
Neo FFI o	2,78 +- 0,54	2,89 +- 0,44	0,301
Neo FFI n	1,58 +- 0,64	1,53 +- 0,68	0,779
Neo FFI g	2,62 +- 0,68	2,69 +- 0,62	0,635
TPQ ges	48,31 +- 8,92	47,6 +- 7,94	0,705
Risikoneigung	49,44 +- 8,81	48,86 +- 9,19	0,774
Risikovermeidung	30,97 +- 7,75	33,16 +- 8,73	0,236
STAI S	35,29 +- 5,51	36,5 +- 6,4	0,359
STAI T	35,55 +- 6,97	36 +- 9,33	0,804
SSS TAS	6,52 +- 2,81	7,1 +- 2,52	0,332
SSS tot	21,76 +- 6,22	21,75 +- 5,49	0,993
SSS dis	4,02 +- 2,1	3,98 +- 1,87	0,912

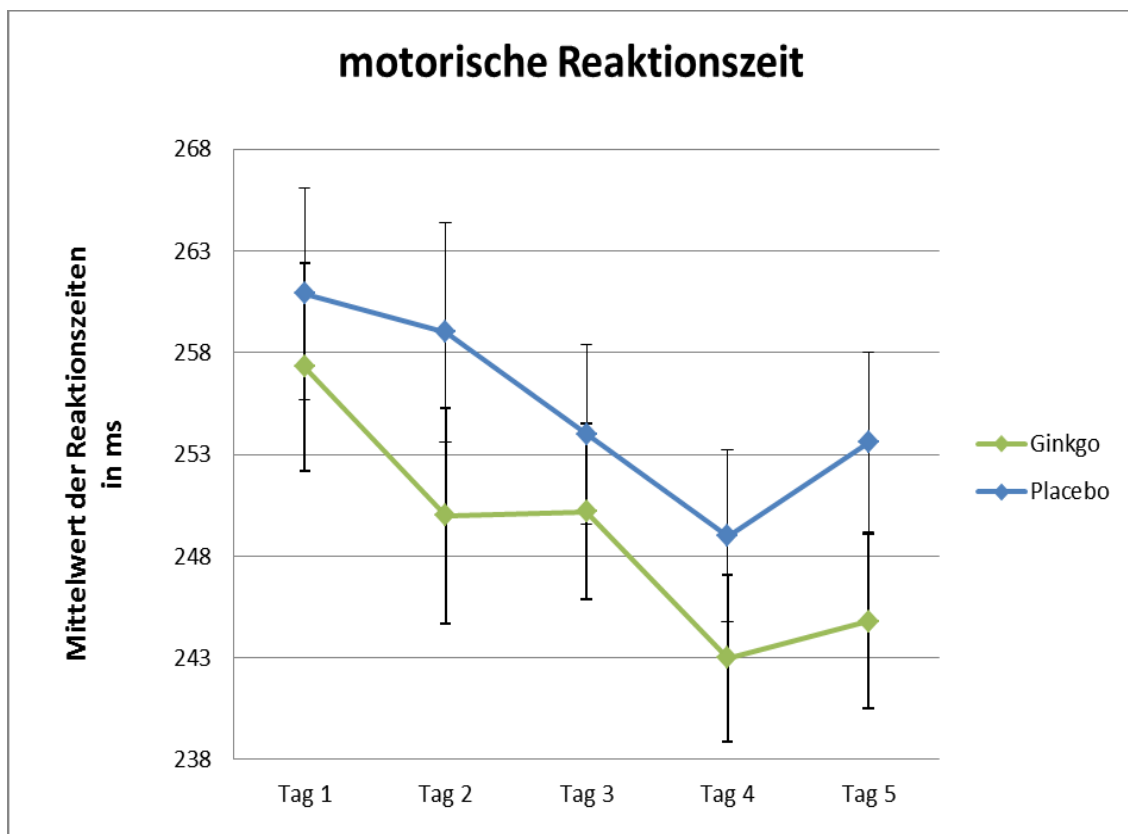
4. Ergebnisse

Tabelle 5: Gruppenunterschiede anhand von Persönlichkeitsmerkmalen. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ergebnisse neuropsychologischer Testung. Auswertung mittels IBM SPSS Statistics, Version 20.

4.2 Unspezifische Aktivierung

Als Messwert für die unspezifische Aktivierung der Probanden dienten die Reaktionszeiten der Probanden auf einen akustischen Stimulus. Die Varianzanalyse ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe in der bis zu einer motorischen Reaktion benötigten Zeit ($F(1)=1,145$ $p=0,288$).

Abbildung 15 stellt das Ergebnis der Varianzanalyse grafisch dar.



4. Ergebnisse

Abbildung 15: Mittelwerte der Reaktionszeiten nach akustischem Stimulus. Durchführung vor den Lernaufgaben an Tag 1-5, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=1,145$ $p=0,288$).

Als ein weiterer Faktor zur Bewertung der unspezifischen Aktivierung der Probanden wurde die Herzfrequenz gewählt. Zwischen der Verum- und der Placebogruppe können bei der Varianzanalyse mittels ANOVA keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz nachgewiesen werden ($F(1)=1,482$ $p=0,227$). Auch der Trendverlauf von Tag 1 bis Tag 5 zeigt keine signifikanten Auffälligkeiten.

Abbildung 16 zeigt eine grafische Darstellung:

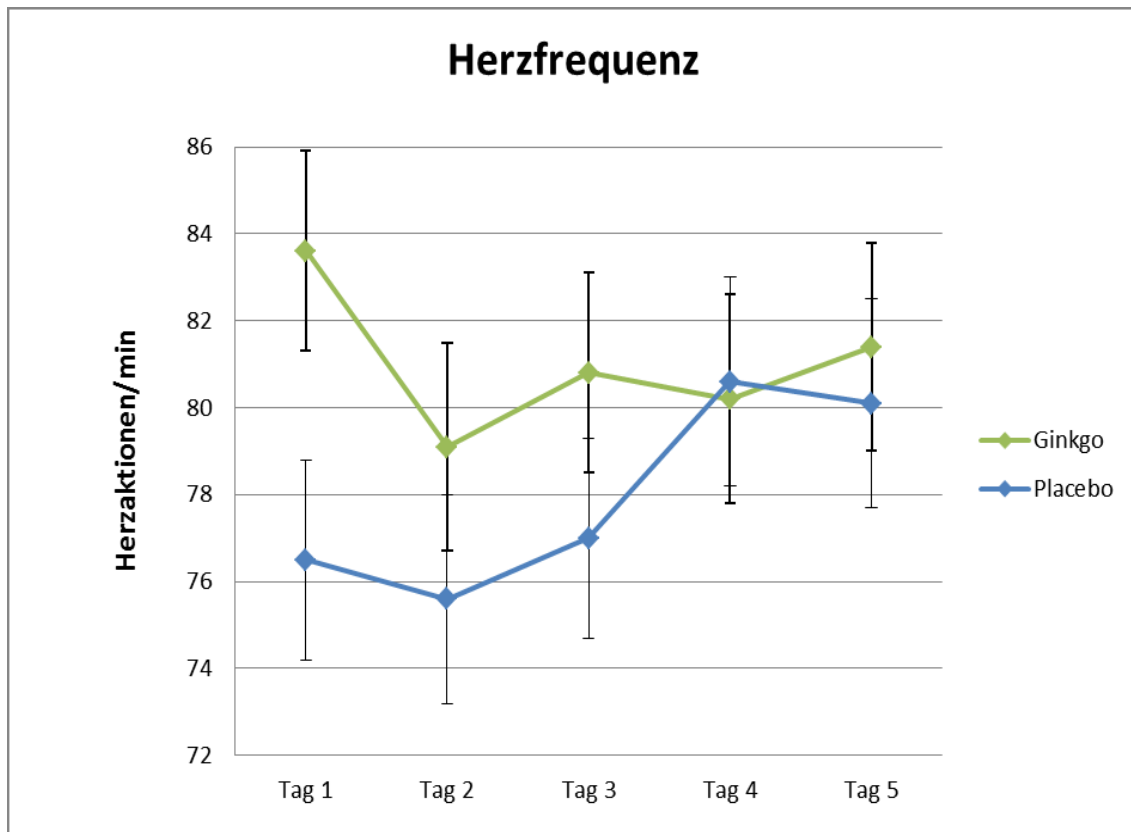


Abbildung 16: Mittelwerte der Herzfrequenz vor der Lernaufgabe an den Tagen 1-5, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=1,482$ $p=0,227$).

4. Ergebnisse

Hinsichtlich der Höhe des Blutdrucks vor der Lernsitzung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe. Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks in der Verumgruppe liegt bei 126,8mmHg +/- 1,6 und der Mittelwert der Placebogruppe liegt bei 120,6mmHg +/- 1,7. Mit $F(1)=7,001$ und $p=0,010$ stellt sich dies als signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dar.

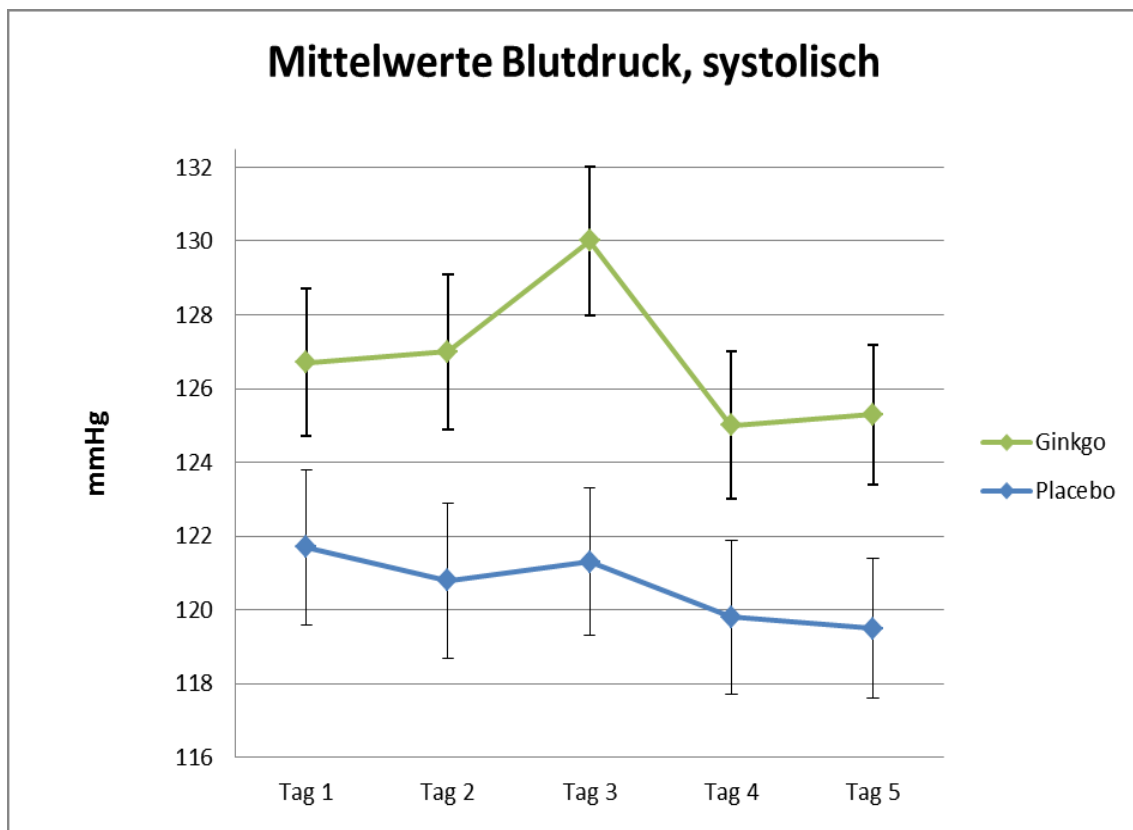


Abbildung 17: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks vor der Lernaufgabe an den Tagen 1-5, $n=82$. Signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=7,001$ $p=0,010$).

Mittelbar sind Effekte auf die unspezifische Aktivierung der Probanden auch durch die affektive Stimmungslage der Probanden möglich. Positive und negative Affekte der Probanden sind täglich vor und nach Durchführung des Wernicko-Lernparadigmas erhoben worden. Signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe in Hinblick auf positive und negative Affekte vor oder nach der Lernaufgabe zeigen sich nicht.

4. Ergebnisse

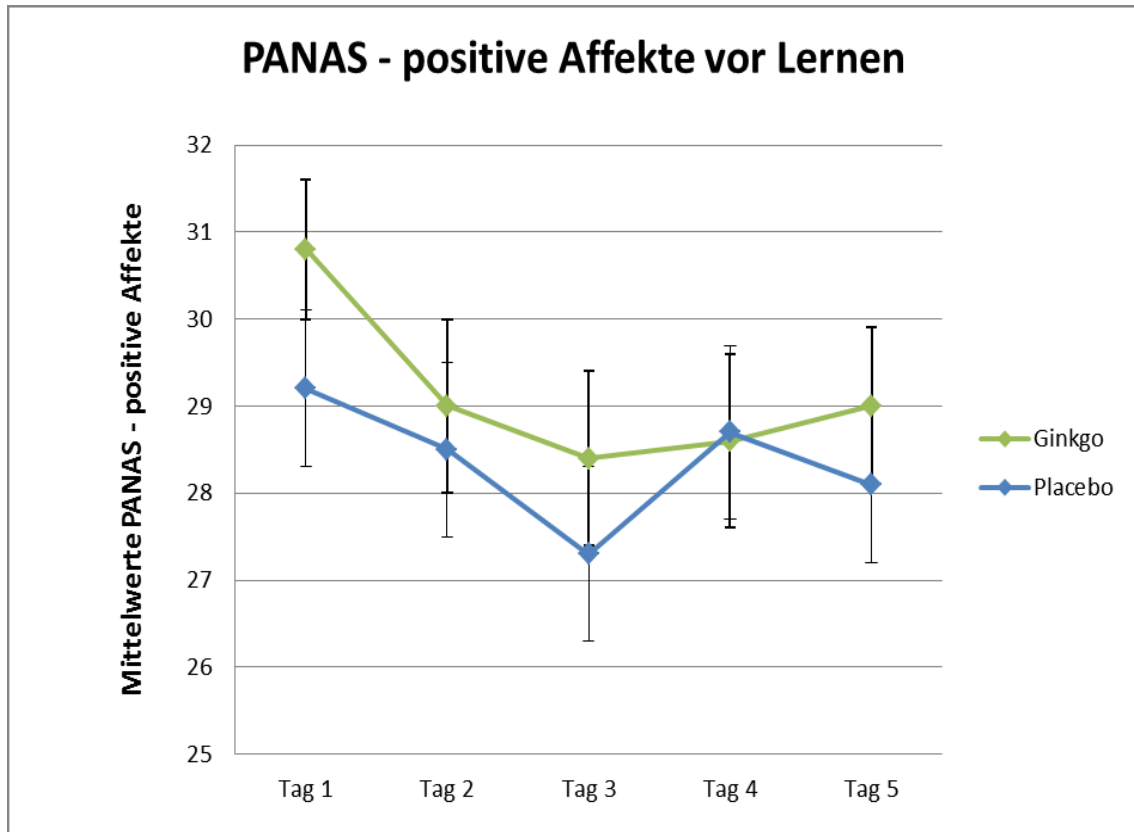


Abbildung 18: Mittelwerte PANAS – positive Affekte an den Tag 1-5 vor Durchführung von Wernicke, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=0,469$ $p=0,496$).

4. Ergebnisse

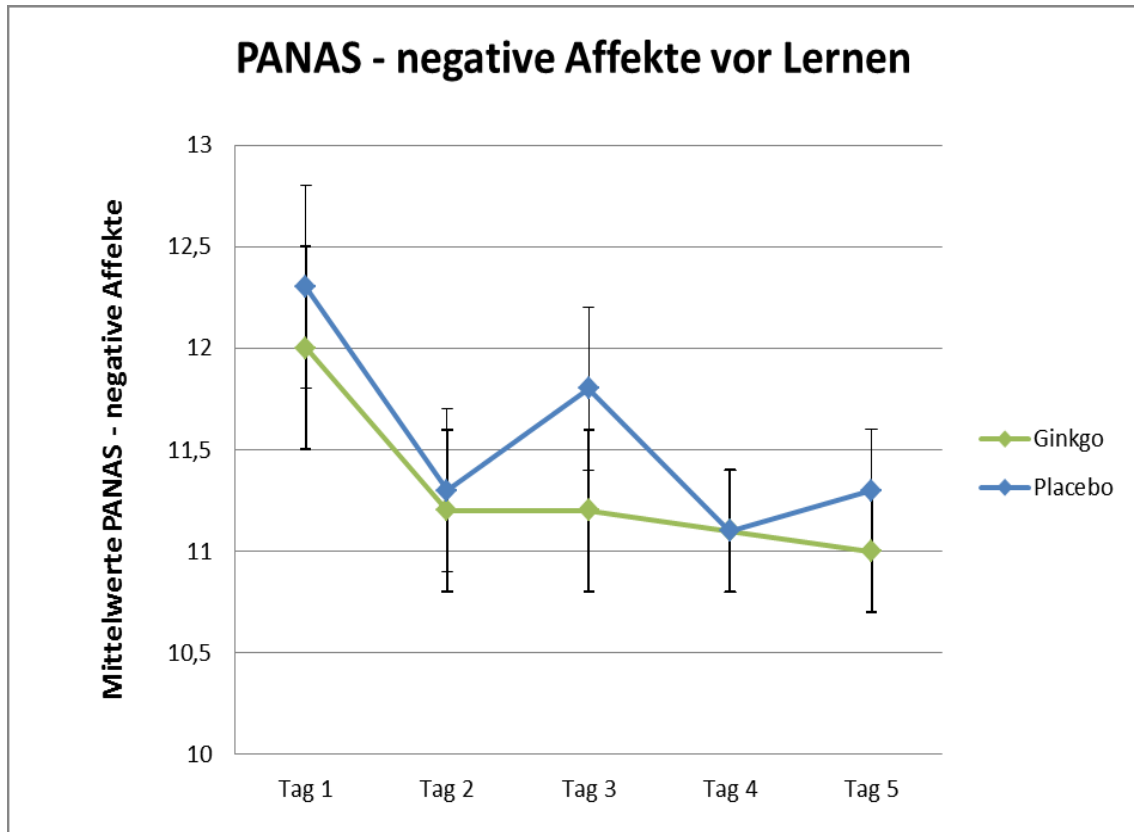


Abbildung 19: Mittelwerte PANAS – negative Affekte an den Tag 1-5 vor Durchführung von Wernicko, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=0,235$ $p=0,629$).

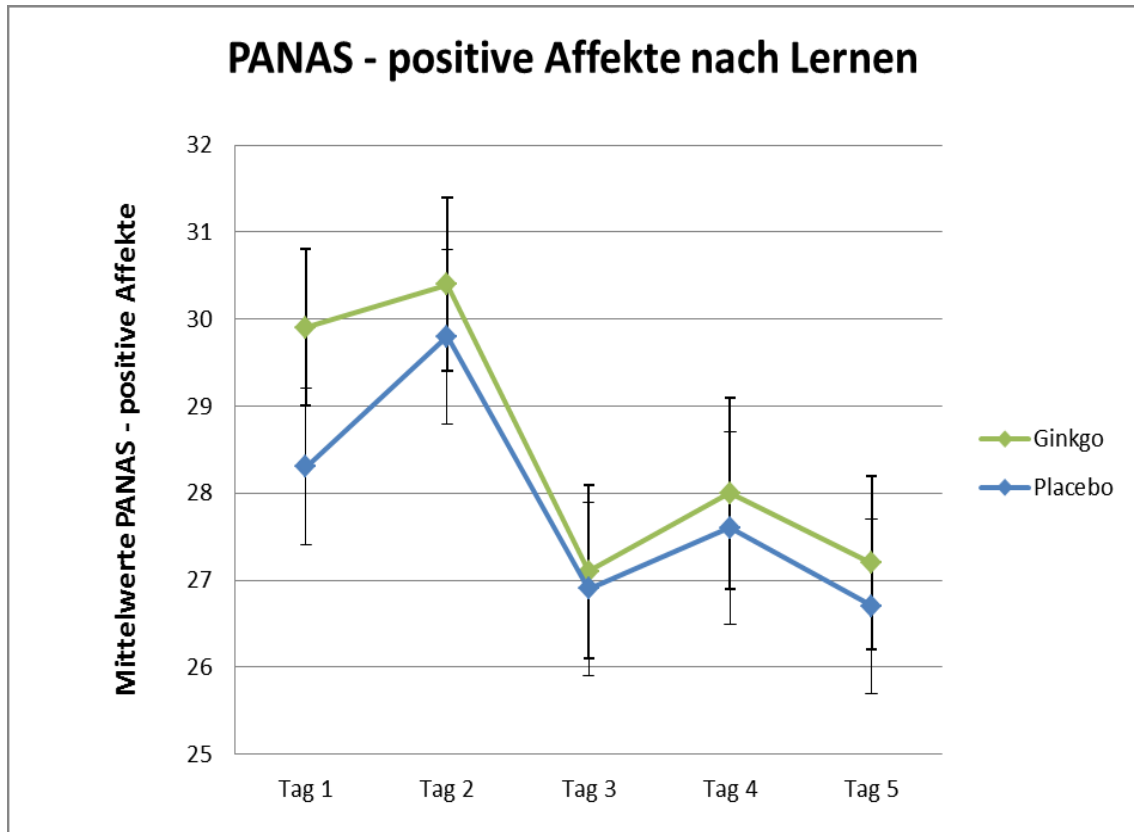


Abbildung 20: Mittelwerte PANAS – positive Affekte an den Tag 1-5 nach Durchführung von Wernicko, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=0,317$ $p=0,575$).

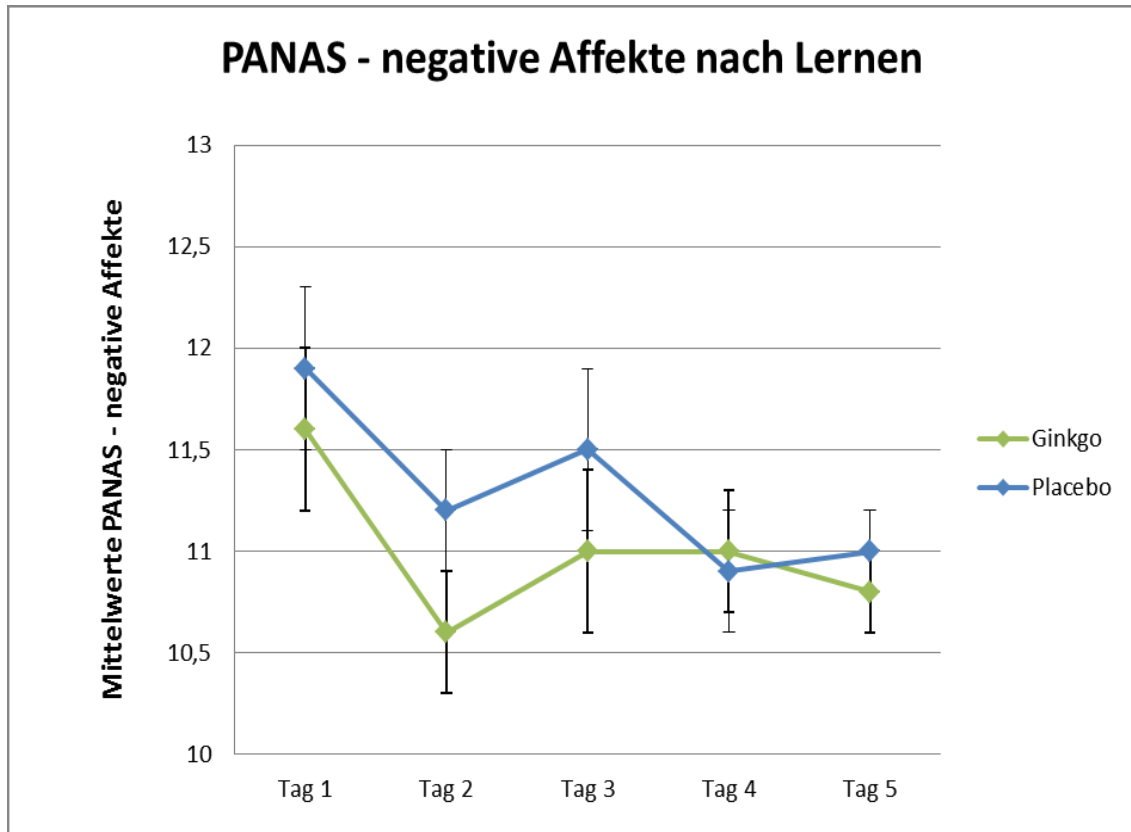


Abbildung 21: Mittelwerte PANAS – negative Affekte an den Tag 1-5 nach Durchführung von Wernicko, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=0,581$ $p=0,448$).

4.3 Lernleistung im Wernicko-Lernparadigma

Die Lernleistung der Probanden lag am fünften Tag im Mittel bei 79,96% des präsentierten Kunstlexikons. Das heißt, 79,96% der präsentierten Pseudowörter sind korrekt zugeordnet worden.

Mittels varianzanalytischer Betrachtung von Verum- und Placebogruppe zeigen sich in der Lernleistung zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Trendanalyse der messwiederholten Faktoren Tag (Tage 1-5) und Block (Block 1 und Block 2) mit dem between-subject Faktor Gruppe (Medikation mit Placebo oder EGb 761) ergibt $F(1)=1,262$ mit einem Signifikanzniveau von $p=0,265$.

4. Ergebnisse

Abbildung 22 zeigt das Ergebnis der Varianzanalyse:

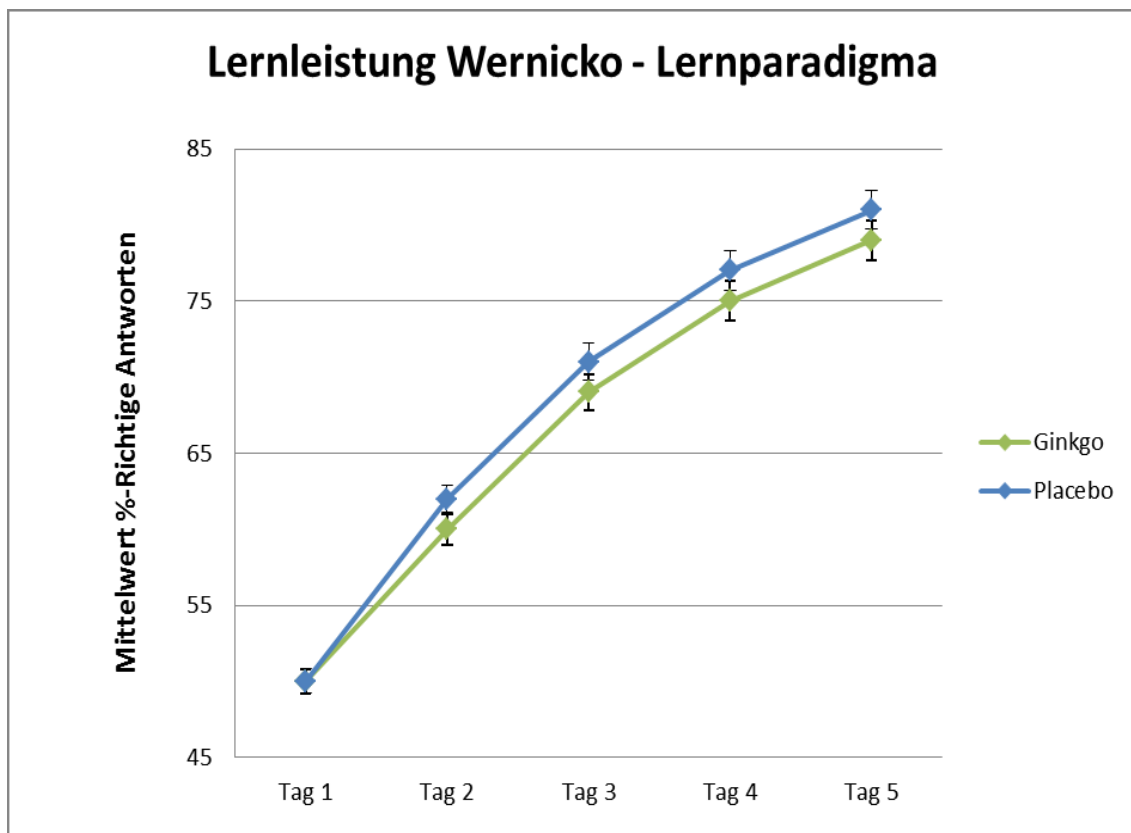


Abbildung 22: Lernleistung im Wernicko Lernparadigma Tag 1-5, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=1,262$ $p=0,265$).

Analog erfolgte die Auswertung der Transferaufgaben, die an Tag 5, Tag 5+7 und an Tag 5+30 durchgeführt wurden.

Ein signifikanter Unterschied in der Lernleistung bei der Transferaufgabe zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe lässt sich mittels ANOVA nicht nachweisen ($F(1)=2,658$ $p=0,107$)

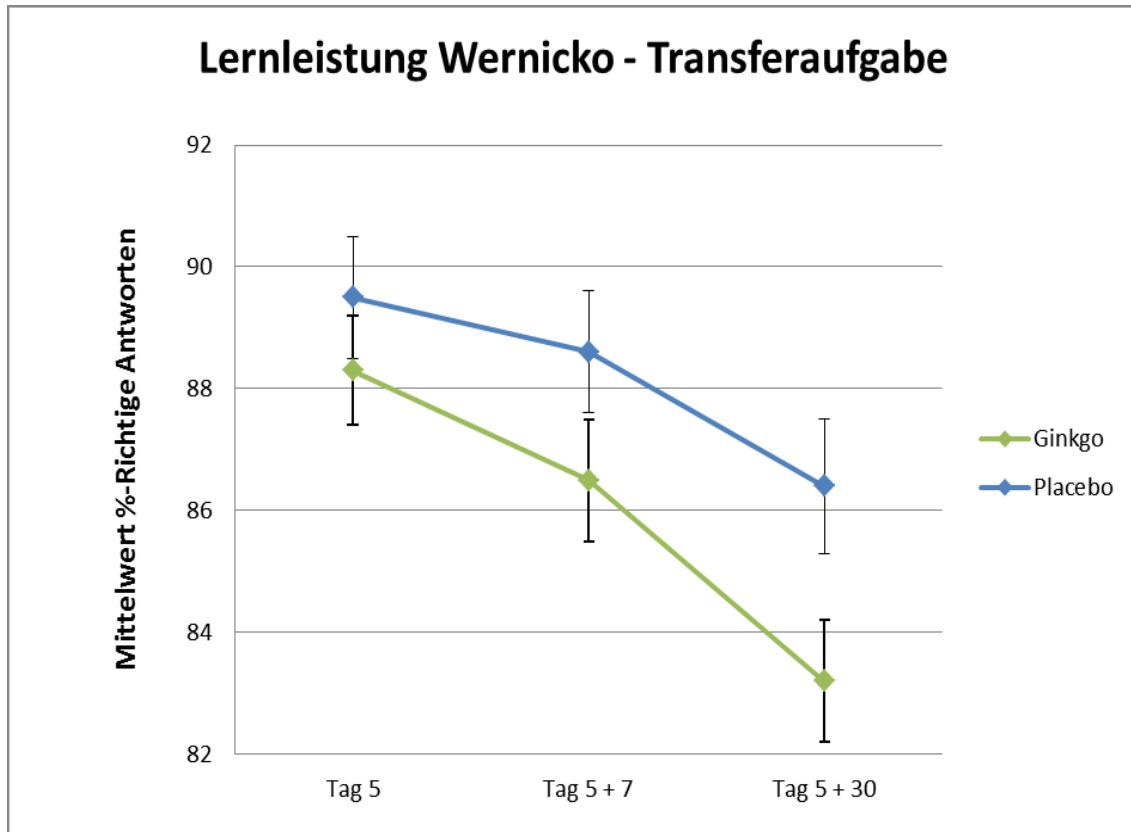


Abbildung 23: Lernleistung bei der Transferaufgabe des Wernicko Lernparadigma Tag 5, Wochen- und Monatstermin, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=2,658$ $p=0,107$).

Die von den Probanden für die Eingabe einer Antwort benötigte Zeit ist erfasst worden. Ein mittels ANOVA durchgeführter Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe hat hinsichtlich des Antwortverhaltens der Probanden keinen signifikanten Unterschied für die Tage 1-5 finden können ($F(1)=0,014$ $p=0,905$).

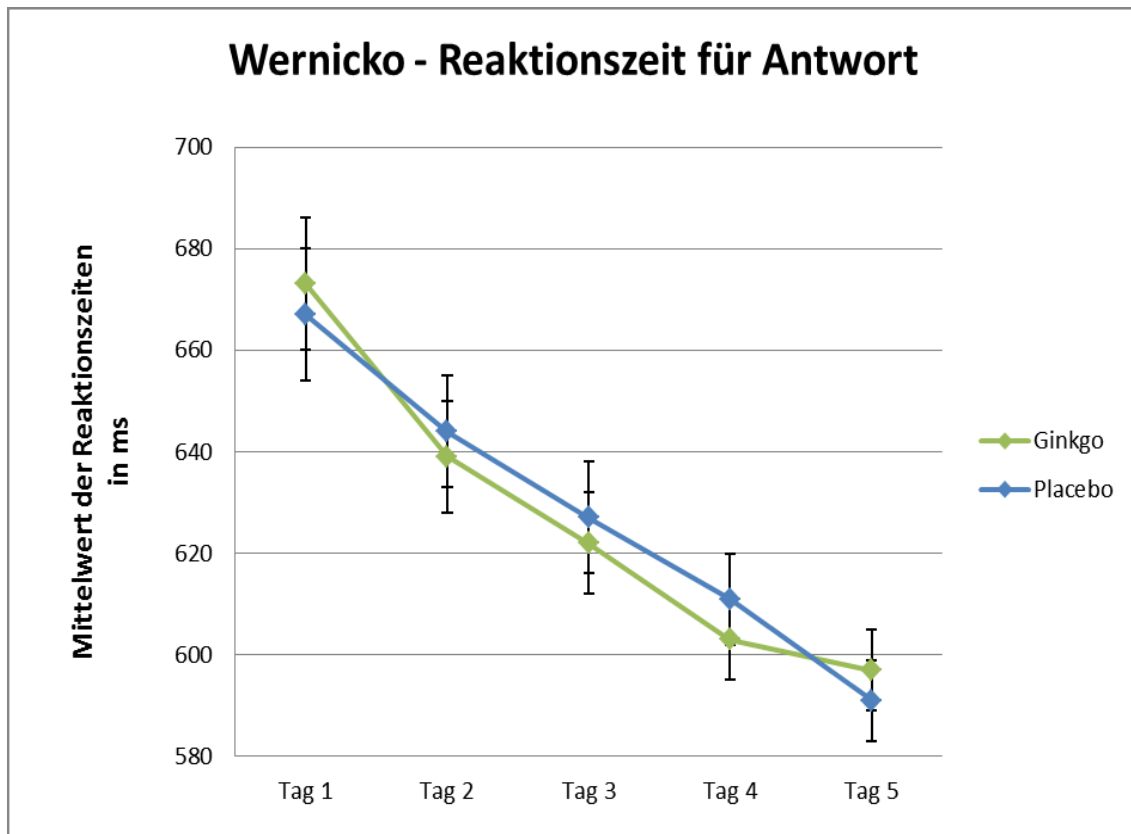


Abbildung 24: Reaktionszeiten im Wernicko Lernparadigma Tag 1-5, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=0,014$ $p=0,905$).

Jedoch zeigt sich eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten von Tag 1 nach Tag 5 sowohl bei der Verum-, als auch bei der Placebogruppe (Mittelwert Tag 1: 670ms, Mittelwert Tag 5: 594ms, $p<0,001$).

Analog erfolgte eine Varianzanalyse der Gruppenunterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe für die Reaktionszeiten bei der Transferaufgabe an den Tagen 5, 5+7 und 5+30. Bei $F(1)=0,584$ und $p=0,447$ ergeben sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

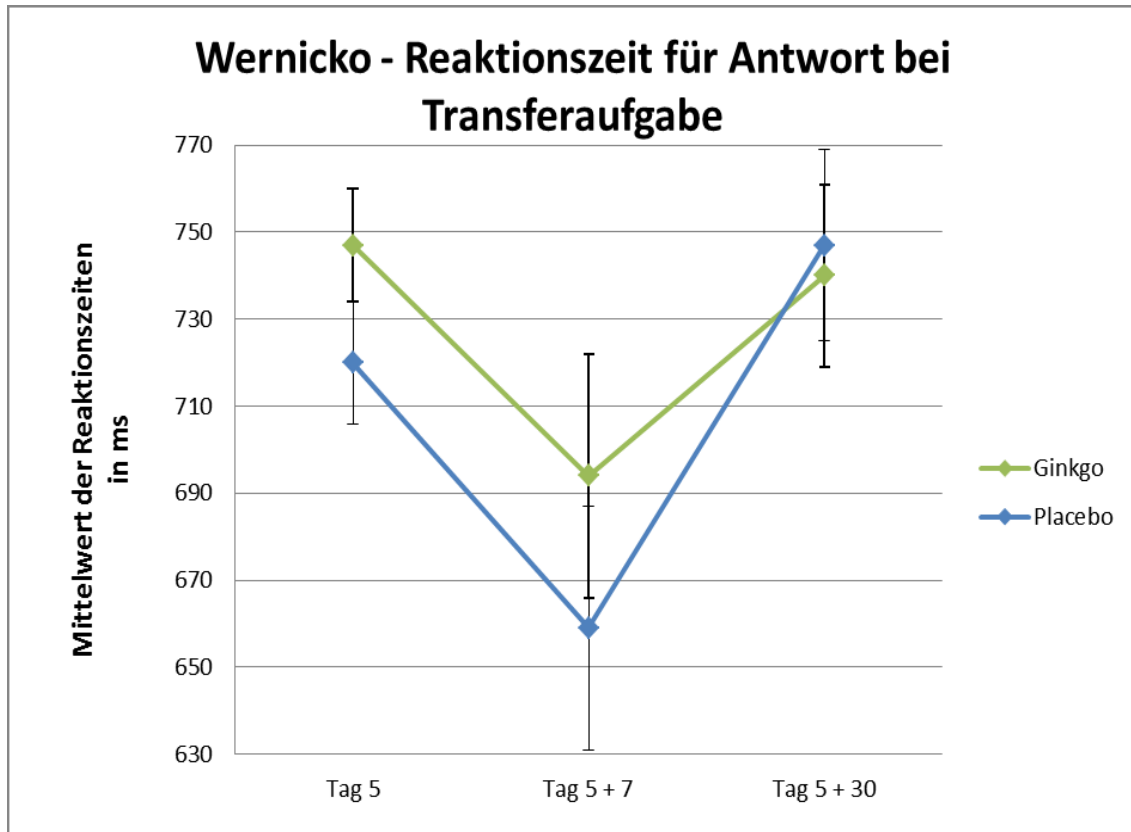


Abbildung 25: Reaktionszeiten bei der Transferaufgabe des Wernicko Lernparadigma Tag 5, Wochen- und Monatstermin, n=82. Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($F(1)=0,584$ $p=0,447$).

Um mögliche Einflussfaktoren auf den Lernerfolg bestimmen zu können sind die Ergebnisse der Probanden im Wernicko Lernparadigma mit den in den neuropsychologischen Testaufgaben erzielten Leistungen in Beziehung gesetzt worden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ergebnis einer Korrelationsanalyse nach Pearson für potentielle Einflussfaktoren auf die Lernleistung. Die Lernleistung ist definiert als die Anzahl korrekter Zuordnungen von Wort und Bild an Tag 5 minus der Anzahl korrekter Zuordnungen von Wort und Bild an Tag 1. Die im Wernicko-Lernparadigma erzielte Gesamtleistung weist bei den neuropsychologischen Testverfahren bei einem nach Bonferroni korrigiertem Signifikanzniveau von $p < 0,0056$ keine signifikanten Korrelationen auf.

4. Ergebnisse

	Korrelationen Lernleistung	mit	Signifikanz
VLMT 1-5	0,126		0,260
VLMT 8	0,034		0,760
Rey Recall	0,015		0,894
VAP 1-3	0,295		0,007
VeAP 1-3	0,195		0,079
RWT p fp	0,258		0,019
HAWIE 1	0,098		0,383
Digit Span b	0,128		0,253
Corsi block b	0,010		0,932

Tabelle 6: Korrelation des Lernergebnisses im Wernicko Lernparadigma mit anderen Faktoren. 2-seitige, Bonferroni-korrigierte Korrelationsanalyse nach Pearson, erstellt mit IBM SPSS Statistics, Version 20.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Diskussion des Studiendesigns

Die Fragestellung dieser Doktorarbeit ist anhand einer klinischen Studie untersucht worden. Das Design der Studie entsprach den Anforderungen, die an einen doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Versuchsaufbau gestellt werden (Stanley 2007).

Die gewählte Form der randomisiert, doppelblind und Placebo kontrolliert durchgeführten Studie ist als Standard bei der Untersuchung von Arzneimittelleffekten auf den Menschen anzusehen. Um valide Daten zur Wirksamkeit von Medikamenten zu bekommen wird im Rahmen der Evidenzbasierten Medizin regelhaft die Durchführung solcher Studien gefordert (Umscheid et al. 2011).

Die Umsetzung dieses Konzeptes kann in der Rückschau als erfolgreich angesehen werden. Im Rahmen der durchgeführten Supervisionen wurden keine grundlegenden Verstöße gegen das Studienprotokoll gefunden. Die Entblindung der Studie konnte regelgerecht nach Abschluss der Untersuchung erfolgen. Eine Notfallentblindung ist nicht notwendig gewesen.

5.1.2 Diskussion des Probandenkollektivs

In die vorliegende Studie sind 92 gesunde Probanden ohne eine Beeinträchtigung ihrer neurokognitiven Leistungsfähigkeit eingeschlossen worden. Das durchschnittliche Alter betrug 24,9 Jahre.

Patienten mit Schlaganfall entstammen häufig einer Bevölkerungsgruppe mit höherem Lebensalter und einer Kombination verschiedener Komorbiditäten (Heuschmann et al. 2011). Hierzu gehören unter anderem kardiovaskuläre Grunderkrankungen wie

5. Diskussion

Hypertonie und Arteriosklerose, endokrinologische Grunderkrankungen wie Diabetes Mellitus, neurologische Grunderkrankungen wie Demenz und psychiatrische Grunderkrankungen wie die Depression.

Das Probandenkollektiv dieser Studie entsprach damit nicht der Zielgruppe, die für eine Neurorehabilitation bei Aphasie nach Schlaganfall in Frage kommt. Eine klinische Studie mit einem entsprechend zusammengestellten Probandenkollektiv könnte bestehende Zweifel an der Übertragbarkeit der hier erzielten Ergebnisse ausräumen.

Allerdings besteht bei vielen Schlaganfallpatienten auf Grund der beschriebenen Komorbiditäten eine Dauermedikation mit verschreibungspflichtigen Medikamenten. Eine Interaktion mit dem dopaminergen System ist dabei für unterschiedliche Arzneimittel (zum Beispiel trizyklische Antidepressiva, Antiemetika) gegeben, ein möglicher dopaminerger Wirkmechanismus von Ginkgo biloba wird vermutet (siehe Abschnitt 2.5.4). Entsprechende Wechselwirkungen müssten bei einer klinischen Studie mit diesem Probandenkollektiv in ihren Effekten berücksichtigt werden oder ausgeschlossen sein.

Um einen Effekt als Neuroenhancer zu untersuchen kann das Probandenkollektiv als Ideal bezeichnet werden. Der Einsatz von Medikamenten mit möglichen Wirkungen im Bereich des Neuroenhancement ist in einer Übersichtsarbeit von Wilens et al. untersucht worden. Ein Schwerpunkt für den Gebrauch solcher Substanzen lag dabei vor allem bei jungen gesunden Menschen an Schulen und Hochschulen (Wilens et al. 2008). Bedingt durch die Art der Probandengewinnung über direkte Ansprache und durch Aushänge ist auch das Studienkollektiv dieser Arbeit aus einem hochschulnahen Umfeld gewonnen. Das Probandenkollektiv dürfte demnach eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen wie die für Neuroenhancement als empfängliche beschriebene Population.

Wie in Abschnitt 2.3.3 geschildert beschreibt der Gebrauch von Neuroenhancern die Nutzung von Substanzen mit der Absicht normale, nicht pathologisch verminderte, kognitive Leistung zu verbessern. Cerebralneurologische Pathologien sollten bei den Probanden demnach nicht vorliegen. Diese Forderung ist durch die Einschlusskriterien zu dieser Studie erfüllt.

5. Diskussion

Für die Teilnahme an dieser Studie ist eine Aufwandsentschädigung von 8€ pro Stunde gezahlt worden. Eine Verzerrung bei der Homogenität des rekrutierten Probandenkollektivs, im Sinne eines Selektions-Bias, kann nicht ausgeschlossen werden.

5.1.3 Diskussion der Operationalisierung

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung von Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 auf den sekundären Spracherwerb zu untersuchen. Um potentielle Auswirkungen nachzuweisen wurde die Fragestellung mittels des Wernicko-Lernparadigmas operationalisiert. Der Aufbau des Wernicko-Lernparadigmas wird in Abschnitt 2.4.3 ausführlich geschildert. Der Einsatz dieses neurokognitiven Testverfahrens zum Nachweis einer gesteigerten Lernleistung ist ein etabliertes Arbeitsmodell. Knecht et al. haben mit dieser Methode eine verbesserte Lernleistung durch den Einsatz von Levodopa nachweisen können (Knecht et al. 2004). Auch in anderen Arbeiten wurde auf das Wernicko Lernparadigma zurückgegriffen (de Vries et al. 2010, Dobel et al. 2010, Breitenstein et al. 2007).

Eine Limitation des Wernicko Lernparadigmas ist jedoch durch den ausschließlichen Gebrauch von Substantiven gegeben. Sprache beruht auch auf Verben und Adjektiven. Im Rahmen des Wernicko Lernparadigmas wird bei der Präsentation von Worten hingegen nur auf Substantive zurückgegriffen. Grammatikalische Regeln werden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Eine Möglichkeit diese Aspekte zusätzlich zu erfassen könnte durch die Erweiterung des Wernicko Lernparadigmas geschaffen werden. Hierbei müssten dann dem bestehenden Kunstlexikon zusätzliche Vokabeln und grammatikalische Regeln hinzugefügt werden.

Trotz dieser Einschränkung ist die Nutzung des Wernicko Lernparadigmas für die Operationalisierung der Fragestellung der durchgeführten Studie geeignet. Als Prädiktor für einen verbesserten sekundären Spracherwerb hat sich dieses Modell bewährt (s.o.).

5. Diskussion

Das Wernicko Lernparadigma basiert nur auf implizitem Lernen. Zwar lassen sich viele Aspekte des sekundären Spracherwerbs durch implizites Lernen beschreiben (Breitenstein et Knecht 2003), allerdings werden damit nicht alle Bereiche des Spracherwerbs abgedeckt. Breitenstein et al. konnten jedoch zeigen, dass der Ansatz des impliziten Lernens genauso auch für den Wiedererwerb von Sprache bei Aphasie Gültigkeit besitzt (Breitenstein et al. 2004). Hierbei kam auch das Wernicko-Sprachlernmodell zum Einsatz.

Bei einem positiven Ergebnis der im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Studie wäre eine Folgestudie mit einem aphasischen Probandenkollektiv also möglich und sinnvoll gewesen um einen klinisch relevanten Effekt nachzuweisen. Der Einsatz des Wernicko-Lernparadigmas hätte dabei erneut seine Berechtigung gehabt.

Für den Bereich des Neuroenhancement gelten die identischen Limitationen des Wernicko-Lernparadigmas wie sie bereits geschildert wurden. Als Methode zum Nachweis gesteigerter kognitiver Fähigkeiten ist der Einsatz dieses Modells als geeignet anzusehen. Verschiedene Arbeiten zeigen Analogien zwischen den Mechanismen bei implizitem Spracherwerb nach Aphasie und den Mechanismen bei Erlernen einer Fremdsprache (Breitenstein et Knecht 2003).

Die Aussagen dieser Studie zum Einsatz von Extrakten auf Basis von Ginkgo biloba für Zwecke des Neuroenhancement haben somit zumindest für den Bereich des sekundären Spracherwerbs einer Fremdsprache eine gewisse Gültigkeit. Bei Nachweis einer gesteigerten Lernleistung im Rahmen dieser Studie hätten sich weiterführende Untersuchungen mit realen Fremdsprachen angeboten.

Andere oder zusätzliche Effekte auf die neurokognitiven Leistungsfähigkeiten sind anhand des Wernicko-Lernparadigmas nicht zu beurteilen.

Die bisher durchgeführten Studien mit Extrakten auf Basis von Ginkgo biloba zum Nachweis positiver Effekte auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit beim Menschen basieren auf unterschiedlichen Studienprotokollen und nutzen gleichzeitig mehrere unterschiedliche neuropsychologische Testverfahren. Für einzelne Subtests zeigen sich unter einer Ginkgo biloba Medikation immer wieder positive Effekte auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit (Silberstein et al. 2011, Kennedy et al 2007, Moulton

5. Diskussion

et al. 2001, Elsabagh et al. 2005, Canter et Ernst 2007, Burns et al. 2006, Solomon et al. 2002, Kennedy et al. 2000, Lee et Birks 2004). Einheitliche Kriterien zur Durchführung und zur Operationalisierung existieren jedoch nicht. Hierdurch wird es erschwert eine valide, reproduzierbare Aussage zur Effektivität einer Ginkgo biloba Medikation zu treffen (Solomon et Michalczuk. 2009).

Die jetzt durchgeführte Studie hat ausschließlich den Effekt auf den sekundären Spracherwerb erfasst. Diese Fokussierung bietet den Vorteil der gezielten Bewertung eines Untersuchungskriteriums. Ergebnisse dieser Studie sind somit jedoch nur auf den sekundären Spracherwerb limitiert, weitergehende Aussagen lassen sich nicht treffen. Jedoch ist dieses definierte Kriterium weiteren Untersuchungen einfacher zugänglich als die bisher untersuchte und nicht präzise definierte „gesteigerte neurokognitive Leistungsfähigkeit“.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Diskussion der Randomisierung

Die Verum- und Placebogruppe unterscheiden sich in den demographischen Parametern nicht voneinander. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen weisen keine signifikanten Unterschiede im Ergebnissniveau auf. Gleiches gilt für die zur Feststellung von Persönlichkeitsmerkmalen durchgeführten Testverfahren.

Signifikante Gruppenunterschiede finden sich nur für wenige biologische Marker, nämlich bei systolischem Blutdruck, Erythrozytenkonzentration und der Kaliumkonzentration. Die Gruppenunterschiede in Erythrozytenkonzentration (4,71 Mio./ μ l +- 0,37 in der Verumgruppe zu 4,44 Mio./ μ l +- 0,43 in der Placebogruppe) und Kaliumkonzentration (3,97 mmol/l +- 0,24 in der Verumgruppe zu 4,08 mmol/l +- 0,24 in der Placebogruppe) weisen absolut nur einen geringen Wert auf. Beide Werte liegen im physiologischen Normalbereich. Ein Einfluss auf Lernvorgänge ist bei diesen geringen Unterschieden nicht zu erwarten.

5. Diskussion

Die Höhe des systolischen Blutdrucks wurde bei der Einschlussuntersuchung vor Beginn der Medikation im Mittel für die Verumgruppe mit 137,98mmHg \pm 15,84 und für die Placebogruppe mit 129,53mmHg \pm 18,56 gemessen.

Die Gruppenunterschiede bei der Höhe des systolischen Blutdrucks setzten sich auch an den Lerntagen 1-5 fort. In Hinblick auf diesen biologischen Parameter ist die Randomisierung nicht gelungen. Die Differenz der Mittelwerte der an den Tagen 1-5 erhobenen Werte liegt bei 6,2mmHg. Zu hoher oder zu geringer Blutdruck kann negative Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten haben (Thifault et al. 2001, Elias et al. 1993). Die Auswirkungen auf das bei dem Wernicko Lernparadigma erzielte Ergebnis werden nachfolgend in Abschnitt 5.2.3 diskutiert.

5.2.2 Diskussion der unspezifischen Aktivierung

Die unspezifische Aktivierung der Probanden kann Einfluss auf die Lernleistung nehmen. Motivierte Probanden und Probanden mit höherer Aufmerksamkeit können bessere Leistung erzielen.

Verschiedene Parameter dienen als Indikatoren der unspezifischen Aktivierung. Hauptfaktoren waren die Pulsfrequenz, der Blutdruck und die Reaktionszeiten der Probanden. Hinsichtlich Pulsfrequenz und Reaktionszeiten zeigen sich zwischen Verum- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede. Die schnellere Antwortgeschwindigkeit der Probanden bei der Reaktionszeitaufgabe von Tag 1 nach Tag 5 ist nicht signifikant und findet sich gleichermaßen bei Verum- und Placebogruppe. Dieser Effekt findet sich mit signifikantem Ergebnis auch für die Antwortzeit bei der Lernaufgabe. Von Tag 1 nach Tag 5 nimmt sowohl bei der Verum-, als auch bei der Placebogruppe die benötigte Zeit bis zur Antwort ab (Mittelwert Tag 1: 670ms, Mittelwert Tag 5: 594ms, $p < 0,001$). Hier kommen Lerneffekte bei der Aufgabenbewältigung zum Tragen.

Wie in Abschnitt 5.2.1 schon beschrieben findet sich in der Verumgruppe an den Tagen 1-5 ein im Mittel höherer Blutdruck. Dieser im Vergleich zur Placebogruppe erhöhte Blutdruck ist nicht auf die Lerntage beschränkt, sondern findet sich schon bei der

5. Diskussion

initialen Einschlussuntersuchung. Ein Effekt der Ginkgo biloba Medikation liegt folglich nicht vor. Die Medikation mit Ginkgo biloba vermittelte keine indirekten Effekte im Sinne einer Modulation der allgemeinen Aufmerksamkeit.

Auch durch eine Beeinflussung der affektiven Lage sind fördernde oder hemmende Auswirkungen auf die neurokognitiven Fähigkeiten der Probanden zu erwarten. Die Score-Werte von Verum- und Placebogruppe vor Durchführung der Lernsitzung an den Tagen 1-5 zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich positiver oder negativer Affekte. Nach absolvierter Lernsitzung sind ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf positive oder negative Affekte zwischen den Gruppen nachweisbar. Eine erleichterte oder erschwerte Aufgabenbewältigung durch Beeinflussung der affektiven Einstellung der Probanden ist für den applizierten Ginkgo biloba Extrakt nicht nachweisbar.

5.2.3 Diskussion der Lernleistung

Die Lernleistungen von Verum- und Placebogruppe bei implizitem Spracherwerb haben sich in der durchgeführten Studie nicht signifikant unterschieden. Ein positiver Effekt der Medikation mit einem Ginkgo biloba Extrakt lässt sich nicht nachweisen.

Das Ergebnis deckt sich jedoch mit Erkenntnissen aus anderen Studien zur Wirkung von Ginkgo biloba Extrakten bei Gesunden (Kennedy et al 2007, Moulton et al. 2001, Elsabagh et al. 2005, Canter et al. 2007, Solomon et al. 2002, Kennedy et al. 2000). Im Rahmen dieser Studien wurden keine, oder nur geringe Effekte auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit gefunden (siehe Abschnitt 4.3). Der fehlende Nachweis positiver Wirkungen von Ginkgo biloba Extrakten auf den sekundären Spracherwerb im Rahmen dieser Untersuchung ist demnach mit den Ergebnissen der genannten Studien vereinbar. Mit dem hier angewandten Schema lässt sich durch die Medikation mit Ginkgo biloba keine Verbesserung der kognitiven Leistung bei sekundärem Spracherwerb nachweisen.

Womöglich könnte eine höhere Dosierung des Ginkgo biloba Extraktes zu einer nachweisbaren Wirksamkeit führen. Die Beeinflussung neurokognitiver Fähigkeiten

5. Diskussion

erfolgt in einer dosisabhängigen Wirkung (Kennedy et al. 2000, Gong et al. 2006). Höhere Dosen eines Ginkgo biloba Extraktes verringerten die Bearbeitungszeiten für vorgegebene Testaufgaben im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen. Tierexperimentell werden Dosen von 20-100mg*kg Körpergewicht EGb761 appliziert um Effekte auf den Dopaminstoffwechsel nachweisen zu können (Yoshitake et al. 2010, Su et al. 2009). Diese Werte liegen jedoch deutlich über den Dosierungen, die in klinischen Studien an menschlichen Probanden angewandt werden. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Dosis von 240mg/d appliziert. Direkte Kontrolle über die Einnahme der Studienmedikation bestand nur während der fünftägigen Lernsitzungen. Eine höhere Dosierung der Studienmedikation könnte eventuell einen signifikanten positiven Effekt zur Folge haben.

Jedoch konnte beim Menschen auch eine Verminderung positiver Effekte bei zu hoher Dosierung von Ginkgo biloba Extrakten beobachtet werden (Kennedy et al. 2000, Kotil et al. 2008). Einen positiven Effekt auf mnestiche Prozesse haben Kennedy et al. nur bei 120mg/d eines Ginkgo biloba Extraktes, nicht jedoch bei höheren Dosierungen, finden können. Dies würde eher für eine Verminderung der Testdosis sprechen. Letztendlich ist eine abschließende Festlegung der optimalen Dosierung noch nicht erfolgt. In dieser Studie wurde eine gängige Standarddosis eingesetzt.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben hat der Neurotransmitter Dopamin das Potential Lernleistungen positiv zu beeinflussen. Tierexperimentell an Ratten nachgewiesen können Ginkgo biloba Extrakte den intracerebralen Dopaminspiegel steigern und die Konzentration der Dopaminrezeptoren erhöhen (Yoshitake et al. 2010, Su et al. 2009, White et al. 1996). Hierfür sind Dosen von 20-100mg*kg Körpergewicht EGb761 genutzt worden. Dieser Wirkmechanismus ist für den Menschen bisher nicht sicher nachgewiesen. Auch sind den Probanden in dieser Studie nur Tagesdosen von 240mg EGb761 appliziert worden. Die fehlenden Gruppenunterschiede hinsichtlich der Lernleistung ließen sich also auch durch eine zu geringe, oder fehlende Beeinflussung des cerebralen Dopaminstoffwechsel erklären.

Generell muss festgestellt werden, dass bisher kein etabliertes Modell zu Wirksamkeit und Wirkmechanismus von Ginkgo biloba Extrakten beim Menschen existiert.

5. Diskussion

Auch das Aktivitätsmuster dopaminergener Neurone hat einen Einfluss auf Lernvorgänge (siehe Abschnitt 2.3.2). Für positive Effekte ist hauptsächlich eine phasische Dopaminausschüttung verantwortlich. Tonische Aktivität dopaminergener Neurone kann Lernleistungen negativ beeinflussen (Breitenstein et al. 2006b). Im Rahmen dieser Studie haben die Probanden über einen Zeitraum von vier Wochen täglich den Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 eingenommen.

Dauerhafte Einnahme von Ginkgo biloba Extrakten führt zu kontinuierlich hohen Plasmaspiegeln der enthaltenen Flavonoide bei Ratten (Rangel-Ordóñez et al. 2010). Modulierende Effekte der Ginkgo biloba Medikation könnten die Aktivität dopaminergener Neurone beeinflussen. Ein positiver Effekt auf die Langzeitpotenzierung und damit auf die Lernleistung beim sekundären Spracherwerb wäre bei Zunahme phasischer Aktivität möglich. Eine Abnahme der Lernleistung wäre bei Zunahme von tonischer Aktivität möglich. Eine mögliche niedrige Erhöhung der dopaminergen Spiegel kann auch zunächst nur zu einer Aktivierung von Autorezeptoren dopaminergener Neurone führen und nicht einen phasischen postsynaptischen Effekt zur Folge haben (Campbell-Meiklejohn et al. 2011). Die Aktivierung der Autorezeptoren beeinträchtigt phasische Aktivität und hemmt Lernprozesse (Santesso et al. 2009). Weder Steigerung, noch Minderung der Lernleistung der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe sind aufgetreten. Eine ausgeprägte Modulation des Aktivitätsmusters dopaminergener Neurone ist demnach nicht wahrscheinlich, da hierdurch eine Leistungsänderung der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe zu erwarten gewesen wäre (Breitenstein et al. 2006b).

Das Probandenkollektiv, das für die Teilnahme an dieser Studie gewonnen werden konnte, hat zum großen Teil einen bildungsaffinen Hintergrund. Die Ursachen hierfür sind in Abschnitt 5.1.2 dargelegt worden. Durch die neuropsychologischen Einschlusskriterien ist Probanden mit überdurchschnittlichen Testleistungen die Teilnahme an der Studie verwehrt worden. Trotzdem stellt das Probandenkollektiv eine Gruppe mit eher hohen neurokognitiven Fähigkeiten dar. Im Sinne eines Ceiling-Effektes erscheint es möglich, dass eventuell vorhandene positive Effekte der Ginkgo biloba Medikation bei diesem Probandenkollektiv nicht ausgereicht haben, um eine

5. Diskussion

signifikante Verbesserung der kognitiven Prozesse zu bewirken. Zum Nachweis einer Leistungssteigerung bei der Subgruppe der eher leistungsschwachen Probanden fehlte für valide Aussagen eine ausreichend hohe Probandenzahl.

Eine Verschärfung der Einschlusskriterien hinsichtlich der neuropsychologischen Kriterien und eine Rekrutierung von Probanden mit eher hochschulfernem Hintergrund erscheinen für zukünftige Studien als Möglichkeiten einen potentiell vorhandenen Ceiling-Effekt zu vermeiden.

Zu hoher oder zu niedriger Blutdruck kann negative Effekte auf neurokognitive Fähigkeiten und somit auch auf Lernvorgänge haben (Thifault et al. 2001, Elias et al. 1993). Das Verumkollektiv in dieser Studie hatte einen signifikant höheren Blutdruck als das Placebokollektiv (s.o.). Negative Einflüsse auf die mnestischen Fähigkeiten werden jedoch erst bei hypertensiven Blutdruckwerten und bei langjähriger Exposition erwartet (Unverzagt et al. 2011). Das mittlere Alter der Probanden der Verumgruppe lag bei 24,4 Jahren. Ein Ausschlusskriterium für diese Studie stellten Erkrankungen des kardiovaskulären Systems dar. Auch bei bestehenden Unterschieden zwischen den Gruppen handelt es sich letztendlich um ein gesundes Kollektiv. Der Unterschied der mittleren Blutdruckwerte zwischen Verum- und Placebogruppe den Tagen 1-5 liegt bei 6,2mmHg. Hierbei zu erwartende Effekte auf neurokognitive Fähigkeiten würden nur minimale Auswirkungen haben. Für zukünftige Studien empfiehlt es sich jedoch trotzdem auf eine stärkere Gruppengleichheit bezüglich der Blutdruckwerte zu achten.

Alle in die Studie eingeschlossenen Probanden haben eine Aufwandsentschädigung von 8€ pro Stunde erhalten. Hierdurch ist ein finanzieller Anreiz entstanden sich an der Studie zu beteiligen. Die Zahlungen erfolgten unabhängig von der Motivation oder der Mitarbeit der Probanden. Unmotivierte Probanden könnten an der Studie nur aus finanziellem Interesse teilgenommen haben. Bei fehlender Motivation und Mitarbeit sind negative Auswirkungen auf die Lernleistung der Probanden zu erwarten. Von den 98 in die Studie eingeschlossenen Probanden haben nur 82 eine Lernleistung von mindestens 15% erzielt. Fehlende Motivation kann Ursache dieser geringen Lernleistung gewesen sein.

5. Diskussion

Die Probanden dieser Studie wurden bezüglich der Einnahme der Studienmedikation in der Medikationsphase einmalig telefonisch befragt. Diese telefonische Kontrolle ermöglicht jedoch keine sichere Aussage zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme. Es ist möglich, dass sich Probanden nicht an das Einnahmeschema gehalten haben und die Einnahme der Medikation vergessen wurde. Als zusätzlichen Kontrollparameter wurden die leeren Medikamentenblister eingesammelt. Durch absichtliches Vernichten überzähliger Tabletten hätten Probanden eine regelhafte Einnahme vortäuschen können. Während der Lernphase wurde die Medikation unter Beobachtung eingenommen.

Eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Plasmaspiegel aktiver Ginkgo biloba Metaboliten hätte hinsichtlich des Einnahmeverhaltens der Probanden Sicherheit gegeben.

Bei hohen Halbwertszeiten der therapeutischen Bestandteile erscheint jedoch das singuläre Auslassen einer Tagesdosis als nicht gravierend (Rangel-Ordóñez et al. 2010). Kontinuierliches Fehlverhalten bei der Medikation erscheint unwahrscheinlich, hätte jedoch deutliche Auswirkungen auf die Plasmakonzentration aktiver Metaboliten.

6. Ausblick

6.1 Klinische Relevanz der Studie

Alternative und naturheilkundliche Therapieverfahren werden in unserer heutigen Gesellschaft immer stärker durch Patienten nachgefragt. Häufig werden diese Präparate vom Patienten eigenverantwortlich additiv zu schulmedizinischen Therapeutika eingenommen oder auch als einziges Heilmittel eingesetzt. Der klinische Nutzen solcher Substanzen ist häufig nicht hinreichend belegt (Ernst et al. 2004). Wie in Abschnitt 2.5.3 dargelegt stehen auch Präparate auf Basis von Ginkgo biloba im Fokus der wissenschaftlichen Diskussion. Für das Jahr 2010 werden 104 Veröffentlichungen unter dem MeSH-Term Ginkgo biloba über die Meta-Datenbank PubMed der United States National Library of Medicine angegeben.

Der Schwerpunkt der Forschung liegt dabei hauptsächlich auf dem Einsatz von Ginkgo biloba bei neurodegenerativen Erkrankungen. Das im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchte Probandenkollektiv hatte keine kognitiven Einschränkungen. Die Fragestellung zielte auf den Nachweis einer verbesserten Lernleistung durch den Einsatz eines Ginkgo biloba Extraktes. Untersuchungen zu diesem Themenkomplex sind bisher nur spärlich und meist mit geringem Probandenkollektiv durchgeführt worden (Canter et Ernst 2007). Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde speziell erstmalig der Effekt einer Ginkgo biloba Medikation auf den sekundären Spracherwerb untersucht.

Das potentielle Anwendungsgebiet ist gerade in diesem Bereich mit der Neurorehabilitation aphasischer Patienten nach Schlaganfall sehr groß (Code et Petheram 2011). In Abschnitt 2.4.2 ist ein Einblick in die Bedeutung der Neurorehabilitation nach Schlaganfall für den Bereich der Aphasie gegeben worden. Da die bisherigen Untersuchungen für Ginkgo biloba Extrakte nur geringe Raten an unerwünschten Arzneimittelreaktionen gezeigt haben, hätte sich bei einem positiven Effekt womöglich eine neue Therapiealternative oder Therapieergänzung zu

6. Ausblick

bestehenden Verfahren ergeben können. Hinsichtlich der Diskussion eines möglichen Synergismus mit Antikoagulantien und einem dadurch erhöhtem Blutungsrisiko zeigen Übersichtsarbeiten für Extrakte auf Basis von Ginkgo biloba keinen sicheren Zusammenhang (Izzo et Ernst 2009).

In dieser Studie konnte für den sekundären Spracherwerb kein statistisch signifikanter Vorteil bei einer Medikation mit dem Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 gegenüber einem Placebo nachgewiesen werden. Dieses negative Ergebnis ist in den Kontext bereits durchgeführter und zukünftig noch durchzuführender Studien und Untersuchungen einzuordnen. Dabei deutet das Ergebnis dieser Studie darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Wirkung des Ginkgo biloba Extraktes EGb 761 für den Bereich der Neurorehabilitation gering ist. Eine abschließende Beurteilung zur Wirksamkeit des Phytotherapeutikums Ginkgo biloba für den Bereich der Neurorehabilitation ist auf Grund der noch immer uneinheitlichen Studienlage jedoch nicht möglich (Liu 2006). Hier besteht weiterhin der Bedarf an zusätzlichen, methodisch hochwertigen Studien mit großem Probandenkollektiv.

Der Bereich des Neuroenhancing ist auf Grund ethischer und medizinischer Bedenken umstritten. Forschungs- und Studienergebnisse mit diesem Schwerpunkt werden von der allgemeinen Öffentlichkeit jedoch mit großem Interesse wahrgenommen (Blech 2009). Der potentielle Anwendungsbereich ist hierbei nicht nur auf Schüler oder Studenten beschränkt. Unter dem Schlagwort „Lebenslanges Lernen“ ist die Bedeutung ständiger Fort-/ und Weiterbildung mittlerweile auch im Berufsleben akzeptiert. Untersuchungen von Greely et al. und von Bogle und Smith fanden für US-amerikanische Studenten Nutzungsraten von bis zu 3% für Substanzen die zum Neuroenhancing genutzt werden können (Greely et al. 2008, Bogle et Smith 2009).

Für phytotherapeutische Arzneimittel auf Basis von Ginkgo biloba wurden vereinzelt Untersuchungen zum Nachweis einer Leistungssteigerung für mnestiche Fähigkeiten bei gesunden Probanden unternommen (Silberstein et al. 2011, Kennedy et al 2007, Moulton et al. 2001, Elsabagh et al. 2005, Canter et al. 2007, Solomon et al. 2002, Kennedy et al. 2000). Die dabei gewonnenen Ergebnisse waren uneinheitlich. Im

6. Ausblick

Rahmen dieser Doktorarbeit wurde nun erstmalig speziell der Einfluss eines Ginkgo biloba Extraktes auf den sekundären Spracherwerb untersucht.

Aufgrund der geringen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der biologischen Ausgangssubstanz handelt es sich bei dem Extrakt auf Basis von Ginkgo biloba um ein potentiell sicheres und von der Allgemeinheit positiv wahrgenommenes Medikament. Bei einer Erweiterung der Indikation für den Bereich des Neuroenhancement hätte sich eine interessante Alternative zu den bereits für diesen Zweck genutzten Medikamenten ergeben. Im Rahmen dieser Studie gelang kein Nachweis einer Wirksamkeit bei der Verbesserung des sekundären Spracherwerbs durch eine Medikation mit einem Ginkgo biloba Extrakt.

Für den Einsatz von Medikamenten auf Basis von Ginkgo biloba im Bereich des Neuroenhancement bedarf es noch weiterer Untersuchungen. Trotz des eindeutigen Ergebnisses kann mit den im Rahmen dieser klinischen Studie gewonnenen Daten kein Anspruch auf eine abschließende Bewertung der Wirksamkeit von Extrakten aus Ginkgo biloba erhoben werden. Hierzu gilt es weitere, ebenfalls qualitativ hochwertige Studien mit großem Probandenkollektiv durchzuführen.

6.2 Forschungsausblick

Gegenwärtig findet sich im Bereich der Phytotherapeutika, gerade im asiatischen Raum, eine rege Forschungstätigkeit zu Einsatzmöglichkeiten von Extrakten auf Basis von Ginkgo biloba (Huang et al. 2011, Sati et Joshi 2011, Zhang et al. 2011). Einflüsse auf kognitive und mnestiche Leistungsfähigkeit stehen dabei, neben vielfältigen anderen Aspekten, im Fokus der Forschung.

Die Vielzahl an unterschiedlichen Ansätzen dieser Forschungsprojekte stellt dabei womöglich ein reichhaltiges Potential für zukünftige Entdeckungen auf dem Gebiet der Neurokognition bereit. Gleichzeitig fehlt aber auch ein ordnendes Konzept. Bisher bestehen keine einheitlichen Kriterien, in welcher Dosis und Dauer eine Medikation mit Ginkgo biloba erfolgen sollte. Studien zu diesem Thema arbeiten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Dosismengen, Zubereitungen und Applikationsschemata. Diese

6. Ausblick

Tatsache ist zwar bereits bekannt, konnte bisher aber nicht behoben werden (Solomon et Michalczuk 2009). Die Formulierung verbindlicher Standards wäre eine grundlegende Voraussetzung um die Vergleichbarkeit erzielter Forschungsergebnisse zu gewährleisten. Jedoch ist hier auch zukünftig keine einheitliche Vorgehensweise zu erwarten. Dies wird somit weiterhin dazu beitragen, dass eine abschließende Beurteilung zum Einsatz von Ginkgo biloba im Themenfeld der Neurokognition erschwert wird.

Die Weiterentwicklung der Neurorehabilitation nach Schlaganfall stellt auch zukünftig ein gewichtiges Forschungsfeld dar. Wie in Abschnitt 2.4.2 dargestellt sind die Auswirkungen eines Schlaganfalls sowohl auf das betroffene Individuum, als auch auf die Gesamtgesellschaft immens. Das Wiedererlangen verloren gegangener Fertigkeiten in kürzerer Zeit bietet daher medizinisch und wirtschaftlich große Chancen. Neue medikamentöse oder interventionelle Ansätze sind Gegenstand der Forschung (Zorowitz et Brainin 2011, Langhorne et al. 2011). Als viel versprechend könnte sich in diesem Zusammenhang zum Beispiel die Nutzung der transkraniellen Gleichstromstimulation erweisen (Flöel et al. 2008, Baker et al. 2010, Schlaug et al. 2011).

7. Zusammenfassung

Die vorliegende prospektive Studie mit 98 Probanden hat bei einem placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studiendesign keine signifikante Verbesserung in der Lernleistung bei Spracherwerb nach Medikation mit dem Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 gefunden.

98 gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 45 Jahren haben über einen Zeitraum von 26 +/- 3 Tagen entweder täglich 240mg EGb 761 oder ein Placebo eingenommen. An den letzten fünf Tage der Einnahme erfolgte 90 Minuten nach Einnahme jeweils die Lernaufgabe. Hierbei wurden den Probanden 50 Worte aus einem Kunstlexikon und 50 Bilder gezeigt. Die Probanden sollten die korrekte Zuordnung von Bild und Wort lernen. Der Lernerfolg wurde zusätzlich nach einer Woche und nach einem Monat kontrolliert.

Der Vergleich von Placebogruppe und Verumgruppe zeigt hinsichtlich der Lernleistung bei dieser Aufgabe keine signifikanten Unterschiede. Ein Einfluss von Moderatorvariablen kann nicht festgestellt werden.

Der Einsatz des Ginkgo biloba Extraktes EGb 761, nach dem in dieser Studie angewandten Schema, ist zur Steigerung der Lernleistung bei sekundärem Spracherwerb nicht Erfolg versprechend.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Ahlemeyer B, Selke D, Schaper C, Klumpp S, Krieglstein J.
Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type-2C.
Eur J Pharmacol. 2001 Oct 26;430(1):1-7. PubMed PMID: 11698056.
- 2 Alberini CM.
Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity.
Physiol Rev. 2009 Jan;89(1):121-45. Review. PubMed PMID: 19126756.
- 3 Alvarez GA, Cavanagh P.
The capacity of visual short-term memory is set both by visual information load
and by number of objects.
Psychol Sci. 2004 Feb;15(2):106-11. PubMed PMID: 14738517.
- 4 Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2001)
Regensburger Wortflüssigkeits-test (RWT)
Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen, Bern
- 5 Baddeley A.
Working memory: looking back and looking forward.
Nat Rev Neurosci. 2003 Oct;4(10):829-39. Review. PubMed PMID: 14523382.
- 6 Baddeley AD, Hitch G. (1974).
Working memory.
In G.H. Bower (Ed.), The psychology of learning and motivation: Advances in
research and theory (Vol. 8, pp. 47--89). New York: Academic Press.

8. Literaturverzeichnis

- 7 Badgaiyan RD, Fischman AJ, Alpert NM.
Striatal dopamine release in sequential learning.
Neuroimage. 2007 Nov 15;38(3):549-56. Epub 2007 Aug 15. PubMed PMID: 17888684
- 8 Bailey CH, Giustetto M, Huang YY, Hawkins RD, Kandel ER.
Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory?
Nat Rev Neurosci. 2000 Oct;1(1):11-20. Review. PubMed PMID: 11252764.
- 9 Baker JM, Rorden C, Fridriksson J.
Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia.
Stroke. 2010 Jun;41(6):1229-36. Epub 2010 Apr 15. PubMed PMID: 20395612.
- 10 Bao S, Chan VT, Merzenich MM.
Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons.
Nature. 2001 Jul 5;412(6842):79-83. PubMed PMID: 11452310.
- 11 Barco A, Lopez de Armentia M, Alarcon JM.
Synapse-specific stabilization of plasticity processes: the synaptic tagging and capture hypothesis revisited 10 years later.
Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(4):831-51. Epub 2008 Jan 15. Review. PubMed PMID: 18281094.
- 12 Barco A, Patterson SL, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A, Kandel ER.
Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for the maintenance of LTP and its synaptic capture.
Neuron. 2005 Oct 6;48(1):123-37. Erratum in: Neuron. 2011 Mar 10;69(5):1037.
Patterson, Susan [corrected to Patterson, Susan L]. Neuron. 2007 Dec 6;56(5):936. PubMed PMID: 16202713.

8. Literaturverzeichnis

- 13 Barco A, Alarcon JM, Kandel ER.
Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture.
Cell. 2002 Mar 8;108(5):689-703. PubMed PMID: 11893339.
- 14 Barkenau P, Ostendorf F (1993)
NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI).
Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen, Bern
- 15 Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Temel Y.
Nucleus accumbens and impulsivity.
Prog Neurobiol. 2010 Dec;92(4):533-57. Epub 2010 Sep 8. Review. PubMed PMID: 20831892.
- 16 Beauducel A, Brocke B, Strobel AL, Strobel An (1999)
Sensation Seeking Skalen Form V (SSS-V)
Verlag Hans Huber, Bern
- 17 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J.
An inventory for measuring depression.
Arch Gen Psychiatry. 1961 Jun;4:561-1. PubMed PMID: 13688369.
- 18 Berke JD, Hyman SE.
Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory.
Neuron. 2000 Mar;25(3):515-32. Review. PubMed PMID: 10774721.
- 19 Berns GS, Cohen JD, Mintun MA.
Brain regions responsive to novelty in the absence of awareness.
Science. 1997 May 23;276(5316):1272-5. PubMed PMID: 9157889.

8. Literaturverzeichnis

- 20 Berthier ML.
Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment.
Drugs Aging. 2005;22(2):163-82. Review. PubMed PMID: 15733022.
- 21 Birks J, Grimley Evans J.
Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia.
Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003120. Review. PubMed
PMID: 19160216.
- 22 Bliss TV, Lømo T.
Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the
anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path.
J Physiol. 1973 Jul;232(2):331-56. PubMed PMID: 4727084
- 23 Blech J, Demmer U, Ludwig U, Scheuermann C.
DER SPIEGEL 44/2009 S. 46-51.
- 24 Bogle KE, Smith BH.
Illicit methylphenidate use: a review of prevalence, availability, pharmacology,
and consequences.
Curr Drug Abuse Rev. 2009 May;2(2):157-76. Review. PubMed PMID:
19630746.
- 25 Boot BP, Partridge B, Hall W.
Better evidence for safety and efficacy is needed before neurologists prescribe
drugs for neuroenhancement to healthy people.
Neurocase. 2011 Oct 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22007842.

8. Literaturverzeichnis

- 26 Bracha V, Zbarska S, Parker K, Carrel A, Zenitsky G, Bloedel JR.
The cerebellum and eye-blink conditioning: learning versus network performance hypotheses.
Neuroscience. 2009 Sep 1;162(3):787-96. Epub 2008 Dec 30. Review. PubMed PMID: 19162131.
- 27 Brand M, Markowitsch HJ.
Chapter 3.5: The role of the prefrontal cortex in episodic memory
In: Handbook of Episodic Memory Volume 18, 2008, Pages 317-341, 619.
Hrsg.: Dere E, Easton A, Nadel L, Huston JP.
- 28 Breitenstein C, Zwitserlood P, de Vries MH, Feldhues C, Knecht S, Döbel C.
Five days versus a lifetime: intense associative vocabulary training generates lexically integrated words.
Restor Neurol Neurosci. 2007;25(5-6):493-500. PubMed PMID: 18334767.
- 29 Breitenstein C, Flöel A, Korsukewitz C, Wailke S, Bushuven S, Knecht S.
A shift of paradigm: from noradrenergic to dopaminergic modulation of learning?
J Neurol Sci. 2006 Oct 25;248(1-2):42-7. Epub 2006 Jul 11. PubMed PMID: 16815467.
- 30 Breitenstein C, Korsukewitz C, Flöel A, Kretschmar T, Diederich K, Knecht S.
Tonic dopaminergic stimulation impairs associative learning in healthy subjects.
Neuropsychopharmacology. 2006 Nov;31(11):2552-64. Epub 2006 Jul 26.
PubMed PMID: 16880771.
- 31 Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster AF, Sommer J, Wolbers T, Knecht S.
Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon.
Neuroimage. 2005 Apr 15;25(3):958-68. PubMed PMID: 15808996.

8. Literaturverzeichnis

- 32 Breitenstein C, Wailke S, Bushuven S, Kamping S, Zwitserlood P, Ringelstein EB, Knecht S.
D-amphetamine boosts language learning independent of its cardiovascular and motor arousing effects.
Neuropsychopharmacology. 2004 Sep;29(9):1704-14. PubMed PMID: 15114342.
- 33 Breitenstein C, Knecht S.
Language acquisition and statistical learning.
Nervenarzt. 2003 Feb;74(2):133-43. Review. German. PubMed PMID: 12596014.
- 34 Breitenstein C, Knecht S.
Development and validation of a language learning model for behavioral and functional-imaging studies.
J Neurosci Methods. 2002 Mar 15;114(2):173-9. PubMed PMID: 11856568.
- 35 Brickenkamp R (2000)
Aufmerksamkeits-Belastungs – Test (d2)
Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen, Bern
- 36 Burns NR, Bryan J, Nettelbeck T.
Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults.
Hum Psychopharmacol. 2006 Jan;21(1):27-37. PubMed PMID: 16329161.
- 37 Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW.
Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder.
Neuropsychopharmacology. 2002 Nov;27(5):699-711. PubMed PMID: 12431845.

8. Literaturverzeichnis

- 38 Campbell-Meiklejohn D, Wakeley J, Herbert V, Cook J, Scollo P, Ray MK, Selvaraj S, Passingham RE, Cowen P, Rogers RD.
Serotonin and dopamine play complementary roles in gambling to recover losses.
Neuropsychopharmacology. 2011 Jan;36(2):402-10. Epub 2010 Oct 27. PMID: 20980990
- 39 Canter PH, Ernst E.
Ginkgo biloba is not a smart drug: an updated systematic review of randomised clinical trials testing the nootropic effects of G. biloba extracts in healthy people.
Hum Psychopharmacol. 2007 Jul;22(5):265-78. Review. PubMed PMID: 17480002.
- 40 Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P.
Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum.
Eur J Neurosci. 2001 Mar;13(6):1071-7. Review. PubMed PMID: 11285003.
- 41 Code C, Petheram B.
Delivering for aphasia.
Int J Speech Lang Pathol. 2011 Feb;13(1):3-10. Review. PubMed PMID: 21329405.
- 42 Cohen NJ, Squire LR.
Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that.
Science. 1980 Oct 10;210(4466):207-10. PubMed PMID: 7414331.
- 43 Cohen-Salmon C, Venault P, Martin B, Raffalli-Sébille MJ, Barkats M, Clostre F, Pardon MC, Christen Y, Chapouthier G.
Effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) on learning and possible actions on aging.
J Physiol Paris. 1997 Dec;91(6):291-300. PubMed PMID: 9457661.

8. Literaturverzeichnis

- 44 Conway CM, Pisoni DB.
Neurocognitive basis of implicit learning of sequential structure and its relation to language processing.
Ann N Y Acad Sci. 2008 Dec;1145:113-31. Review. PubMed PMID: 19076393.
- 45 Cooper SJ, Donald O.
Hebb's synapse and learning rule: a history and commentary.
Neurosci Biobehav Rev. 2005 Jan;28(8):851-74. Review. PubMed PMID: 15642626.
- 46 Cowansage KK, LeDoux JE, Monfils MH.
Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity.
Curr Mol Pharmacol. 2010 Jan;3(1):12-29. Review. PubMed PMID: 20030625.
- 47 Crawford JR, Henry JD.
The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample.
Br J Clin Psychol. 2004 Sep;43(Pt 3):245-65. PubMed PMID: 15333231.
- 48 Crocker AD
Dopamine- mechanisms of action.
Aust Prescr 1994;17:17-21
- 49 Dafer RM, Rao M, Shareef A, Sharma A.
Poststroke depression.
Top Stroke Rehabil. 2008 Jan-Feb;15(1):13-21. Review. PubMed PMID: 18250069.

8. Literaturverzeichnis

- 50 de Vries MH, Ulte C, Zwitterlood P, Szymanski B, Knecht S.
Increasing dopamine levels in the brain improves feedback-based procedural learning in healthy participants: an artificial-grammar-learning experiment. *Neuropsychologia*. 2010 Sep;48(11):3193-7. Epub 2010 Jun 23. PubMed PMID: 20600185.
- 51 DeFeudis FV.
A brief history of EGb 761 and its therapeutic uses. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Jun;36 Suppl 1:S2-7. PubMed PMID: 13130382.
- 52 DeFeudis FV. (2002a)
Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacol Res*. 2002 Dec;46(6):565-8. Review. PubMed PMID: 12457632.
- 53 DeFeudis FV. (2002b)
Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on gene expression: Possible relevance to neurological disorders and age-associated cognitive impairment. *Drug Development Research*, 57: 214–235. doi: 10.1002/ddr.10151
- 54 DeFeudis FV, Drieu K.
Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25-58. Review. PubMed PMID: 11475535.
- 55 Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR.
Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Feb;8(2):101-13. Review. PubMed PMID: 17237803.

8. Literaturverzeichnis

- 56 Di Chiara G, Bassareo V.
Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do.
Curr Opin Pharmacol. 2007 Feb;7(1):69-76. Epub 2006 Dec 15. Review.
Erratum in: Curr Opin Pharmacol. 2007 Apr;7(2):233. PubMed PMID:
17174602.
- 57 Diener HC
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete
Auflage 2008, Hans-Christoph Diener, Norman Putzki ISBN9783131324146;
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 58 DIMDI 2012.
<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>
Daten von 15.01.2012
- 59 Dobel C, Junghöfer M, Breitenstein C, Klauke B, Knecht S, Pantev C,
Zwitserlood P.
New names for known things: on the association of novel word forms with
existing semantic information.
J Cogn Neurosci. 2010 Jun;22(6):1251-61. PubMed PMID: 19583468.
- 60 Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR.
Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the
Framingham Study.
Am J Epidemiol. 1993 Sep 15;138(6):353-64. PubMed PMID: 8213741.
- 61 Elsabagh S, Hartley DE, Ali O, Williamson EM, File SE.
Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment
in healthy young volunteers.
Psychopharmacology (Berl). 2005 May;179(2):437-46. Epub 2005 Mar 1.
PubMed PMID: 15739076.

8. Literaturverzeichnis

- 62 Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin TB, Sovago J, Halldin C, Bäckman L.
The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging.
Psychiatry Res. 2005 Jan 30;138(1):1-12. PubMed PMID: 15708296.
- 63 Ernst E, Cohen MH, Stone J.
Ethical problems arising in evidence based complementary and alternative
medicine.
J Med Ethics. 2004 Apr;30(2):156-9. Review. PubMed PMID: 15082809.
- 64 Fehske CJ, Leuner K, Müller WE.
Ginkgo biloba extract (EGb761) influences monoaminergic neurotransmission
via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment.
Pharmacol Res. 2009 Jul;60(1):68-73. Epub 2009 Mar 21. PubMed PMID:
19427589.
- 65 Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M, Allard
M.
Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and
during recovery in a case of aphasia.
Stroke. 2004 Sep;35(9):2171-6. Epub 2004 Aug 5. PubMed PMID: 15297629.
- 66 Flöel A, Cohen LG.
Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological
treatments after stroke.
Neurobiol Dis. 2010 Feb;37(2):243-51. Epub 2009 Jun 9. Review. PubMed
PMID: 19520165.
- 67 Flöel A, Rössler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C.
Noninvasive brain stimulation improves language learning.
J Cogn Neurosci. 2008 Aug;20(8):1415-22. PubMed PMID: 18303984.

8. Literaturverzeichnis

- 68 Franke AG, Lieb K.
Pharmacological neuroenhancement and brain doping : Chances and risks.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010
Aug;53(8):853-9. Review. German. PubMed PMID: 20700786.
- 69 Genoux D, Montgomery JM.
Glutamate receptor plasticity at excitatory synapses in the brain.
Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007 Oct;34(10):1058-63. Review. PubMed
PMID: 17714094.
- 70 Genaust H (2005)
Etymologisches Wörterbuch der botanischen Pflanzennamen.
Nicol, Hamburg.
- 71 Gong QH, Wu Q, Huang XN, Sun AS, Nie J, Shi JS.
Protective effect of Ginkgo biloba leaf extract on learning and memory deficit
induced by aluminum in model rats.
Chin J Integr Med. 2006 Mar;12(1):37-41. PubMed PMID: 16571282.
- 72 Goto Y, Grace AA.
Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in
goal-directed behavior.
Nat Neurosci. 2005 Jun;8(6):805-12. Epub 2005 May 22. PubMed PMID:
15908948.
- 73 Goto Y, Otani S, Grace AA.
The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective.
Neuropharmacology. 2007 Oct;53(5):583-7. Epub 2007 Jul 19. Review. PubMed
PMID: 17709119

8. Literaturverzeichnis

- 74 Graf P, Squire LR, Mandler G.
The information that amnesic patients do not forget.
J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1984 Jan;10(1):164-78. PubMed PMID:
6242734.
- 75 Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, Campbell P, Farah
MJ.
Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy.
Nature. 2008 Dec 11;456(7223):702-5. Erratum in: Nature. 2008 Dec
18;456(7224):872. PubMed PMID: 19060880.
- 76 Greengard P.
The neurobiology of slow synaptic transmission.
Science. 2001 Nov 2;294(5544):1024-30. Review. PubMed PMID: 11691979.
- 77 Gurden H, Takita M, Jay TM.
Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent
long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo.
J Neurosci. 2000 Nov 15;20(22):RC106. PubMed PMID: 11069975.
- 78 Hall WD, Lucke JC.
The enhancement use of neuropharmaceuticals: more scepticism and caution
needed.
Addiction. 2010 Dec;105(12):2041-3. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03211.x.
PubMed PMID: 21054609.
- 79 Hebb DO.
The organization of behavior: a neuropsychological theory.
Wiley, New York (1949).

8. Literaturverzeichnis

- 80 Hecker H, Johannisson R, Koch E, Siegers CP.
In vitro evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from Ginkgo biloba L.
Toxicology. 2002 Aug 15;177(2-3):167-77. PubMed PMID: 12135620.
- 81 Hefco V, Yamada K, Hefco A, Hritcu L, Tiron A, Nabeshima T.
Role of the mesotelencephalic dopamine system in learning and memory processes in the rat.
Eur J Pharmacol. 2003 Aug 15;475(1-3):55-60. PubMed PMID: 12954359.
- 82 Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001)
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)
Beltz, Göttingen, 2001
- 83 Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, Ryglewicz D, Rastenyte D, Wolfe CD; European Registers of Stroke.
Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators.
Neurology. 2011 Jan 11;76(2):159-65. Epub 2010 Dec 9. PubMed PMID: 21148118.
- 84 Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland
Akt Neurol 2010; 37(7): 333–340
- 85 Hickok G.
The functional neuroanatomy of language.
Phys Life Rev. 2009 Sep;6(3):121-43. PubMed PMID: 20161054.

8. Literaturverzeichnis

- 86 Hickok G, Poeppel D.
The cortical organization of speech processing.
Nat Rev Neurosci. 2007 May;8(5):393-402. Epub 2007 Apr 13. Review.
PubMed PMID: 17431404.
- 87 Huang M, Qian Y, Guan T, Huang L, Tang X, Li Y.
Different neuroprotective responses of Ginkgolide B and bilobalide, the two
Ginkgo components, in ischemic rats with hyperglycemia.
Eur J Pharmacol. 2011 Dec 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22197649.
- 88 Husain M, Mehta MA.
Cognitive enhancement by drugs in health and disease.
Trends Cogn Sci. 2011 Jan;15(1):28-36. Epub 2010 Dec 9. Review. PubMed
PMID: 21146447.
- 89 Iversen SD, Iversen LL.
Dopamine: 50 years in perspective.
Trends Neurosci. 2007 May;30(5):188-93. Epub 2007 Mar 26. Review. PubMed
PMID: 17368565.
- 90 Izzo AA, Ernst E.
Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated
systematic review.
Drugs. 2009;69(13):1777-98. doi: 10.2165/11317010-000000000-00000.
Review. PubMed PMID: 19719333.
- 91 IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B .
Köln: IQWiG; 2008.

8. Literaturverzeichnis

- 92 Jay TM.
Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms.
Prog Neurobiol. 2003 Apr;69(6):375-90. Review. PubMed PMID: 12880632.
- 93 Jones JJ, Clemmons DR.
Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions.
Endocr Rev. 1995 Feb;16(1):3-34. Review. PubMed PMID: 7758431.
- 94 Kandel ER.
The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses.
Science. 2001 Nov 2;294(5544):1030-8. Review. PubMed PMID: 11691980.
- 95 Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllylä VV.
Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits.
Stroke. 1999 Sep;30(9):1875-80. PubMed PMID: 10471439.
- 96 Kennedy DO, Jackson PA, Haskell CF, Scholey AB.
Modulation of cognitive performance following single doses of 120 mg Ginkgo biloba extract administered to healthy young volunteers.
Hum Psychopharmacol. 2007 Dec;22(8):559-66. PubMed PMID: 17902186.
- 97 Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA.
The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers.
Psychopharmacology (Berl). 2000 Sep;151(4):416-23. PubMed PMID: 11026748.

8. Literaturverzeichnis

- 98 Kerr JN, Wickens JR.
Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro.
J Neurophysiol. 2001 Jan;85(1):117-24. PubMed PMID: 11152712.
- 99 Kleim JA, Jones TA.
Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage.
J Speech Lang Hear Res. 2008 Feb;51(1):S225-39. PubMed PMID: 18230848.
- 100 Korsukewitz C, Breitenstein C, Schomacher M, Knecht S.
Present status and future possibilities of adjuvant pharmacotherapy for aphasia.
Nervenarzt. 2006 Apr;77(4):403-15. Review. German. PubMed PMID: 16273340.
- 101 Kotil K, Uyar R, Bilge T, Ton T, Kucukhuseyin C, Koldas M, Atay F.
Investigation of the dose-dependent antivasospastic effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in experimental subarachnoid hemorrhage.
J Clin Neurosci. 2008 Dec;15(12):1382-6. Epub 2008 Oct 31. PubMed PMID: 18951801.
- 102 Krohne HW, Egloff B, Kohlmann CW, Tausch A
Investigations with a German version of the positive and negative affect schedule (PANAS)
Diagnostica (1996)Volume: 42, Issue: 2, Pages: 139-156 ISSN: 00121924
- 103 Kupfermann I, Castellucci V, Pinsker H, Kandel E.
Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia.
Science. 1970 Mar 27;167(3926):1743-5. PubMed PMID: 5416542.

8. Literaturverzeichnis

- 104 Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G.
Stroke rehabilitation.
Lancet. 2011 May 14;377(9778):1693-702. Review. PubMed PMID: 21571152.
- 105 Lanni C, Lenzken SC, Pascale A, Del Vecchio I, Racchi M, Pistoia F, Govoni S.
Cognition enhancers between treating and doping the mind.
Pharmacol Res. 2008 Mar;57(3):196-213. Epub 2008 Feb 15. Review. PubMed
PMID: 18353672.
- 106 Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD
Das Stait-Trait-Angstinventar.
Weinheim: Beltz Testgesellschaft (1981)
- 107 Lee H, Birks J.
Ginkgo biloba for cognitive improvement in healthy individuals.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD004671.
DOI: 10.1002/14651858.CD004671.
- 108 Lehrl S, Triebig G, Fischer B.
Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate
premorbid intelligence.
Acta Neurol Scand. 1995 May;91(5):335-45. PubMed PMID: 7639062.
- 109 Li W, Trovero F, Cordier J, Wang Y, Drieu K, Papadopoulos V.
Prenatal exposure of rats to Ginkgo biloba extract (EGb 761) increases neuronal
survival/growth and alters gene expression in the developing fetal hippocampus.
Brain Res Dev Brain Res. 2003 Sep 10;144(2):169-80. PubMed PMID:
12935914.
- 110 Lisman J, Schulman H, Cline H.
The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory.
Nat Rev Neurosci. 2002 Mar;3(3):175-90. Review. PubMed PMID: 11994750.

8. Literaturverzeichnis

- 111 Liu J.
The use of Ginkgo biloba extract in acute ischemic stroke.
Explore (NY). 2006 May;2(3):262-3. PubMed PMID: 16781654.
- 112 Liu Y, Zhang J.
Recent development in NMDA receptors.
Chin Med J (Engl). 2000 Oct;113(10):948-56. Review. PubMed PMID:
11775847.
- 113 Lledo PM, Alonso M, Grubb MS.
Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits.
Nat Rev Neurosci. 2006 Mar;7(3):179-93. Review. PubMed PMID: 16495940.
- 114 Lu Y, Christian K, Lu B.
BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term
memory?
Neurobiol Learn Mem. 2008 Mar;89(3):312-23. Epub 2007 Oct 17. Review.
PubMed PMID: 17942328.
- 115 Lømo T.
The discovery of long-term potentiation.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003 Apr 29;358(1432):617-20. PubMed
PMID: 12740104.
- 116 Lüscher C, Malenka RC.
Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit
remodeling.
Neuron. 2011 Feb 24;69(4):650-63. Review. PubMed PMID: 21338877.

8. Literaturverzeichnis

- 117 Malinow R.
AMPA receptor trafficking and long-term potentiation.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003 Apr 29;358(1432):707-14. Review.
PubMed PMID: 12740116.
- 118 Mashayekh A, Pham DL, Yousem DM, Dizon M, Barker PB, Lin DD.
Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR
perfusion imaging: a pilot study.
Neuroradiology. 2011 Mar;53(3):185-91. PubMed PMID: 21061003.
- 119 Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S.
Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study.
Surg Radiol Anat. 2011 Jul;33(5):405-14. Epub 2011 Jan 4. PubMed PMID:
21203764.
- 120 McNeil MR, Pratt SR.
Defining aphasia: some theoretical and clinical implications of operating from a
formal definition.
Aphasiology 2001 Oct-Nov; 15 (10/11): 900-11
- 121 Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, Djundja D, Barthel G, Rockstroh B.
Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia.
BMC Biol. 2004 Aug 25;2:20. PubMed PMID: 15331014.
- 122 Miller EK, Cohen JD.
An integrative theory of prefrontal cortex function.
Annu Rev Neurosci. 2001;24:167-202. Review. PubMed PMID: 11283309.
- 123 Miller GA.
The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for
processing information.
Psychol Rev. 1956 Mar;63(2):81-97. PubMed PMID: 13310704.

8. Literaturverzeichnis

- 124 Milstein AD, Nicoll RA.
Regulation of AMPA receptor gating and pharmacology by TARP auxiliary subunits.
Trends Pharmacol Sci. 2008 Jul;29(7):333-9. Review. PubMed PMID: 18514334.
- 125 Mishkin M.
A memory system in the monkey.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1982 Jun 25;298(1089):83-95. PubMed PMID: 6125978.
- 126 Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV.
The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers.
Physiol Behav. 2001 Jul;73(4):659-65. Erratum in: Physiol Behav 2002 Apr 15;75(5):773. PubMed PMID: 11495672.
- 127 Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE.
Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women.
Am J Psychiatry. 2001 Sep;158(9):1492-9. PubMed PMID: 11532737.
- 128 Murphy BL, Arnsten AF, Goldman-Rakic PS, Roth RH.
Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Feb 6;93(3):1325-9. PubMed PMID: 8577763.
- 129 Nakanishi K.
Terpene trilactones from Ginkgo biloba: from ancient times to the 21st century.
Bioorg Med Chem. 2005 Sep 1;13(17):4987-5000. PubMed PMID: 15990319.

8. Literaturverzeichnis

- 130 Neville HJ, Bavelier D.
Neural organization and plasticity of language.
Curr Opin Neurobiol. 1998 Apr;8(2):254-8. Review. PubMed PMID: 9635210.
- 131 Oliveira DR, Sanada PF, Saragossa Filho AC, Innocenti LR, Oler G, Cerutti JM, Cerutti SM.
Neuromodulatory property of standardized extract Ginkgo biloba L. (EGb 761) on memory: behavioral and molecular evidence.
Brain Res. 2009 May 7;1269:68-89. Epub 2008 Dec 29. PubMed PMID: 19146837.
- 132 Osterrieth PA
Le test de copie d'une figure complexe
Archive de Psychologie 30, 1944, 206-356
- 133 Pape HC
Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl
Physiologie. 6. Aufl., vollst. überarb. 2009, ISBN: 9783137960065
Seiten: 828-829
- 134 Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, Teng KK, Yung WH, Hempstead BL, Lu B.
Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity.
Science. 2004 Oct 15;306(5695):487-91. PubMed PMID: 15486301.
- 135 Phillips AG, Vacca G, Ahn S.
A top-down perspective on dopamine, motivation and memory.
Pharmacol Biochem Behav. 2008 Aug;90(2):236-49. Epub 2007 Nov 28.
Review. PubMed PMID: 18045671.

8. Literaturverzeichnis

- 136 Poldrack RA, Gabrieli JD.
Functional anatomy of long-term memory.
J Clin Neurophysiol. 1997 Jul;14(4):294-310. Review. PubMed PMID:
9337140.
- 137 Ponto LL, Schultz SK.
Ginkgo biloba extract: review of CNS effects.
Ann Clin Psychiatry. 2003 Jun;15(2):109-19. Review. PubMed PMID:
12938868.
- 138 Pulvermüller F, Berthier ML.
Aphasia therapy on a neuroscience basis.
Aphasiology. 2008 Jun;22(6):563-599. Epub 2008 May 21. PubMed PMID:
18923644.
- 139 Pulvermüller F.
A brain perspective on language mechanisms: from discrete neuronal ensembles
to serial order.
Prog Neurobiol. 2002 Jun;67(2):85-111. Review. PubMed PMID: 12126657.
- 140 Pulvermüller F.
Words in the brain's language.
Behav Brain Sci. 1999 Apr;22(2):253-79; discussion 280-336. Review. PubMed
PMID: 11301524.
- 141 Ramón y Cajal S.
La fine structure des centres nerveux.
Proc. R. Soc. Lond. 55, 444–468 (1894).

8. Literaturverzeichnis

- 142 Rangel-Ordóñez L, Nöldner M, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M.
Plasma levels and distribution of flavonoids in rat brain after single and repeated doses of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761®.
Planta Med. 2010 Oct;76(15):1683-90. Epub 2010 May 19. PubMed PMID: 20486074.
- 143 Rangel-Ordóñez L.
Untersuchungen zur Bioanalytik und ZNS-Bioverfügbarkeit von Flavonoiden und zur Expression der Atmungskettenkomplexen durch EGb 761 an Ratten.
Dissertation, Universität Frankfurt/M. (2008)
- 144 Raymond CR.
LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the "long" in long-term potentiation.
Trends Neurosci. 2007 Apr;30(4):167-75. Epub 2007 Feb 9. Review. PubMed PMID: 17292975.
- 145 Reinholz J, Skopp O, Breitenstein C, Winterhoff H, Knecht S.
Better than normal: improved formation of long-term spatial memory in healthy rats treated with levodopa.
Exp Brain Res. 2009 Feb;192(4):745-9. Epub 2008 Nov 29. PubMed PMID: 19043682.
- 146 Roe D, Finger S.
Gustave Dax and his fight for recognition: an overlooked chapter in the early history of cerebral dominance.
J Hist Neurosci. 1996 Dec;5(3):228-40. PubMed PMID: 11618743.
- 147 Rojas P, Rojas C, Ebadi M, Montes S, Monroy-Noyola A, Serrano-García N.
EGb761 pretreatment reduces monoamine oxidase activity in mouse corpus striatum during 1-methyl-4-phenylpyridinium neurotoxicity.
Neurochem Res. 2004 Jul;29(7):1417-23. PubMed PMID: 15202774.

8. Literaturverzeichnis

- 148 Rossato JI, Bevilaqua LR, Izquierdo I, Medina JH, Cammarota M.
Dopamine controls persistence of long-term memory storage.
Science. 2009 Aug 21;325(5943):1017-20. PubMed PMID: 19696353.
- 149 Rösser N, Heuschmann P, Wersching H, Breitenstein C, Knecht S, Flöel A.
Levodopa improves procedural motor learning in chronic stroke patients.
Arch Phys Med Rehabil. 2008 Sep;89(9):1633-41. PubMed PMID: 18760148.
- 150 Ruscher K, Kuric E, Wieloch T.
Levodopa treatment improves functional recovery after experimental stroke.
Stroke. 2012 Feb;43(2):507-13. Epub 2011 Nov 17. PubMed PMID: 22096034.
- 151 Saleem S, Zhuang H, Biswal S, Christen Y, Doré S.
Ginkgo biloba extract neuroprotective action is dependent on heme oxygenase 1
in ischemic reperfusion brain injury.
Stroke. 2008 Dec;39(12):3389-96. Epub 2008 Oct 9. PubMed PMID: 18845796.
- 152 Santesso DL, Evins AE, Frank MJ, Schetter EC, Bogdan R, Pizzagalli DA.
Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans:
evidence from event-related potentials and computational modeling of striatal-
cortical function.
Hum Brain Mapp. 2009 Jul;30(7):1963-76. PMID: 18726908
- 153 Sarantis K, Matsokis N, Angelatou F.
Synergistic interactions of dopamine D1 and glutamate NMDA receptors in rat
hippocampus and prefrontal cortex: involvement of ERK1/2 signaling.
Neuroscience. 2009 Nov 10;163(4):1135-45. Epub 2009 Jul 30. PubMed PMID:
19647050.

8. Literaturverzeichnis

- 154 Sati SC, Joshi S.
Antibacterial Activities of Ginkgo biloba L. Leaf Extracts.
ScientificWorldJournal. 2011;11:2237-42. Epub 2011 Nov 17. PubMed PMID:
22125471.
- 155 Saur D, Schelter B, Schnell S, Kratochvil D, Küpper H, Kellmeyer P, Kümmerer
D, Klöppel S, Glauche V, Lange R, Mader W, Feess D, Timmer J, Weiller C.
Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for
auditory language comprehension.
Neuroimage. 2010 Feb 15;49(4):3187-97. Epub 2009 Nov 12. PubMed PMID:
19913624.
- 156 Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova
R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Weiller C.
Ventral and dorsal pathways for language.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 18;105(46):18035-40. Epub 2008 Nov 12.
PubMed PMID: 19004769.
- 157 Schacter DL, Wig GS, Stevens WD.
Reductions in cortical activity during priming.
Curr Opin Neurobiol. 2007 Apr;17(2):171-6. Epub 2007 Feb 15. Review.
PubMed PMID: 17303410.
- 158 Schlaug G, Marchina S, Wan CY.
The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from
post-stroke aphasia.
Neuropsychol Rev. 2011 Sep;21(3):288-301. Epub 2011 Aug 14. Review.
PubMed PMID: 21842404.

8. Literaturverzeichnis

- 159 Schultz W.
Potential vulnerabilities of neuronal reward, risk, and decision mechanisms to addictive drugs.
Neuron. 2011 Feb 24;69(4):603-17. Review. PubMed PMID: 21338874.
- 160 Schultz W.
Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data.
Behav Brain Funct. 2010 Apr 23;6:24. Review. PubMed PMID: 20416052;
- 161 Schultz W.
Multiple dopamine functions at different time courses.
Annu Rev Neurosci. 2007;30:259-88. Review. PubMed PMID: 17600522.
- 162 Schultz W.
Getting formal with dopamine and reward.
Neuron. 2002 Oct 10;36(2):241-63. Review. PubMed PMID: 12383780.
- 163 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.)
Arzneiverordnungs-Report 2009. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und
Kommentare.
Springer 2009, XVI, 1077 S. 83 ISBN: 978-3-642-01079-8
- 164 Scoville WB, Milner B.
Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957 Feb;20(1):11-21. PubMed PMID:
13406589.

8. Literaturverzeichnis

- 165 Seniów J, Litwin M, Litwin T, Leśniak M, Członkowska A.
New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia.
J Neurol Sci. 2009 Aug 15;283(1-2):214-8. Epub 2009 Mar 9. PubMed PMID: 19268976.
- 166 Shen L, Cui Y.
Effects of the leaf of Ginkgo biloba L. extract on blood rheology in animals.
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1998 Oct;23(10):622-3, 640- inside back cover. Chinese. PubMed PMID: 11599364.
- 167 Sheynikhovich D, Otani S, Arleo A.
The role of tonic and phasic dopamine for long-term synaptic plasticity in the prefrontal cortex: A computational model.
J Physiol Paris. 2011 Jan;105(1-3):45-52. Epub 2011 Aug 31. PubMed PMID: 21911057.
- 168 Shi C, Liu J, Wu F, Yew DT.
Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice.
Int J Mol Sci. 2010 Jan 8;11(1):107-23. PubMed PMID: 20162004.
- 169 Shtyrov Y, Nikulin VV, Pulvermüller F.
Rapid cortical plasticity underlying novel word learning.
J Neurosci. 2010 Dec 15;30(50):16864-7. PubMed PMID: 21159957.
- 170 Silberstein RB, Pipingas A, Song J, Camfield DA, Nathan PJ, Stough C.
Examining brain-cognition effects of ginkgo biloba extract: brain activation in the left temporal and left prefrontal cortex in an object working memory task.
Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:164139. Epub 2011 Aug 18. PubMed PMID: 21941584.

8. Literaturverzeichnis

- 171 Simon JR, Stollstorff M, Westbay LC, Vaidya CJ, Howard JH Jr, Howard DV.
Dopamine transporter genotype predicts implicit sequence learning.
Behav Brain Res. 2011 Jan 1;216(1):452-7. Epub 2010 Sep 8. PubMed PMID:
20817043.
- 172 Singh B, Kaur P, Gopichand, Singh RD, Ahuja PS.
Biology and chemistry of Ginkgo biloba.
Fitoterapia. 2008 Sep;79(6):401-18. Epub 2008 Jun 27. Review. PubMed PMID:
18639617.
- 173 Sloley BD, Urichuk LJ, Morley P, Durkin J, Shan JJ, Pang PK, Coutts RT.
Identification of kaempferol as a monoamine oxidase inhibitor and potential
Neuroprotectant in extracts of Ginkgo biloba leaves.
J Pharm Pharmacol. 2000 Apr;52(4):451-9. PubMed PMID: 10813558.
- 174 Smith JV, Luo Y.
Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract.
Appl Microbiol Biotechnol. 2004 May; 64(4):465-72. Epub 2004 Jan 22.
Review. PubMed PMID: 14740187.
- 175 Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, Saxton J,
Lopez OL, Dunn LO, Sink KM, DeKosky ST; Ginkgo Evaluation of Memory
(GEM) Study Investigators.
Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized
trial.
JAMA. 2009 Dec 23;302(24):2663-70. PubMed PMID: 20040554.
- 176 Solomon PR, Michalczuk DE.
Toward establishing guidelines for evaluating cognitive enhancement with
complementary and alterative medicines.
Eval Health Prof. 2009 Dec;32(4):370-92. Epub 2009 Nov 18. PubMed PMID:
19926605.

8. Literaturverzeichnis

- 177 Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R.
Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial.
JAMA. 2002 Aug 21;288(7):835-40. PubMed PMID: 12186600.
- 178 Song W, Guan HJ, Zhu XZ, Chen ZL, Yin ML, Cheng XF.
Protective effect of bilobalide against nitric oxide-induced neurotoxicity in PC12 cells.
Acta Pharmacol Sin. 2000 May;21(5):415-20. PubMed PMID: 11324438.
- 179 Squire LR.
Memory and brain systems: 1969-2009.
J Neurosci. 2009 Oct 14;29(41):12711-6. PubMed PMID: 19828780.
- 180 Squire LR.
The legacy of patient H.M. for neuroscience.
Neuron. 2009 Jan 15;61(1):6-9. PubMed PMID: 19146808.
- 181 Squire LR.
Memory systems of the brain: a brief history and current perspective.
Neurobiol Learn Mem. 2004 Nov;82(3):171-7. Review. PubMed PMID: 15464402.
- 182 Stanley K.
Design of randomized controlled trials.
Circulation. 2007 Mar 6;115(9):1164-9. Review. PubMed PMID: 17339574.
- 183 Stieglitz RD
WMS-R. Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung
Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie Volume 29, Number 4
/ 2000. 307-308 DOI: 10.1026//0084-5345.29.4.307

8. Literaturverzeichnis

- 184 Stough C, Clarke J, Lloyd J, Nathan PJ.
Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants.
Int J Neuropsychopharmacol. 2001 Jun;4(2):131-4. PubMed PMID: 11466162.
- 185 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J.
The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders.
J Chem Neuroanat. 2003 Dec;26(4):293-9. Review. PubMed PMID: 14729131.
- 186 Su SY, Hsieh CL, Wu SL, Cheng WY, Li CC, Lo HY, Ho TY, Hsiang CY.
Transcriptomic analysis of EGb 761-regulated neuroactive receptor pathway in vivo.
J Ethnopharmacol. 2009 May 4;123(1):68-73. Epub 2009 Mar 4. PubMed PMID: 19429342.
- 187 Suter A, Niemer W, Klopp R.
A new ginkgo fresh plant extract increases microcirculation and radical scavenging activity in elderly patients.
Adv Ther. 2011 Dec;28(12):1078-88. Epub 2011 Nov 24. PubMed PMID: 22120894.
- 188 Suzuki WA, Amaral DG.
Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents.
J Comp Neurol. 1994 Dec 22;350(4):497-533. PubMed PMID: 7890828.

8. Literaturverzeichnis

- 189 Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T.
Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions.
J Neurosci. 2008 Nov 12;28(46):12032-8. PubMed PMID: 19005068.
- 190 Tewes U
Hamburg - Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision
Huber, Göttingen (1994)
- 191 Thiel A, Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Kessler J, Haupt WF, Heiss WD.
Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients.
Ann Neurol. 2005 Jan;57(1):128-31. PubMed PMID: 15622534.
- 192 Thifault S, Lalonde R, Sanon N, Hamet P.
Longitudinal analysis of motor activity and coordination, anxiety, and spatial learning in mice with altered blood pressure.
Brain Res. 2001 Aug 10;910(1-2):99-105. PubMed PMID: 11489259.
- 193 Trappenberg TP.
Fundamental of computational neuroscience.
Oxford: Oxford University Press (2002).
- 194 Treffert DA.
The savant syndrome: an extraordinary condition. A synopsis: past, present, future.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 May 27;364(1522):1351-7. Review.
PubMed PMID: 19528017.

8. Literaturverzeichnis

- 195 Tulving E.
Elements of Episodic Memory
Oxford University Press, New York, 1983
- 196 Ude C, Paulke A, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M.
Chemistry, pharmacokinetics and metabolism of ginkgo extract.
Pharm Unserer Zeit. 2009;38(5):418-23. Review. German. PubMed PMID:
19711317.
- 197 Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE.
Key concepts of clinical trials: a narrative review.
Postgrad Med. 2011 Sep;123(5):194-204. Review. PubMed PMID: 21904102.
- 198 Unverzagt FW, McClure LA, Wadley VG, Jenny NS, Go RC, Cushman M,
Kissela BM, Kelley BJ, Kennedy R, Moy CS, Howard V, Howard G.
Vascular risk factors and cognitive impairment in a stroke-free cohort.
Neurology. 2011 Nov 8;77(19):1729-36. PubMed PMID: 22067959.
- 199 Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ.
Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction:
insight from imaging studies.
Neurobiol Learn Mem. 2002 Nov;78(3):610-24. PubMed PMID: 12559839.
- 200 Watson D, Clark LA, Tellegen A.
Development and validation of brief measures of positive and negative affect:
the PANAS scales.
J Pers Soc Psychol. 1988 Jun;54(6):1063-70. PubMed PMID: 3397865.

8. Literaturverzeichnis

- 201 Wayman GA, Lee YS, Tokumitsu H, Silva AJ, Soderling TR.
Calmodulin-kinases: modulators of neuronal development and plasticity.
Neuron. 2008 Sep 25;59(6):914-31. Review. Erratum in: Neuron. 2009 Nov
25;64(4):590. Silva, Alcino [corrected to Silva, Alcino J]. PubMed PMID:
18817731
- 202 Weyers P., Krebs H., Janke W.
Reliability and construct validity of a German version of Cloninger's
Tridimensional Personality Questionnaire.
Personality and Individual Differences 19 (1995): 853-861
- 203 White HL, Scates PW, Cooper BR.
Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase.
Life Sci. 1996;58(16):1315-21. PubMed PMID: 8614288.
- 204 Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, Utzinger L,
Fusillo S.
Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of
the literature.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008 Jan;47(1):21-31. Review. PubMed
PMID: 18174822.
- 205 Wise RA.
Dopamine, learning and motivation.
Nat Rev Neurosci. 2004 Jun;5(6):483-94. Review. PubMed PMID: 15152198.
- 206 Wise RA, Rompre PP.
Brain dopamine and reward.
Annu Rev Psychol. 1989;40:191-225. Review. PubMed PMID: 2648975.

8. Literaturverzeichnis

- 207 Woelkart K, Feizlmayr E, Dittrich P, Beubler E, Pinl F, Suter A, Bauer R.
Pharmacokinetics of bilobalide, ginkgolide A and B after administration of three different Ginkgo biloba L. preparations in humans.
Phytother Res. 2010 Mar;24(3):445-50. PubMed PMID: 20041430.
- 208 Wolf A, Bray GA, Popkin BM.
A short history of beverages and how our body treats them.
Obes Rev. 2008 Mar;9(2):151-64. Review. PubMed PMID: 18257753.
- 209 Xia Z, Storm DR.
The role of calmodulin as a signal integrator for synaptic plasticity.
Nat Rev Neurosci. 2005 Apr;6(4):267-76. Review. PubMed PMID: 15803158.
- 210 Xu Y, Cui C, Pang C, Christen Y, Luo Y.
Restoration of impaired phosphorylation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) by EGb 761 and its constituents in Abeta-expressing neuroblastoma cells.
Eur J Neurosci. 2007 Nov;26(10):2931-9. PubMed PMID: 18001288.
- 211 Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J.
The Ginkgo biloba extract EGb 761(R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex.
Br J Pharmacol. 2010 Feb 1;159(3):659-68. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20105177.
- 212 Zhang Z, Peng D, Zhu H, Wang X.
Experimental evidence of Ginkgo biloba extract EGB as a neuroprotective agent in ischemia stroke rats.
Brain Res Bull. 2011 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22100334.

8. Literaturverzeichnis

- 213 Zheng SX, Zhou LJ, Chen ZL, Yin ML, Zhu XZ.
Bilobalide promotes expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in rat astrocytes.
Acta Pharmacol Sin. 2000 Feb;21(2):151-5. PubMed PMID: 11263262.
- 214 Zhou LJ, Zhu XZ.
Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide.
J Pharmacol Exp Ther. 2000 Jun;293(3):982-8. PubMed PMID: 10869401.
- 215 Zhou LJ, Song W, Zhu XZ, Chen ZL, Yin ML, Cheng XF.
Protective effects of bilobalide on amyloid beta-peptide 25-35-induced PC12 cell cytotoxicity.
Acta Pharmacol Sin. 2000 Jan;21(1):75-9. PubMed PMID: 11263252.
- 216 Zhou Z, Zheng S.
The missing link in Ginkgo evolution.
Nature. 2003 Jun 19;423(6942):821-2. PubMed PMID: 12815417.
- 217 Zimmermann M, Colciaghi F, Cattabeni F, Di Luca M.
Ginkgo biloba extract: from molecular mechanisms to the treatment of Alzheimer's disease.
Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2002 Sep;48(6):613-23. Review. PubMed PMID: 12396071.
- 218 Zorowitz R, Brainin M.
Advances in brain recovery and rehabilitation 2010.
Stroke. 2011 Feb;42(2):294-7. Epub 2011 Jan 13. Review. PubMed PMID: 21233467.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung der Arbeit nicht enthalten

10. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stefan Knecht für die Überlassung des Themas und die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Catharina Korsukewitz für die unermüdliche Unterstützung in allen Phasen bei der Durchführung dieser Studie und die immer hervorragende Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit. Ihre Anmerkungen und Kommentare waren mir eine großartige Hilfe.

Mein Dank gilt auch den vielen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die an der Umsetzung dieser Studie beteiligt waren. Insbesondere hervorheben möchte ich an dieser Stelle die Unterstützung durch Frau Dr. Julia Reinholz, die maßgeblich an der Umsetzung dieser Studie beteiligt gewesen ist und die immer ein offenes Ohr bei Fragen und Problemen während der Durchführung dieser Studie hatte.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.B. Ringelstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster, danke ich für die vorhandenen guten Rahmenbedingungen, die die Durchführung der klinischen Aspekte dieser Arbeit sehr positiv beeinflusst haben.

Meiner Familie möchte ich für die Unterstützung und die Geduld beim Erstellen dieser Arbeit danken. Ohne die, in vielerlei Hinsicht, großartige Unterstützung hätte ich diesen Weg nicht gehen können.

Nicht unerwähnt dürfen an dieser Stelle die vielen Probanden bleiben, durch deren Vertrauen und Mitarbeit diese Studie überhaupt erst ermöglicht worden ist. Ihnen gilt mein besonderer Dank.

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Klinische Forschung Prüfungs-Nr.: 523051.01.082 EGb 761 ® „Einfluss auf Lernvorgänge“ EudraCT-Nr.: 2007-000937-20	Tag -21 / Visite 1	Probanden-Nr.: _____ Probanden-Init.: _____
---	---------------------------	--

EINSCHLUSSKRITERIEN

☞ Der Proband ist nur einzuschließen, wenn bei allen Kriterien „Ja“ angekreuzt ist.

- | | Nein | Ja |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. Gesunder männlicher oder weiblicher Proband zwischen 18 und 45 Jahren (beides inklusive) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Laborparameter innerhalb der Normwerte \pm 5%, mit Ausnahme derer, die in den Ausschlusskriterien angegeben sind | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Schriftliche Probandenaufklärung und Einwilligung erfolgt | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Deutsch als Muttersprache, aufgewachsen in der Bundesrepublik Deutschland | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Mindestens 10 Jahre formale Schul-/Ausbildung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. Die Ergebnisse von maximal vier der neuropsychologischen Tests sind unter- oder überdurchschnittlich (d.h. liegen unter oder über 2 Standardabweichungen der altersbezogenen Norm) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter | | |
| a) Behandlung mit hormonellen Kontrazeptiva über mindestens 6 Monate ... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| b) Postmenopause seit mindestens 2 Jahren | | |
| c) Hysterektomie | | |
| d) beidseitige Sterilisation oder | | |
| e) beidseitige Oophorektomie | | |

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Probanden-Nr.: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
Klinische Forschung	
Prüfungs-Nr.: 523051.01.082	Tag -21 / Visite 1
EGB 761® „Einfluss auf Lernvorgänge“	Probanden-Init.: [] [] [] [] [] []
EudraCT-Nr.: 2007-000937-20	

AUSSCHLUSSKRITERIEN

 **Der Proband ist nur einzuschließen, wenn bei allen Kriterien „Nein“ angekreuzt ist.**

- | | Nein | Ja |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| 1. Gleichzeitige oder nicht mindestens 4 Wochen zurückliegende Teilnahme an weiteren klinischen Prüfungen | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 2. Frühere Teilnahme an einer Studie mit Ginkgo biloba innerhalb der letzten 3 Monate | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 3. Derzeitiger Krankenhausaufenthalt des Probanden | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 4. Jede klinisch signifikante Erkrankung | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 5. Bekannte Galaktose-Intoleranz, Laktose-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 6. Schlaganfall | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 7. Kognitive Beeinträchtigung infolge systemischer oder cerebraler Erkrankung, körperlicher Beschwerden, neurologischer oder psychiatrischer Erkrankung, einschliesslich jedes klinischen Verdachts einer der oben genannten Beeinträchtigungen | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 8. Bekannte rezidivierende Major Depression oder rezidivierende Angsterkrankung. Ein einmaliges Vorkommen einer dieser Erkrankungen in der Vergangenheit muss bei Einschluss in die Studie seit mindestens einem Jahr abgeschlossen sein | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 9. Zurückliegendes Schädeltrauma, das in kausalem Zusammenhang steht mit einer kognitiven Beeinträchtigung aufgrund
- des klinischen Schweregrades oder
- trauma-bedingten Läsionen im CT oder
- dem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der kognitiven Dysfunktion oder mehrfachem geringgradigem Schädeltrauma | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |
| 10. Jede Anwendung von Antidementiva, Nootropika, wahrnehmungssteigernden Medikamenten, ZNS-Stimulantien, cholinergen und anticholinergen Medikamenten, es sei denn, das Medikament wurde mindestens 8 Wochen vor Aufnahme in die randomisierte Prüfungsphase abgesetzt | <input type="radio"/> ₀ | <input type="radio"/> ₁ |

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Klinische Forschung Prüfungs-Nr.: 523051.01.082 EGb 761® „Einfluss auf Lernvorgänge“ EudraCT-Nr.: 2007-000937-20	Tag -21 / Visite 1	Probanden-Nr.: [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] Probanden-Init.: [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
--	---------------------------	--

AUSCHLUSSKRITERIEN (Fortsetzung)

	Nein	Ja
11. Jede kontinuierliche Anwendung von psychoaktiven Medikamenten, wie Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizer, Sedativa, Hypnotika, sedierende Antihistaminika, sedierende Analgetika. Gelegentliche Anwendung (bis zu drei mal pro Woche) von Tranquilizern wegen Schlafstörungen in der Vergangenheit ist zulässig, jedoch nicht innerhalb der letzten 48 Stunden vor einem Test-Termin und während der Gedächtnis-Konsolidierungsphase, d.h. bis Tag 33	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Jede Anwendung von hämorrhheologischen Medikamenten, Anti-Epileptika und Anti-Parkinson Medikamenten, es sei denn, das Medikament wurde mind. 8 Wochen vor Aufnahme in die randomisierte Prüfungsphase abgesetzt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Bekannter Substanzmissbrauch oder Abhängigkeit innerhalb den letzten fünf Jahre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Hoher Kaffee- (mehr als sechs Tassen am Tag) oder Alkohol- (mehr als 50g am Tag) oder Nikotinkonsum (über 20 Zigaretten pro Tag)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Beteiligung an einer Studie, in der das gleiche Lernparadigma („WERNICKO“) eingesetzt wurde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Bekannte kardiovaskuläre Erkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Bekannte Lebererkrankung oder Nierenfunktionsstörung (Harnstoff oder Kreatinin mehr als zweifach über der oberen Normwertgrenze)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Unzureichend eingestellter insulinpflichtiger Diabetes mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Anämie (Hb < 90% der unteren Normwertgrenze)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Bekannte Schilddrüsenfunktionsstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Epileptische Anfälle in der Vergangenheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Psychosen in der Vergangenheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Bekannte HIV Infektion oder Lues jedes Stadiums (gemäß Anamnese oder klinischen Zeichen und Symptomen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11.2 Probandeninformation

Probanden-Nr.:

Probanden-Initialen:

Probandeninformation
zur klinischen Prüfung Nr. 523051.01.082
EudraCT-Nr. 2007-000937-20

Bitte die Seiten 1 bis 4 im Original und Kopien der Seiten 5 bis 7 dem Probanden zum Verbleib aushändigen!

Randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte klinische Prüfung zur Untersuchung des Effekts von Ginkgo biloba Spezialextrakt EGb 761[®] im Vergleich mit Placebo auf assoziatives Lernen an gesunden Probanden

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer klinischen Prüfung. Ihnen wird heute durch einen Arzt/eine Ärztin eine klinische Untersuchung mit dem Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761[®] vorgestellt, dessen Wirkungen auf Lernprozesse bei gesunden Probanden untersucht und dabei der Effekt mit einem Scheinmedikament (Placebo) verglichen werden soll.

Klinische Prüfungen zur Erschließung neuer Anwendungsgebiete von Arzneimitteln sind gesetzlich vorgeschrieben und dürfen nur unter Beachtung strenger rechtlicher Vorschriften (z. B. des Arzneimittelgesetzes und international gültiger Richtlinien) und nach zustimmender Bewertung durch eine Ethikkommission durchgeführt werden. Klinische Prüfungen sind eine Voraussetzung dafür, dass nur wirksame und risikoarme Arzneimittel zur Behandlung von Menschen zugelassen werden.

Wesen und Bedeutung der Klinischen Prüfung, möglicher Nutzen

Diese klinische Prüfung wird durchgeführt, um herauszufinden, ob sich der Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761[®] vorteilhaft auf Lernprozesse bei Gesunden auswirkt. Des Weiteren sollen die hohe Sicherheit und die gute Verträglichkeit von EGb 761[®], die sich bereits in einer Reihe ähnlicher klinischer Prüfungen zeigten, bestätigt werden.

EGb 761[®] beeinflusst sowohl den Stoffwechsel einiger Substanzen, die verantwortlich sind für die Signalübertragung im Gehirn, als auch die Stärke der Bindungen solcher Substanzen. Außerdem bindet es auch freie Sauerstoff-Radikale, eine Art chemischer Verbindungen, die für Nervenzellen und deren Funktion schädlich sind.

In einer Reihe früherer klinischer Prüfungen, an denen Probanden mit verschiedenen Formen von Hirnleistungsstörungen teilnahmen, zeigte sich durch die Einnahme von EGb 761[®] eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses.

In einer bereits durchgeführten klinischen Prüfung, bei der gesunde Probanden zur Untersuchung einer möglichen Hirnleistungssteigerung die chemisch hergestellte Wirkstoffkombination Levodopa/Carbidopa einnahmen, die unter anderem zur Behandlung des Parkinson Syndroms eingesetzt wird, konnte gezeigt werden, dass unter der Einnahme schnelleres Erlernen neuer Wörter möglich war.

In dieser Untersuchung soll nun die Wirksamkeit und Verträglichkeit des standardisierten Ginkgo-biloba-Spezialextraktes EGb 761[®] mit einem Scheinmedikament (Placebo) verglichen werden. Es wird erwartet, dass EGb 761[®], ähnlich der Wirkung von Levodopa/Carbidopa, im Vergleich zum Scheinmedikament (Placebo) das assoziative Lernen günstig beeinflusst.

Behandlung und Untersuchungen

Wenn Sie in die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung einwilligen, wird eine Voruntersuchung zur Feststellung Ihrer Eignung durchgeführt. Es wird zunächst Ihr Gesundheitszustand erfragt und eine körperliche Untersuchung einschließlich einer Untersuchung des Nervensystems, sowie eine Puls- und Blutdruckmessung durchgeführt; für eine Routinelaboruntersuchung und zur Bestimmung von Unterschieden in bestimmten Genen (genetischen Polymorphismen) werden Ihnen ca. 20 ml Blut aus einer Vene entnommen. Die Sicherstellung, dass in den letzten Wochen vor Untersuchungsbeginn keine „Freizeitdrogen“ konsumiert wurden, erfordert von jedem Teilnehmer eine Urinprobe zwecks Drogenscreening. Die Sicherstellung einer ausreichenden Empfängnisverhütung (mindestens seit 6 Monaten bestehende Anwendung oraler Kontrazeptiva oder Verhütung mit einer 3-Monats-Spritze, einem Hormonimplantat, einer Hormonspirale, einem Vaginalring oder einem Transdermalpflaster, oder das Vorliegen einer Postmenopause seit 2 Jahren, einer Hysterektomie, beidseitigen Durchtrennung der Eileiter oder beidseitigen Oophorektomie) während der Dauer der Prüfung ist Voraussetzung. Es wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Schwangere Frauen bzw. Frauen während der Stillzeit dürfen an der klinischen Prüfung nicht teilnehmen.

Zunächst wird anhand einer Reihe von standardisierten neuropsychologischen Tests eine Reihe von kognitiven Funktionen untersucht. Diese Tests umfassen Aufgaben aus dem Bereich der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der sogenannten exekutiven Funktionen (mentale Funktionen, mit denen man das Verhalten unter Berücksichtigung der Bedingungen in der Umwelt steuert). Zusätzlich sollen einige Fragebögen zum Befinden und zum Verhalten in bestimmten Situationen und zu bestimmten Eigenschaften ausgefüllt werden. Die Durchführung dieser verschiedenen Aufgaben wird ca. vier Stunden dauern.

Mit Ausnahme der Blutentnahme sind alle Untersuchungen für Sie schmerzlos und mit keinem nennenswerten Risiko verbunden. Als mögliche Risiken der Blutentnahme können die Verletzung eines Hautnervs, eine Fehlpunktion, eine Nachblutung mit Bildung eines Blutergusses sowie eine Infektion auftreten, das Risiko ist jedoch sehr gering.

Sofern der Prüfarzt aufgrund der Untersuchungsergebnisse die Weiterführung der klinischen Prüfung befürwortet, werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Sie erhalten entweder den eigentlichen Wirkstoff (Verum) oder ein Scheinmedikament (Placebo). Weder Sie noch der Prüfarzt oder der Untersucher werden wissen, welcher Behandlungsgruppe Sie angehören (Doppelblindstudie). Bei Notfällen kann allerdings unverzüglich festgestellt werden, welches Medikament Sie erhalten.

Sie erhalten eine Packung mit 28 Filmtabletten; 21 Tabletten für drei Wochen und 7 Tabletten Reserve (= Vorbehandlung). Bitte nehmen Sie während der folgenden drei Wochen morgens jeweils eine Filmtablette unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit ein. Ob Sie die Tabletten zum Frühstück oder unabhängig davon einnehmen, spielt keine Rolle. Während dieser drei Wochen müssen Sie eventuell nach einer Aufforderung zur Kontrolle in die Klinik kommen und eine Urinprobe abgeben. Dabei werden Sie erneut zu Ihrem Gesundheitszustand und besonderen Vorkommnissen befragt. Während dieser Phase werden Sie noch zusätzlich ein Mal pro Woche angerufen, um Sie an die Einnahme der Prüfmedikamente zu erinnern und um sie jeweils nach Ihrem Gesundheitszustand und besonderen Vorkommnissen zu befragen.

Trainingsphase: An fünf aufeinanderfolgenden Tagen folgt dann die Trainingsphase. Zu Ihrem ersten Termin in der Klinik werden wieder Ihr Blutdruck und Puls gemessen und Sie werden nach Ihrem Gesundheitszustand und besonderen Vorkommnissen befragt. Bitte bringen Sie zum ersten Termin der Trainingsphase die Medikamentenpackung mit Ihren leeren Blistern und auch allen unbenutzten Blistern wieder mit. An den fünf Trainingstagen erhalten Sie jeweils eine Filmtablette von einem Mitarbeiter der Klinik. Jeweils 90 Minuten nach der Einnahme erfolgt ein Sprachtraining, bei dem Wörter einer nicht existierenden Sprache („Kunstsprache“) gelernt werden. Dieses Training dauert ca. 30 Minuten täglich. Zusätzlich führen Sie noch eine Aufgabe zur Erfassung der Reaktionsgeschwindigkeit durch und eine Reihe von einzelnen neuropsychologischen Tests. Insgesamt wird dieser Termin jeden Tag ca. 2 Stunden dauern. Am letzten dieser fünf Trainingstage erfolgt nochmals eine Blutentnahme für die abschließende Laboruntersuchung.

Der **Wochentermin** findet genau eine Woche später statt. Ihr Blutdruck und Ihr Puls werden gemessen und Sie werden wieder nach Ihrem Gesundheitszustand bzw. besonderen Vorkommnissen gefragt. Bei diesem Termin führen Sie erneut einige Testaufgaben durch. Dieser Termin wird ca. eine Stunde dauern.

Der **Monatstermin** und damit ihr letzter Termin findet drei Wochen nach dem Wochentermin statt. Ihr Blutdruck und Ihr Puls werden gemessen und Sie werden nach besonderen Vorkommnissen gefragt. Bei weiblichen Teilnehmerinnen wird nochmals ein Urin-Schwangerschaftstest durchgeführt. Bei diesem Termin führen Sie wiederum einige Aufgaben durch und werden zur gesamten klinischen Prüfung kurz befragt. Dieser Termin wird ebenfalls etwa eine Stunde dauern.

Für die Teilnahme wird eine Aufwandsentschädigung von 8 Euro pro Stunde gezahlt.

Mögliche Risiken

Präparate, die EGb 761® enthalten, sind in Deutschland, Österreich, Frankreich und in vielen anderen Ländern als Arzneimittel zugelassen.

Nach Einnahme von EGb 761® in Tagesdosen von 120mg bis 240mg werden sehr selten leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen oder allergische Hautreaktionen beobachtet. Haben Sie bereits in der Vergangenheit durch die Einnahme eines Ginkgo-biloba-Präparates eine allergische Hautreaktion bei sich beobachtet, sollten Sie nicht an dieser klinischen Prüfung teilnehmen. Darüber hinaus wurde bei Langzeitanwendung über Einzelfälle von Blutungen berichtet, deren ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Ginkgo-Zubereitungen jedoch nicht gesichert ist.

Teilnahmebedingungen / Versicherungsschutz

Sie können an der klinischen Prüfung nur teilnehmen, wenn Sie alle von Ihrem Prüfer zu prüfenden Kriterien bezüglich Ihres Gesundheitszustandes erfüllen und schriftlich Ihre Einwilligung erklären.

Sie sind durch die Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG bei der Allianz-Versicherungs-Aktiengesellschaft, Dieselstr. 8, 84774 München/Unterföhring, gegen Gesundheitsschäden, die durch das Prüfmedikament oder durch mit der klinischen Prüfung zusammenhängende Maßnahmen entstehen könnten, versichert. Die Versicherungsnummer lautet IHA 60/445/0018293/430.

Um den Versicherungsschutz zu wahren, müssen Sie die Anweisungen des Prüfers, der die Prüfung durchführt, genau befolgen. Sie dürfen sich während der Teilnahme an der klinischen Prüfung anderen ärztlichen Behandlungen nur im Einvernehmen mit dem Prüfer unterziehen. In Notfällen informieren Sie den behandelnden Arzt über Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung und bitten ihn, sich mit dem Arzt, der die Prüfung durchführt, in Verbindung zu setzen. Jede Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, muss der Allianz-Versicherungs-AG unverzüglich gemeldet werden (Anschrift siehe oben, Tel. 089/99007572). Bitte teilen Sie deshalb jegliche Verschlechterung Ihres Gesundheitszustandes Ihrem Arzt mit, der die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit der klinischen Prüfung mit Ihnen erörtern und die Meldung für Sie vornehmen oder Ihnen dabei behilflich sein wird. Er wird ferner die Befunde dokumentieren und weiter abklären. Nichtbefolgung dieser Auflagen kann den Verlust des Versicherungsschutzes nach sich ziehen.

Datenschutz / Widerrufsrecht

Ihre Untersuchungsdaten werden streng vertraulich behandelt und nur in pseudonymisierter Form an den Auftraggeber zur Bearbeitung weitergegeben. Nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und internationalen Richtlinien können im Rahmen der klinischen Prüfung aufgezeichnete Krankheitsdaten zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung und Dokumentation an den Auftraggeber, die Ethikkommission, die Überwachungsbehörde und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, ggf. auch an andere Arzneimittel-Zulassungsbehörden, weitergegeben werden. Dies geschieht in der Regel in Form von Einsichtnahme durch Personen, die zur Verschwiegenheit verpflichtet sind.

Falls Sie während Ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihren Hausarzt besuchen, sollten Sie ihn bitte darüber informieren, damit er Sie bestmöglich beraten kann.

Sie können Ihre Einwilligung in die Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dadurch entstehen Ihnen keinerlei Nachteile in der weiteren Behandlung. Vor Absetzen des Prüfmedikamentes sollten Sie Ihren Arzt unterrichten und ihn zu einer Abschlussuntersuchung aufsuchen. Sie sind hierzu zwar nicht verpflichtet, es ist jedoch empfehlenswert, sich dieser Untersuchung zu unterziehen, um evtl. eingetretene prüfungsbedingte Gesundheitsschäden aufzudecken und den Versicherungsschutz nicht zu gefährden.

Weitere Informationen

Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt während der klinischen Prüfung Dinge bekannt werden, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme beeinflussen könnten, werden Sie von Ihrem Prüfer darüber unterrichtet. Falls Sie jetzt oder irgendwann im Verlauf der Teilnahme Fragen zur klinischen Prüfung selbst oder zum Prüfmedikament haben, wird Ihnen Ihr Prüfer diese gerne beantworten.

11. Anhang

11.3 Einwilligungserklärung

Probanden-Nr.:

Probanden-Initialen:

Prüfungsnummer: **523051.01.082**
EudraCT-Nummer: **2007-000937-20**

Prüfpräparat: **EGb 761®**

Fragestellung: **Randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte klinische Prüfung zur Untersuchung des Effekts von Ginkgo biloba Spezialextrakt EGb 761® im Vergleich mit Placebo auf assoziatives Lernen an gesunden Probanden**

Name des Probanden:

Einwilligungserklärung des Probanden

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung bin ich eingehend unterrichtet worden. Zu dem Ablauf, dem voraussichtlichen Nutzen und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich voll verstanden. Mir wurde mitgeteilt, dass ich während der Teilnahme ohne vorherige Rücksprache mit meinem Arzt keine anderen Medikamente einnehmen darf. Mein Hausarzt darf über meine Teilnahme an dieser klinischen Prüfung informiert werden. Eine schriftliche Fassung der Patienteninformation zur klinischen Prüfung Nr. 523051.01.082 wurde mir ausgehändigt. Ich bin aus freiem Willen damit einverstanden, an dieser klinischen Prüfung teilzunehmen. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung der Krankheitsdaten einverstanden bin sowie damit, dass Vertreter des Auftraggebers (Monitor), der Ethikkommission und der Überwachungsbehörden in diese Einsicht nehmen dürfen. Insoweit entbinde ich den Arzt, der die klinische Prüfung durchführt, von der ärztlichen Schweigepflicht. Des weiteren erkläre ich mich mit der pseudonymisierten Weitergabe meiner Krankheitsdaten zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die Ethikkommission, die zuständige Überwachungsbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und ggf. auch an andere Arzneimittelzulassungsbehörden einverstanden.

Ort
(vom Probanden selbst einzutragen)

Datum

eigenhändige Unterschrift des Probanden

Bitte Originale der Seiten 5 bis 7 entnehmen, Kopien dem Probanden aushändigen!

11. Anhang

Der Proband wurde von mir nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt, die schriftliche Fassung der Probandeninformation zur klinischen Prüfung Nr. 523501.01.082 und eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung habe ich ausgehändigt.

Name (ggf. Stempel) des aufklärenden Prüfers:

Ort	Datum	Unterschrift des aufklärenden Prüfers
-----	-------	---------------------------------------

Probanden-Nr.: | | | | |

Probanden-Initialen: | | | | |

Einwilligungserklärung zum Datenschutz
bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz

**Randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte klinische Prüfung
zur Untersuchung des Effekts von Ginkgo biloba Spezialextrakt EGb 761® im Vergleich
mit Placebo auf assoziatives Lernen an gesunden Probanden**

Bei klinischen Prüfungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben. Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung die folgende freiwillige Einwilligung voraus. Ich weiß, dass ohne diese Einwilligung prüfungsbezogene Maßnahmen mit mir nicht durchgeführt werden dürfen.

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten und Angaben über meine Gesundheit und ethnische Herkunft auf Fragebögen, Dokumentationsbögen und elektronischen Datenträgern in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKM aufgezeichnet und nach einer Verschlüsselung durch Dokumentation der Initialen und des Geburtsdatums (Pseudonymisierung) weitergegeben werden an:
 - a) den Auftraggeber der klinischen Prüfung (Sponsor) Dr. Willmar Schwabe GmbH Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe zur wissenschaftlichen Auswertung, zur Bewertung von unerwünschten Ereignissen oder zur Beantragung der Zulassung für das geprüfte Produkt;
 - b) die zuständige(n) Überwachungsbehörde(n) (*Landesamt oder Bezirksregierung*), die zuständige Bundesoberbehörde (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn*), zuständige Ethik-Kommissionen und ausländischen Behörden sowie die Europäische Datenbank für klinische Prüfungen bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EudraCT-Datenbank) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung, zur Bewertung von Prüfungsergebnissen und unerwünschten Ereignissen oder zur Beantragung der Zulassung.
- 2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine bei meinem Prüfer vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich meinen Prüfer von der Schweigepflicht.
- 3) Diese Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit kann ich nicht widerrufen. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Für diesen Fall erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
- 4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
- 5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a-c genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Ort Datum
vom Probanden selbst einzutragen

eigenhändige Unterschrift des Probanden