

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin Prof. Dr. med. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation auf das räumliche
Gedächtnis von Patienten mit Morbus Alzheimer und leichter kognitiver
Störung - eine randomisierte, placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Sarah Philippen geb. Schulze
aus Bochum

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Alexander Prehn-Kristensen

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2021

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 21.04.2021

gezeichnet: Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | IV |
| Abbildungsverzeichnis | V |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Morbus Alzheimer und leichte kognitive Störung | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren..... | 1 |
| 1.1.2 Pathophysiologie..... | 1 |
| 1.1.3 Klinisches Bild und Krankheitsverlauf..... | 2 |
| 1.1.4 Diagnostik..... | 3 |
| 1.1.5 Therapie..... | 5 |
| 1.2 Gedächtnis und Gedächtnissysteme | 5 |
| 1.3 Neuroplastizität | 6 |
| 1.4 Räumliche Orientierung und Navigation | 7 |
| 1.4.1 Funktionelle Neuroanatomie..... | 8 |
| 1.4.2 Navigation bei M. Alzheimer und LKS..... | 9 |
| 1.4.3 Quantifizierung der Navigationsleistung..... | 9 |
| 1.5 Transkranielle Gleichstromstimulation | 10 |
| 1.6 Fragestellung | 11 |
| 2 Methoden und Material | 12 |
| 2.1 Studiendesign | 12 |
| 2.2 Studienteilnehmer | 13 |
| 2.3 Versuchsablauf | 14 |
| 2.4 Virtual Water Maze | 15 |
| 2.5 Transkranielle Gleichstromstimulation | 19 |
| 2.6 Elektroenzephalographie | 21 |
| 2.7 MRT-Bildgebung und Volumetrie | 22 |
| 2.7.1 Einschätzung der Hippocampus Atrophie..... | 22 |
| 2.7.2 Hippocampus- und Temporalhornvolumetrie..... | 23 |
| 2.8 Neuropsychologische Testung | 23 |
| 2.9 Statistische Analyse | 26 |
| 3 Ergebnisse | 27 |
| 3.1 Virtual Water Maze | 27 |
| 3.1.1 Lernphase..... | 27 |
| 3.1.2 Abrufleistung..... | 31 |
| 3.2 Neuropsychologische Testung | 33 |
| 3.3 Liquorbiomarker | 35 |
| 3.4 MRT-Bildgebung und Volumetrie | 36 |
| 3.4.1 MTA-Score..... | 36 |
| 3.4.2 Volumetrie..... | 37 |
| 3.5 Korrelationen | 38 |
| 3.6 Verträglichkeit der TDCS | 40 |
| 4 Diskussion | 41 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.1 | Räumliches Lernen | 42 |
| 4.2 | TDCS bei M. Alzheimer und LKS | 45 |
| 4.3 | Gedächtnisleistung und Hippocampusatrophie..... | 47 |
| 4.4 | Navigationsleistung und klinische Charakteristika..... | 49 |
| 4.5 | Stärken und Limitationen..... | 50 |
| 4.6 | Ausblick | 50 |
| 5 | Zusammenfassung | 52 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 53 |
| | Anhang | 69 |
| | Danksagung..... | 71 |
| | Publikationen..... | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| AchE | Acetylcholinesterase |
| Amyloid-PET | Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie |
| ANOVA | Analysis of variance, deutsch: Varianzanalyse |
| ApoE4 | Apolipoprotein E4 |
| APP | Amyloid Precursor Protein, deutsch: Amyloid-Vorläuferprotein |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| EOAD | Early-onset Alzheimer's disease, deutsch: Alzheimererkrankung mit frühem Beginn |
| FDG-PET | Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, deutsch: internationales Klassifikationssystem für Krankheiten |
| LKS | leichte kognitive Störung |
| LOAD | Late-onset Alzheimer's disease, deutsch: Alzheimererkrankung mit spätem Beginn |
| LTP | Long-term potentiation, deutsch: Langzeitpotenzierung |
| MPRAGE | Magnetization-prepared rapid gradient echo |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NMDA | <i>N</i> -Methyl- <i>D</i> -Aspartat |
| p-Tau | Phosphoryliertes Tau |
| rs-EEG | resting-state-electroenzephalography, deutsch: Ruhe-Elektroenzephalographie |
| TDCS | Transcranial direct current stimulation, deutsch: transkranielle Gleichstromstimulation |
| TPJ | Temporoparietal junction, deutsch: temporoparietaler Übergang |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Erläuterung der abhängigen Variablen aus dem VWM | 19 |
| Tabelle 2: Skala für mediale Temporallappenatrophie nach Scheltens | 23 |
| Tabelle 3: Charakteristika und neuropsychologische Testung der Studienteilnehmer | 34 |
| Tabelle 4: Charakteristika und neuropsychologische Testung M. Alzheimer versus LKS..... | 35 |
| Tabelle 5: Liquorbiomarker der Patientengruppe | 36 |
| Tabelle 6: Korrelationen Lern- und Abrufleistung des VWM mit der neuropsychologischen Testung | 39 |
| Tabelle 7: Korrelationen der Liquorbiomarker mit der neuropsychologischen Testung | 40 |
| Tabelle 8: Verbesserung zwischen dem ersten und besten Block der Lernphase des VWM .. | 69 |
| Tabelle 9: Korrelationen der Volumetrie mit der Lern- und Abrufbedingung des VWM..... | 69 |
| Tabelle 10: Korrelationen der Liquorbiomarker mit der Lern- und Abrufleistung des VWM | 70 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns..... | 13 |
| Abbildung 2: Systematischer Aufbau und Ansicht des VWM | 16 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung des VWM | 18 |
| Abbildung 4: Lokalisation der Elektroden zur Stimulation des TPJ rechts | 20 |
| Abbildung 5: Elektrodenmontage EEG..... | 21 |
| Abbildung 6: Lernkurven der gesunden Probanden und der Patienten in der Lernphase des VWM..... | 27 |
| Abbildung 7: Latenz und Pfadlänge vom ersten und besten Block der Lernphase des VWM unter TDCS und Placebo..... | 29 |
| Abbildung 8: Lernzuwachs der gesunden Probanden und Patienten TDCS versus Placebo ... | 30 |
| Abbildung 9: Heatmaps des ersten Durchlaufs des verzögerten Abrufs unter TDCS | 32 |
| Abbildung 10: Abrufleistung des VWM von gesunden Probanden und Patienten TDCS versus Placebo | 33 |
| Abbildung 11: Exemplarische MRT-Aufnahmen von vier Alzheimer Patienten | 37 |
| Abbildung 12: Volumina der Hippocampi und der Temporalhörner und der MTA Score der Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollen..... | 38 |

1 Einleitung

1.1 Morbus Alzheimer und leichte kognitive Störung

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Der Morbus Alzheimer gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen und geht mit einem progredienten dementiellen Syndrom einher, welches durch einen Abbau kognitiver Funktionen charakterisiert ist. Weltweit leben ca. 44 Millionen Menschen mit einer Demenz (Lane et al., 2018), wobei in zwei Drittel der Fälle ein M. Alzheimer die Ursache ist. Es sind proportional mehr Frauen als Männer von der Erkrankung betroffen und sie stellt weltweit die fünfthäufigste Todesursache dar (Nichols et al., 2019). Seit den 1990er Jahren ist ein Anstieg der Prävalenz um 117% verzeichnet worden und es wird angenommen, dass die Prävalenz um ein vierfaches bis zum Jahre 2050 ansteigen wird, insofern keine wirksame Therapie zur Verfügung steht (Brookmeyer et al., 2007; Nichols et al., 2019). Die steigende Prävalenz wird auf das zunehmende Lebensalter der Menschen sowie die steigende Bevölkerungsdichte zurückgeführt (Nichols et al., 2019). Neben dem hohen Lebensalter sind weitere krankheitsbegünstigende Faktoren bekannt. Ein kardiovaskuläres Risikoprofil aus arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, mangelnder körperlicher Betätigung und ungesunder Ernährung erhöht das Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Moreira, 2013; Skoog et al., 1996). Darüber hinaus gibt es einige genetische Faktoren, aus denen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko entsteht. Bei der Alzheimerdemenz mit spätem Beginn (engl. late-onset Alzheimer's disease, LOAD) sind eine positive Familienanamnese und Homo- und Heterozygotie für das Gen des Apolipoproteins E4 (ApoE4-Gen) von Bedeutung. Bei der Alzheimerdemenz mit frühem Beginn (engl. early-onset Alzheimer's disease, EOAD) werden genetische Veränderungen in den Genen Amyloid-Precursor-Protein (APP), Presenilin 1 und 2 beobachtet (Robinson et al., 2017).

1.1.2 Pathophysiologie

Insgesamt geht man zum jetzigen Stand der Forschung von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung aus. Analog zum histopathologischen Bild werden Ablagerungen fehlgeformter und im Übermaß anfallender Proteine, β -Amyloid und Tau, für die Entstehung des M. Alzheimer verantwortlich gemacht. Das β -Amyloid entsteht durch enzymatische Fragmentierung des Vorläuferproteins APP. Eines dieser Spaltprodukte, β -Amyloid 1-42,

bildet durch Oligomerisierung sogenannte Amyloid-Plaques, welche sich im Extrazellularraum im Gehirn ablagern (Hane et al., 2017 a). Tau ist ein lösliches mikrotubulus-assoziiertes Protein, welches physiologisch zur Stabilisierung des Zytoskeletts sowie zum axonalen Transport beiträgt (Wang & Mandelkow, 2016). Durch Hyperphosphorylierung und Aggregation (p-Tau) kommt es beim M. Alzheimer zur Bildung von intrazellulären Neurofibrillen. Sowohl Amyloid-Plaques als auch Neurofibrillen besitzen eine neurotoxische Wirkung, welche zu einer Degeneration von Neuronen führt (Hane et al., 2017 a; Wang & Mandelkow, 2016). Die Ablagerungen und damit einhergehende Neurodegeneration beginnen in entorhinalen und hippocampalen Regionen (Braak et al., 2006; Braak & Braak, 1991), was klinisch mit Gedächtnis- und Orientierungsstörungen einhergeht. Mit voranschreitendem Krankheitsstadium breiten sich die Ablagerungen von Neurofibrillen und Amyloid-Plaques über limbische Regionen bis zum Neokortex aus (Braak et al., 2006).

Neben den Eiweißveränderungen treten beim Morbus Alzheimer hohe Spiegel des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) im Gehirn auf. Durch den daraus resultierenden Mangel am Neurotransmitter Acetylcholin kommt es zum Niedergang nikotinerger Neurone und in der Folge zu einer eingeschränkten kognitiven Funktion (Bartus et al., 1982). Zudem wird eine Wechselwirkung zwischen AChE und der Ablagerung von β -Amyloid und Tau angenommen (García-Ayllón et al., 2011; Rees et al., 2003).

1.1.3 Klinisches Bild und Krankheitsverlauf

Das klinische Bild des M. Alzheimer ist durch Störungen der Gedächtnisfunktion und anderer kognitiver Domänen geprägt. Die Diagnose kann laut der internationalen Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen (ICD-10) gestellt werden, wenn die kognitiven Defizite länger als sechs Wochen bestehen und zu einer relevanten Beeinträchtigung des Alltags der Betroffenen führen (McKhann et al., 2011). Bestehen Störungen, welche über den kognitiven Abbau bei physiologischen Alterungsprozessen hinausgehen, jedoch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllen, spricht man von einer leichten kognitiven Störung (LKS) (Albert et al., 2011; Petersen et al., 1999). Hierbei können eine rein das Gedächtnis betreffende Form („amnestische LKS“) von einer LKS mit einer Beeinträchtigung anderer kognitiver Domänen („amnestisch-plus LKS“) unterschieden werden (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999). Bis zur klinischen Ausprägung eines M. Alzheimer sind jährliche Konversionsraten zwischen 8-15 % beschrieben (Petersen, 2016). Pathophysiologisch liegt den beiden Formen der LKS der gleiche Mechanismus wie beim M. Alzheimer zugrunde, so dass die LKS als eine präklinische Form der Alzheimerdemenz betrachtet wird, jedoch insgesamt der M. Alzheimer und die LKS als Kontinuum einer Krankheitsentität angesehen werden (Aisen et al., 2017).

Leitsymptome des M. Alzheimer stellen Störungen des Neugedächtnisses und des episodischen Gedächtnisses dar, welches die initialen neurodegenerativen Prozesse im Temporallappen widerspiegelt (Bartsch & Falkai, 2013). Bereits in frühen Stadien kommen Störungen der zeitlichen und räumlichen Orientierung hinzu (Allison et al., 2016; Henderson et al., 1989). Besonders hervorzuheben sind Defizite der Orientierung und Navigation im Raum, denn diese können bereits vor klinischer Manifestation der Gedächtnisstörungen sowie im Stadium einer LKS auftreten (Allison et al., 2016; Schöberl et al., 2020). Es kommt durch häufiges Verlaufen und Angst vor Orientierungslosigkeit zu deutlichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens der Betroffenen (Aguirre & D'Esposito, 1999).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die kognitive Leistung langsam progredient ab. Sprachstörungen sowie eine Agnosie und Apraxie können hinzutreten. Ferner können Störungen der exekutiven Funktionen, der Sprache, der Aufmerksamkeit und des Urteils- und Entscheidungsvermögens auftreten (Bartsch & Falkai, 2013; Weintraub et al., 2012). Neuropsychiatrische Symptome wie z.B. Enthemmung, Apathie, vermehrte Reizbarkeit und Aggressionen können ebenfalls auftreten. Im Spätstadium kann es zu Störungen vegetativer Funktionen wie Harn- und Stuhlinkontinenz, Veränderungen der Essgewohnheiten und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus kommen. Insgesamt führen die Symptome zu einer eingeschränkten Fähigkeit der selbstständigen Lebensführung und einer zunehmenden Hilfsbedürftigkeit der Patienten, wodurch eine intensive psychosoziale und sozialmedizinische Betreuung erforderlich wird und hohe Kosten für das Gesundheitssystem entstehen (Andlin-Sobocki et al., 2005; Quentin et al., 2010).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose des M. Alzheimer sowie der leichten kognitiven Störung wird anhand klinisch definierter Diagnosekriterien gestellt (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Durch apparative Diagnostik und neuropsychologische Untersuchungen wird die klinische Verdachtsdiagnose erhärtet. Zu den apparativen Verfahren zählen die zerebrale Bildgebung, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT), die Bestimmung von Biomarkern aus dem Liquor, nuklearmedizinische Verfahren und die Elektroenzephalographie (EEG).

Einen wesentlichen Aspekt der Diagnosestellung neben dem klinischen Bild nimmt die neuropsychologische Testung ein. Typischerweise zeigt diese Störungen des deklarativen Gedächtnisses mit Betonung des freien Abrufs von Gedächtnisinhalten (Weintraub et al., 2012). Weiterhin fallen Störungen des lexikalisch-semantischen Sprachgebrauchs mit Wortfindungsstörungen (Huff et al., 1986), Störungen der Visuokonstruktion bzw. visuell-

räumlichen Aufmerksamkeit (Parasuraman et al., 1992) sowie der geteilten Aufmerksamkeit (Nebes & Brady, 1989) auf.

In der zerebralen Bildgebung stellen atrophische Veränderungen von Hirnarealen das morphologische Korrelat der Neurodegeneration beim M. Alzheimer dar. Es zeigt sich jedoch eine große Diversität der Atrophiemuster innerhalb der Erkrankung. Typischerweise finden sich mediotemporal betonte Atrophien mit Betonung des Hippocampus und parahippocampaler Strukturen (Jack et al., 2010). Diese Veränderungen können auch schon in frühen Krankheitsstadien beobachtet werden (Hane et al., 2017 b). Um diese mediotemporalen Atrophiemuster zu beurteilen, wurde von Scheltens und Kollegen eine Skala für die mediotemporale Atrophie (MTA-Skala) festgelegt (Scheltens et al., 1992). Diese Skala findet bislang vorrangig bei wissenschaftlichen Fragestellungen Anwendung. Neben dem klassischen mediotemporalen Atrophiemuster findet sich bei Patienten mit M. Alzheimer auch parietal betonte Kortextatrophie. Im Einklang mit der variablen Ausprägung der klinischen Symptome sowie der Biomarker können somit verschiedene morphologische Typen des M. Alzheimer unterschieden werden (Dong et al., 2016).

Im Liquor können die Biomarker β -Amyloid 1-42, Tau und phosphoryliertes Tau (p-Tau) als Hinweis auf das Vorliegen einer Alzheimerpathologie bestimmt werden. Insbesondere bei wissenschaftlichen Fragestellungen wird die Erhebung der Liquorbiomarker zur Einordnung der Ätiologie des zugrunde liegenden dementiellen Syndroms empfohlen (Jack et al., 2018). Es zeigt sich klassischerweise ein erniedrigtes β -Amyloid 1-42 bei erhöhtem Tau und p-Tau (Hane et al., 2017 b). Mit einer Sensitivität und Spezifität von über 80% kann somit eine Differenzierung zwischen Alzheimerpatienten und kognitiv Gesunden erzielt werden (Blennow et al., 2006). Bei pathologischem Liquorbefund ist bei Patienten mit LKS außerdem die Wahrscheinlichkeit einer Konversion zu einer Alzheimerdemenz erhöht (Petersen, 2016; Prvulovic & Hampel, 2011). Ergänzend stehen nuklearmedizinische Verfahren wie Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie (Amyloid-PET) und Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET) zur Verfügung (Johnson et al., 2012; Marcus et al., 2014). In der FDG-PET fällt ein temporal und parietal betonter Hypometabolismus des Kortex auf (Kato et al., 2016), wobei insbesondere der Hypometabolismus des parietalen Kortex eine diagnostische Wertigkeit hat, um zwischen gesunden Probanden und Patienten mit M. Alzheimer zu unterscheiden (Minoshima et al., 1995).

EEG Untersuchungen werden in Ergänzung zu den zuvor genannten Verfahren durchgeführt und zeigen in der Regel erst in späten Krankheitsstadien unspezifische Hirnfunktionsstörungen im Sinne einer globalen Verlangsamung in den Delta- und Thetabereich (Tsolaki et al., 2014).

1.1.5 Therapie

Die aktuellen therapeutischen Optionen bei M. Alzheimer sind auf rein symptomatische Therapien beschränkt (siehe DGN Leitlinie, 2016). Zur medikamentösen Therapie stehen zentrale Acetylcholinesteraseinhibitoren (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und der *N*-Methyl-*D*-Aspartat (NMDA) -Rezeptorantagonist Memantin zur Verfügung. Durch Veränderung der Neurotransmission können eine Milderung der Symptome, eine Verzögerung des Krankheitsprogresses und positive Effekte auf Verhaltensstörungen erzielt werden (Harvey & Birks, 2018).

Nicht-medikamentöse Verfahren zielen auf die individualisierte Unterstützung im Alltag mit sozialer Einbindung, körperlicher und geistiger Aktivierung ab, z.B. im Rahmen von Ergotherapie, Kunst- und Musiktherapie (siehe DGN Leitlinie, 2016).

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten therapeutischen Optionen in der Behandlung des M. Alzheimer ergibt sich eine große Relevanz der Identifikation neuer Behandlungsansätze, insbesondere einer kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapie.

1.2 Gedächtnis und Gedächtnissysteme

Das menschliche Gedächtnis wird aktuellen Erkenntnissen zufolge in zwei große Systeme eingeteilt, die dynamisch miteinander verbunden sind. Das Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnis speichert Gedächtnisinhalte für Sekunden bis Minuten (Baddeley, 2000). Die beteiligten Teilstrukturen lassen sich nicht eindeutig einem bestimmten Hirnareal zuordnen. Vielmehr geht man aktuell davon aus, dass das Arbeitsgedächtnis auf Netzwerkverbindungen zwischen dem präfrontalen Kortex und anderen Hirnarealen, z.B. dem Hippocampus basiert (D'Esposito, 2007). Das Langzeitgedächtnis kann Inhalte zwischen Minuten und Jahrzehnten speichern (siehe Bartsch & Falkai, 2013). Hinsichtlich des Informationsspektrums lässt es sich in zwei Bereiche einteilen: das explizite bzw. deklarative Gedächtnis und das implizite Gedächtnis. Das explizite Gedächtnis umfasst sowohl episodische als auch semantische Gedächtnisinhalte. Prozedurale Information, beispielsweise motorische Fähigkeiten, werden im impliziten Gedächtnis gespeichert. Die Informationen werden zunächst über die Sinnesorgane registriert und anschließend in Bereichen des limbischen Systems enkodiert und konsolidiert. Im Neokortex werden die Gedächtnisinhalte stabil abgespeichert und für den Abruf bereitgestellt. Ein besonders wichtiger Prozess ist die Konsolidierung von Gedächtnisspuren, da nur hierdurch die Inhalte langfristig gespeichert und abgerufen werden können. Der Hippocampus nimmt besonders in der schnellen Prozessierung für deklarative Gedächtnisinhalte eine

Schlüsselfunktion ein (Moscovitch et al., 2016; Nadel & Moscovitch, 1997). Er bildet als Schlüsselstruktur mit Gehirnbereichen wie den Corpora mamillaria, den Nuclei anteriores thalami und dem Gyrus parahippocampalis den Papez Neuronenkreis, der die Stationen einer Gedächtnisspur im Prozess der Konsolidierung beschreibt (Calabrese & Markowitsch, 2003). Als zentrale Struktur in der Verarbeitung deklarativer Gedächtnisinhalte ist der Hippocampus besonders plastisch, d.h. anpassungsfähig. Durch diese Anpassungsfähigkeit besteht aber auf der anderen Seite auch eine besondere Vulnerabilität gegenüber externen Faktoren, wie hypoxischem Stress, Epilepsie, Alterungsprozessen und neurodegenerativen Prozessen (Bartsch & Wulff, 2015). Der Hippocampus ist demnach eine zentrale Struktur bei Erkrankungen aus diesem Spektrum, z.B. dem M. Alzheimer.

1.3 Neuroplastizität

Die Anpassungsfähigkeit des Gehirns basiert auf neuroplastischen Prozessen. Neuroplastizität beschreibt die Fähigkeit des Gehirns zur Reaktion auf externe und interne Einflussfaktoren durch Reorganisation und Umbau neuronaler Strukturen und Netzwerke, die sich auf zellulärer, molekularer Ebene sowie Verhaltensebene zeigt (Bavelier & Neville, 2002). Neuroplastizität bildet somit die Grundlage für Lernprozesse und das Gedächtnis. Neuroplastische Prozesse laufen beispielsweise als Reaktion auf Umwelteinflüsse, Krankheiten und im Rahmen von Therapien ab. Neuroplastizität ermöglicht auch die Kompensation neuronaler Defizite, beispielsweise im Rahmen der Rehabilitation nach einem Schlaganfall, bei psychiatrischen Erkrankungen und bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem M. Alzheimer (Cramer et al., 2011; Palop et al., 2006). Es werden netzwerkübergreifend synaptische Verbindungen rekrutiert, die vorübergehend in der Lage sind, Defizite zu kompensieren. Auf zellulärer Ebene laufen lern-assoziierte neuroplastische Prozesse beispielsweise durch die Induktion von Langzeitpotenzierung (engl.: long term potentiation, LTP) ab (Cooke & Bliss, 2006; Kishida & Klann, 2006). Durch eine potenzierte Erregung wird eine erhöhte synaptische Kommunikation erzielt und somit synaptische Verbindungen gestärkt (Cooke & Bliss, 2006). LTP ist besonders im Hippocampus beobachtet worden (Bartsch & Wulff, 2015), so dass von einer besonderen plastischen Fähigkeit des Hippocampus ausgegangen wird.

1.4 Räumliche Orientierung und Navigation

Die räumliche Orientierung und Navigation ist eine Domäne des Gedächtnisses und spielt in unserem alltäglichen Leben eine große Rolle. Räumliche Orientierung bedeutet, die eigene Person mit der Wahrnehmung der Umwelt in Relation zu setzen. Hierdurch können die Ausrichtung und die Lokalisation der eigenen Person im Verhältnis zur Umgebung mental abgebildet werden (Ekstrom et al., 2017). Die Navigation beschreibt die Umsetzung des Orientierungsprozesses zur zielgerichteten Bewegung der eigenen Person in der Umwelt. Durch diese Prozesse ist es dem Menschen möglich, sich in seiner Umgebung zurechtzufinden, die eigene Position auszumachen und Ziele im Raum aufzufinden (Ekstrom et al., 2017; Wolbers & Hegarty, 2010).

Um sowohl die eigene Person als auch die Umwelt wahrzunehmen und örtlich einordnen zu können, sind Sinnesinformationen der visuellen, vestibulären, sensomotorischen und propriozeptiven Systeme von Bedeutung (Wolbers & Hegarty, 2010). Diese Informationen werden zu einer räumlichen Repräsentation verarbeitet, die im Sinne von Orientierungsstrategien in eine egozentrische und eine allozentrische räumliche Repräsentation unterschieden werden (Klatzky, 1998). Bei der egozentrischen Repräsentation handelt es sich um eine subjektbezogene Vorstellung der Umgebung basierend auf der Position und Bewegungen der eigenen Person (Klatzky, 1998). Die allozentrische Repräsentation bildet hingegen ein Objekt-zu-Objekt-Verhältnis der Umgebung ab. Hierbei werden wahrgenommene Landmarken untereinander in Relation gesetzt und eine kognitive Karte der Umgebung angelegt (Coughlan et al., 2018; Wolbers et al., 2004; Wolbers & Hegarty, 2010). Die Informationen aus der egozentrischen und der allozentrischen Abbildung können dynamisch reguliert werden, d.h. parallel ablaufen oder ineinander umgeschrieben werden (Byrne et al., 2007; Gramann et al., 2005; Kolarik & Ekstrom, 2015). Diese flexible Anpassung allozentrischer und egozentrischer Informationen ist ein wesentlicher Bestandteil einer adaptiven Orientierungs- und Navigationsleistung, da situationsbedingt, beispielsweise beim Kennenlernen einer fremden Umgebung, ein Wechsel der Orientierungsstrategie notwendig werden kann (Burgess, 2006; Wolbers, 2005; Wolbers & Hegarty, 2010). Voraussetzung für eine erfolgreiche Navigation ist eine kontinuierliche Aktualisierung der Rauminformation während einer Bewegung. Durch die sogenannte Pfadintegration werden subjektbezogene Wahrnehmungsinhalte, wie der Richtungsvektor, die zurückgelegte Wegstrecke, Drehungen und ausgeführte Bewegungen kontinuierlich aktualisiert und in die Umgebungsrepräsentation eingearbeitet (May & Klatzky, 2000).

1.4.1 Funktionelle Neuroanatomie

Das Verständnis über die neuronale Verarbeitung topographischer Informationen begann mit der Entdeckung spezialisierter Zellen, die Kernaufgaben bei der räumlichen Navigation übernehmen: sogenannte Place Cells (deutsch: Platzzellen), Grid Cells (deutsch: Gitterzellen) und Head Direction Cells (deutsch: Kopfrichtungszellen). Platzzellen kommen in großer Zahl im Hippocampus vor und ermöglichen durch ortsgebundenes Feuern ein schnelles Platzlernen und das Anlegen einer landmarken-basierten kognitiven Karte (Bartsch et al., 2010; Maguire et al., 2000, 2003; Moser et al., 2008; O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Über Gitterzellen im entorhinalen Kortex werden Informationen zur Pfadintegration verarbeitet und an den Hippocampus weitergeleitet (Coughlan et al., 2018). Kopfrichtungszellen, welche sich in verschiedenen Hirnarealen befinden, sind ebenfalls ein wichtiger Teil der Pfadintegration (Taube, 2007). Aus den Erkenntnissen über diese hochspezialisierten Zellen und deren Lokalisation entstanden Modelle zur neuronalen Verarbeitung, die Schlüsselbereiche definierten: den Parietallappen zur Erstellung einer egozentrischen Repräsentation, den Hippocampus für die allozentrische Repräsentation und den retrosplenialen Kortex zur dynamischen Umwandlung beider Strategien (Aguirre & D'Esposito, 1999; Byrne et al., 2007). Die Schlüsselbereiche übernehmen jedoch einzelne komplexe Funktionen. Der posteriore Parietalkortex integriert Informationen aus dem visuellen und somatosensorischen System (Whitlock et al., 2008), kommuniziert über enge neuronale Verbindungen mit dem Motorkortex und ist somit an der Routenplanung und -umsetzung beteiligt (Whitlock et al., 2008; Wise et al., 1997). Darüber hinaus erfüllt er eine übergeordnete Funktion im Sinne einer räumlichen Aufmerksamkeit (Husain & Nachev, 2007; Wolbers et al., 2004). Auch Richtungsentscheidungen sind wichtige Aufgaben der parietalen Zellen (Harvey et al., 2012). Besonders enge Verbindungen gibt es zum Hippocampus (Save et al., 2005), der ein weiteres Schlüsselareal bei der räumlichen Navigation darstellt (Aguirre & D'Esposito, 1999; Ekstrom et al., 2017). Über die Platzzellen wird hier vor allem die allozentrische Repräsentation entworfen. Jedoch ist dies nicht allein Funktion des Hippocampus, sondern wird auch teilweise von anderen Bereichen des Navigationsnetzwerkes übernommen (Banta Lavenex et al., 2014; Bohbot et al., 2004; Hirshhorn et al., 2012; Kolarik et al., 2016; Rosenbaum et al., 2000). Im retrosplenialen Kortex erfolgt die dynamische Umwandlung der allozentrischen in die egozentrische Repräsentation und umgekehrt (Aguirre & D'Esposito, 1999; Byrne et al., 2007). Über starke synaptische Verbindungen kommunizieren diese Schlüsselbereiche untereinander, um eine flexible und dynamische Navigationsleistung zu ermöglichen. Sie sind in ihren Funktionen nicht streng hinsichtlich der allozentrischen und egozentrischen Repräsentation zu

trennen, so dass von einem Navigationsnetzwerk ausgegangen wird (Ekstrom et al., 2017; Save et al., 2005).

1.4.2 Navigation bei M. Alzheimer und LKS

Im gesunden Alter kommt es zu einer Abnahme der Navigationsleistung. Zum einen durch eine verminderte Distanzwahrnehmung und Beeinträchtigung der Pfadintegration (Wolbers & Hegarty, 2010), zum anderen kommt es zu einer reduzierten dynamischen Umwandlung der egozentrischen und allozentrischen Repräsentation (Harris & Wolbers, 2014) sowie zu einem eingeschränkten Routenlernen (Lithfous et al., 2013). Darüber hinaus ist häufig die vestibuläre Perzeption herabgesetzt, so dass Sinneseinflüsse weniger effektiv wahrgenommen und verarbeitet werden können (Lester et al., 2017).

Bei Patienten mit M. Alzheimer und LKS betreffen die neurodegenerativen Veränderungen früh im Krankheitsverlauf hippocampale, parahippocampale und parietale Bereiche, wodurch die Navigationsleistung zusätzlich zu altersassoziierten Veränderung eingeschränkt ist (Braak & Braak, 1991; Coughlan et al., 2018; Lithfous et al., 2013; Serino et al., 2014). In Bildgebungsstudien mit FDG-PET ließ sich ein Hypometabolismus des parietalen Kortexes als Spiegelbild des neurodegenerativen Befalls dieser Hirnregion zeigen (Kato et al., 2016; Minoshima et al., 1995). Zusammenfassend sind die Schlüsselareale der Navigationsnetzwerkes bei M. Alzheimer und LKS besonders früh im Krankheitsverlauf durch die neurodegenerativen Prozesse geschädigt und ihrer Funktion eingeschränkt, so dass es zu Störungen der räumlichen Navigation kommt (Coughlan et al., 2018). Durch neuroplastische Prozesse können diese Defizite jedoch, besonders in frühen Stadien der Erkrankung, zum Teil kompensiert werden (siehe Kapitel 1.3).

1.4.3 Quantifizierung der Navigationsleistung

Zur Untersuchung der räumlichen Orientierungs- und Navigationsleistung haben sich in den vergangenen Jahren virtuelle Paradigmen etabliert. In Anlehnung an das Morris Water Maze (Morris, 1984) wurden zahlreiche Variationen entwickelt. Im Morris Water Maze wurde die Orientierungsleistung von Ratten untersucht, die in einem, mit milchigem Wasser gefüllten, runden Wasserbassin eine unter der Wasseroberfläche befindliche Plattform aufsuchen mussten, um dem Wasserbecken zu entkommen. Zur Orientierung im Raum und Navigation im Bassin wurden den Tieren außen angebrachte Landmarken geboten (Morris, 1984, 1981). Die Ratten erlernten mit Hilfe der Landmarken ihre eigene Position und die Lokalisation der Plattform im Raum, was einer allozentrischen Orientierungsstrategie entspricht. Dieses schnelle Platzlernen kann sowohl in realer Umgebung sowie in virtueller Umgebung auf den Menschen

übertragen werden (z.B. Schoenfeld et al., 2010, 2014, 2017). Anhand dieser Testverfahren konnte gezeigt werden, dass das Platzlernen besonders vulnerabel gegenüber hippocampalen Schädigungen ist (Bartsch et al., 2010). Somit werden diese Orientierungsaufgaben als Abfrage des hippocampalen Platzlernens verstanden.

1.5 Transkranielle Gleichstromstimulation

Ein Verfahren zur Modulation von neuroplastischen Mechanismen im zentralen Nervensystem ist die transkranielle Gleichstromstimulation (TDCS) (Cramer et al., 2011).

Bei der TDCS wird ein geringer Gleichstrom angelegt, von dem ca. 50% über die Kopfhaut und die Schädelkalotte das Gehirn erreichen (Lefaucheur et al., 2017). Die Wirkung der TDCS ist polaritätsspezifisch. Eine anodale Stimulation führt zu einer erhöhten Erregbarkeit, während die kathodale Stimulation eine Hypopolarisation der Neurone hervorruft (Pregn & Flöel, 2015). Die exakten Wirkmechanismen der TDCS sind noch nicht gänzlich geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Applikation des schwachen Gleichstroms neuroplastische Prozesse über die Langzeitpotenzierung und die Regulierung des Kalziumeinstroms induziert und gefördert werden (Pregn & Flöel, 2015). Seit den 1960er Jahren wird das nicht-invasive Verfahren im Rahmen vielfältiger Studien untersucht. Hinsichtlich der kognitiven Aufgabe kann eine „online-Stimulation“ mit einer Stimulation während der Testaufgabe von einer „offline-Stimulation“ mit TDCS vor der Testaufgabe unterschieden werden. Die LTP scheint vor allem als längerfristiger Prozess bei der „offline-Stimulation“ relevant zu sein (Liebetanz et al., 2002). NMDA-Rezeptor vermittelte Veränderungen des Ruhemembranpotentials tragen vor allem zu kurzfristigen Effekten der TDCS bei (Liebetanz et al., 2002). Bei der Anwendung der TDCS bei Patienten mit M. Alzheimer konnten größere Effekte unter einer „online-Stimulation“ erzielt werden (siehe Hsu et al., 2015). Auf der Basis vieler Studien mit TDCS liegen zur Durchführung Leitlinien und Empfehlungen vor (Antal et al., 2017; Nitsche et al., 2008).

In vielfältigen Studien konnten positive Wirkungen der TDCS auf das motorische Lernen (Nitsche et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2000), das visuo-motorische Lernen (Antal, Nitsche, Kincses, et al., 2004; Antal, Nitsche, Kruse, et al., 2004) sowie auf das Lernen von Sprache (Flöel et al., 2008) nachgewiesen werden. Auch Gedächtnisfunktionen wie das verbale episodische Gedächtnis (Manenti et al., 2013; Meinzer et al., 2013, 2014; Sandrini et al., 2014), das Arbeitsgedächtnis (Berryhill & Jones, 2012; Brunoni & Vanderhasselt, 2014) und das Langzeitgedächtnis (Jones et al., 2014) zeigten sich durch die TDCS beeinflussbar. Aufgrund

der positiven Effekte der anodalen TDCS auf Gedächtnisprozesse bei Gesunden wurden auch bei Patienten mit M. Alzheimer und LKS einige Studien durchgeführt, in denen positive Effekte der TDCS präfrontaler und temporoparietaler Regionen auf das episodische Gedächtnis belegt werden konnten (siehe Hsu et al., 2015).

Obwohl zahlreiche kognitive Domänen unter Anwendung von TDCS untersucht wurden, gibt es bislang keine Erkenntnisse zum Einfluss der TDCS von parietalen Hirnstrukturen auf das räumliche Gedächtnis und die Navigationsleistung bei Patienten mit M. Alzheimer oder LKS. Besonders im Hinblick auf die klinisch relevanten Störungen dieser kognitiven Domäne bei den Patienten und die Relevanz parietaler Hirnareale bei der Navigation soll dieser Frage im Rahmen der vorliegenden Arbeit nachgegangen werden.

1.6 Fragestellung

Der M. Alzheimer und die LKS gehen bereits im frühen Krankheitsstadium mit Störungen der räumlichen Navigation und Orientierung einher, welche durch neurodegenerative Veränderungen im Bereich der Hippocampi und temporoparietaler Hirnareale entstehen. Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Studie, ob das räumliche Lernen und somit die Navigationsleistung bei Patienten mit einem M. Alzheimer und einer LKS durch die Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation auf temporoparietale Hirnareale positiv beeinflusst werden kann. Als Vergleichsgruppe dienen gleichaltrige gesunde Probanden.

Die folgenden Fragen sollen beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich gesunde von erkrankten Personen in der Fähigkeit zum räumlichen Lernen bzw. der Enkodierung und Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte?
2. Korreliert die Navigationsleistung der Patienten mit der klinischen Ausprägung und der Aktivität der Alzheimer Erkrankung?
3. Kann durch eine anodale TDCS temporoparietaler Hirnstrukturen die Enkodierung und Konsolidierung von räumlichen Gedächtnisinhalten bei Patienten mit M. Alzheimer und LKS und bei älteren gesunden Probanden beeinflusst werden?

4. Korrelieren die Gedächtnisdefizite und Effekte der Stimulation mit dem Hippocampusvolumen von Patienten mit M. Alzheimer und LKS?

2 Methoden und Material

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde in einem doppelblinden, placebo-kontrollierten Cross-over-Design durchgeführt. Das Cross-over-Design ermöglicht eine interne Kontrollbedingung innerhalb der Kohorten zusätzlich zu dem Vergleich zwischen Patienten und gesunden Probanden, die als Kontrollkohorte dienen. Alle Studienteilnehmer wurden zu zwei Testzeitpunkten (T1 und T2) eingeladen, an denen sie eine virtuelle Orientierungsaufgabe (Virtual Water Maze, VWM) unter transkranieller Gleichstromstimulation (TDCS) absolvierten. Zu einem Untersuchungstermin wurde die Stimulation als Verum, zum anderen Testzeitpunkt als Placebo durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden der jeweiligen Stimulationsprotokollreihenfolge randomisiert zugeordnet. Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Versuchsleiterin und Durchführende waren verblindet und in Unkenntnis über den Stimulationsmodus. Zur Vermeidung von Überhangeffekten (sog. Carry-Over-Effekte) der TDCS wurde eine Auswasch-Periode von drei bis fünf Wochen zwischen den beiden Testzeitpunkten gewählt (siehe Abb. 1). Die Untersuchungen erfolgten zur Minimierung von tageszeitabhängig unterschiedlicher kognitiver Leistungsfähigkeit jeweils zur gleichen Tageszeit. In der Patientengruppe erfolgten die Untersuchungen ausschließlich vormittags. Die vorgenommene Verblindung des Versuchsleiters- und durchführenden wurde erst im Anschluss an die vollständige statistische Auswertung aufgehoben.

Diese Studie unterlag den ethischen Anforderungen der Deklaration des Weltärztesbundes von Helsinki/ Tokio (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013) und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel beraten und mit einem positiven Ethikvotum bewertet.

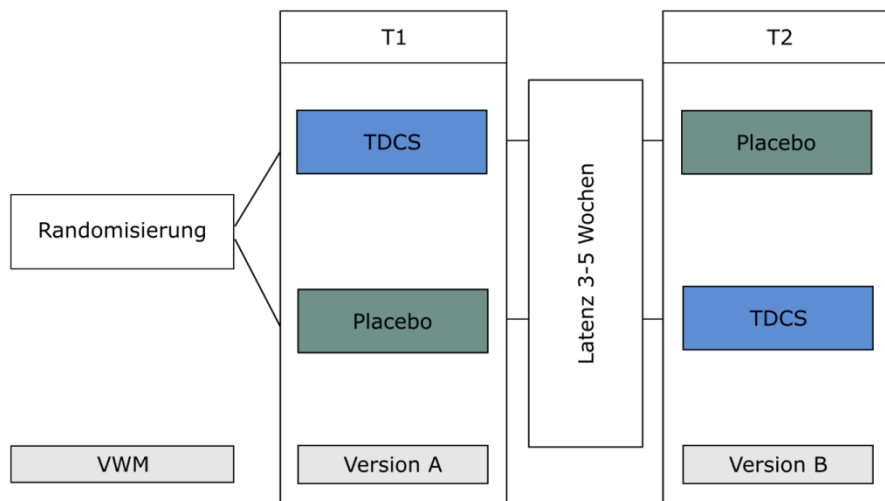


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns

Randomisierte Zuteilung zu den Stimulationsprotokollen TDCS oder Placebo zum Testzeitpunkt T1. Im Cross-Over-Design erfolgt zum Testzeitpunkt T2 die noch ausstehende Stimulation. Zu T1 erfolgte immer die VWM-Version A, zu T2 immer die Parallelversion B. VWM: Virtual Water Maze, t1: Testzeitpunkt 1, T2: Testzeitpunkt 2

2.2 Studienteilnehmer

Zwischen Februar 2018 und Januar 2019 wurden für das Patientenkollektiv 20 Patienten mit M. Alzheimer in einem frühen bis mittleren Krankheitsstadium sowie Patienten mit LKS über die Gedächtnissprechstunde und die Bettenstationen der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, rekrutiert. Alle Patienten waren zum Studienzeitpunkt aufklärungsfähig. Über Aushänge in speziellen Bereichen (Klinik für Neurologie UKSH, Laienvorträge) wurden neurologisch und kognitiv gesunde ältere Probanden für die Kontrollgruppe angeworben. Es wurden 9 weibliche und 11 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von $73,75 \pm 8,74$ Jahren eingeschlossen. Darunter sind 12 Patienten mit der Diagnose M. Alzheimer und acht Patienten mit der Diagnose LKS zusammengefasst. Für die Kontrollgruppe wurden 22 Probanden, davon 12 weiblich, eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter betrug $72,32 \pm 7,99$ Jahre. Alle eingeschlossenen Probanden waren deutschsprachig und nahmen vollständig an der Studie teil, es kam zu keinen Studienabbrüchen. Es zeigten sich keine Unterschiede im durchschnittlichen Alter, in der Ausbildung sowie in der Erfahrung im Autofahren zwischen den gesunden Probanden und den Patienten (siehe Ergebnisteil, Tab. 3).

Die Diagnose M. Alzheimer und LKS wurde anhand etablierter klinischer Diagnosekriterien für die „wahrscheinliche Alzheimerdemenz“ gestellt (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Dreizehn Patienten boten darüber hinaus Auffälligkeiten in der kraniellen MRT im Sinne einer mediotemporal betonten Atrophie oder Hippocampusatrophie. Bei 15 Patienten lagen

veränderte Biomarker im Liquor vor. Darunter wiesen sieben Patienten ein verringertes beta-Amyloid 1-42, acht Patienten zeigten eine Erhöhung des Tau-Proteins und des phospho-Tau-Proteins auf. Insgesamt erhielten 10 Patienten eine dosisstabile medikamentöse Therapie mit einem Acetylcholinesteraseinhibitor, die länger als 6 Wochen vor Beginn des Studieneinschlusses begonnen wurde.

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie bildeten für die Patientengruppe das Vorhandensein einer schweren neurologischen Erkrankung wie Schlaganfall, Hirnblutung, Trauma, Morbus Parkinson, einer bekannten Epilepsie, einer schweren internistischen oder psychiatrischen Erkrankung sowie die Einnahme psychotrop wirksamer Substanzen oder Abweichung der Hausmedikation innerhalb der letzten 3 Monate. Als weiteres Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe galten subjektiv beschriebene und testpsychologisch nachweisbare kognitive Defizite. Die verwendete Testbatterie wird im Abschnitt 2.6 näher beschrieben.

2.3 Versuchsablauf

Nach der ausführlichen Aufklärung und eingehender Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmer. Die Einwilligungsfähigkeit der Patienten wurde durch einen ärztlichen Mitarbeiter geprüft. In Abstimmung zu den Kriterien für Einwilligungsfähigkeit bei Demenzpatienten wurde diese als gegeben angesehen, wenn der Patient/die Patientin die Art, Bedeutung und Tragweite (Risiken) der Untersuchungen erfassen und reproduzieren konnte. Es folgte ein Anamnesegespräch, in dem personenbezogene Daten erhoben wurden, hierzu gehören demographische Angaben wie Alter, Bildung sowie Angaben zu Erfahrungen im Autofahren. Im Anschluss erfolgte die randomisierte Zuteilung des beginnenden Stimulationsprotokolls, so dass jede Kohorte anhand der Protokollreihenfolge in zwei Gruppen unterteilt wurde: Placebo-TDCS und TDCS-Placebo. Zum ersten Testzeitpunkt (T1) erhielten Probanden der Gruppe TDCS-Placebo die Verum-Stimulation, am zweiten Testzeitpunkt (T2) die Placebo-Stimulation. In der Gruppe Placebo-TDCS erfolgten die Testungen in umgekehrter Reihenfolge.

Nach Vorbereitung der Stimulation absolvierten alle Probanden eine Übungsversion des VWM, um sich mit der Steuerung aus Lenkrad und Gaspedal sowie der virtuellen Umgebung vertraut zu machen. Es folgte die Stimulation für 21 Minuten. Nach einer Stimulationszeit von 2 Minuten wurde die Lernbedingung des VWM begonnen. Für die Gesamtdauer der Stimulation absolvierten die Probanden die Lernbedingung des VWM.

Es schloss sich eine Pause für eine Stunde an, gemessen an dem Zeitpunkt nach Beendigung des VWM. Während dieser Zeit wurden eventuell auftretende Empfindungen bei der TDCS mit Hilfe eines Fragebogens in Anlehnung an die aktuellen Richtlinien zur Anwendung von TDCS (Antal et al., 2017) dokumentiert. Verbalisierte Empfindungen während der Stimulation wurden von der Versuchsleiterin notiert. Anschließend wurde den Probanden in der verbleibenden Zeit der Pause eine Natur- und Tierdokumentation zur Erholung und Entspannung präsentiert.

Nach der Pause erfolgten der verzögerte Abruf des VWM und die visuomotorische Kontrollbedingung. Die neuropsychologische Untersuchung wurde als Umgebungstest, in der Patientenkohorte auch im Rahmen der klinischen Abklärung, durchgeführt.

2.4 Virtual Water Maze

Die räumliche Orientierungsleistung wurde mit Hilfe einer computergestützten Orientierungsaufgabe untersucht. Es wurde das Virtual Water Maze (VWM), Version 5, von Robby Schönfeld und Kollegen auf einem HP-Computer mit dem Betriebssystem Windows 7 verwendet (siehe Schoenfeld et al., 2010, 2017).

Den Probanden wurde eine virtuelle Umgebung mit einer kreisrunden Insel präsentiert, um die herum vier Landmarken in je gleichem Abstand angeordnet waren (Abb. 2a). Diese Landmarken galten als Orientierungspunkte auf der Insel (Abb. 2b). Die Aufgabe der Probanden war es, auf der Insel eine versteckte Schatzkiste zu finden und sich die Lokalisation einzuprägen (Abb. 2c). Unter Variation der Startposition wurden die Teilnehmer anschließend aufgefordert, die Schatzkiste wiederholt am selben Ort wiederzufinden (Abb. 2). Zur Navigation und Fortbewegung auf der virtuellen Insel wurde ein PC-Lenkrad mit passendem Gaspedal (Speedlink by Jöllenbeck GmbH, Weertzen, Deutschland) zur Vorwärtsbewegung verwendet, welches über einen USB-Anschluss mit dem Computer verbunden wurde.

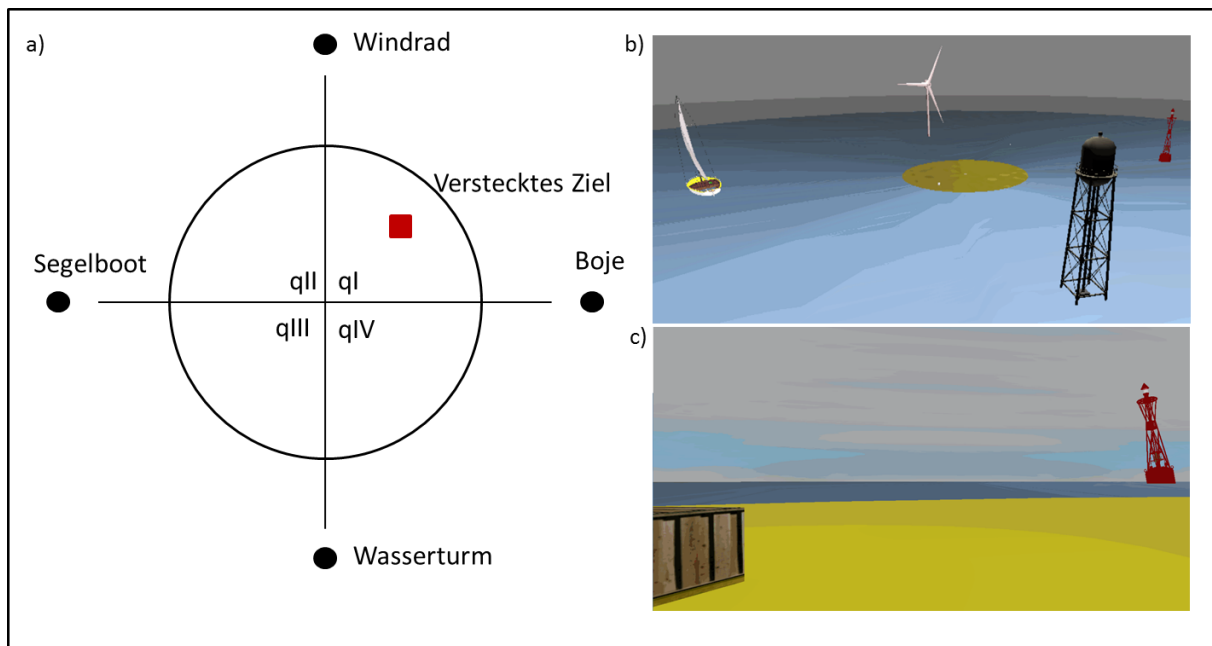


Abbildung 2: Systematischer Aufbau und Ansicht des VWM

a) Grundriss der Insel mit vier Quadranten, den Landmarken und der Schatzkiste (rotes Rechteck); b) 3D-Ansicht der virtuellen Umgebung des VWM aus der Vogelperspektive; c) Ansicht aus Probanden-Perspektive bei Auffinden der Kiste. Die Anordnung der Landmarken und die Lokalisation des versteckten Ziels blieben während aller Durchläufe konstant. Die Startposition variierte unter Aussparung des Zielquadranten. qI-qIV: Quadranten der Insel, qI entspricht dem Zielquadranten.

Zu beiden Testzeitpunkten (T1 und T2) wurden von allen Studienteilnehmern je vier Aufgaben durchgeführt (Abb.3): 1) Steuerungsübung in der Übungsversion des VWM, 2) Lernbedingung in der Testversion des VWM, 3) verzögerter Abruf in der Testversion, 4) visuomotorische Kontrollbedingung. Im Folgenden werden diese Aufgaben genauer beschrieben:

1) Um eine einheitliche Ausgangslage im Umgang mit dem virtuellen Computerspiel für alle Teilnehmer, unabhängig der vorherigen Computer-Erfahrung zu schaffen, wurde eine Übungsversion des VWM verwendet. Hierdurch wurden Fähigkeiten wie Immersion, die selbstständige Orientierung im virtuellen Raum, die Einschätzung von Maßstäben sowie prozedurale Fähigkeiten zur Bedienung der Steuerungselemente trainiert. Die Übungsversion zeigte eine kreisförmige Insel mit einem Holzturm und einem Baum als Orientierungspunkte. Die Probanden wurden angehalten, einige Fahraufgaben zu absolvieren, bis subjektiv seitens des Probanden und des Versuchsleiters eine effektive Steuerung erlangt wurde.

2) Die Testversion des VWM lag in zwei Parallelversionen vor. Zum ersten Testzeitpunkt wurde stets die Parallelversion A des VWM verwendet, welche eine sandfarbene Insel mit den Landmarken Windrad, Boje, Segelboot und Wasserturm zeigte (s. Abb. 2b). Die Parallelversion B am zweiten Testzeitpunkt präsentierte eine graue Insel mit den Landmarken Leuchtturm, Brücke, Säulen und Holzturm. In den Lernbedingungen auf der Testinsel wurden bis zu 25 Durchläufe durchgeführt. Bei Abnahme der Compliance, beispielsweise bei sinkender

Motivation oder bei Ermüdung, wurde eine Mindestanzahl von 14 Durchläufen angestrebt. Für jeden Durchlauf wurde ein Zeitlimit von 90 Sekunden festgelegt, so dass nach Ablauf dieser Zeit die Kiste von jedem Punkt der Insel sichtbar wurde. Somit konnte ein Platzlernen in jedem Fall ermöglicht werden und die Untersuchungszeit auch bei Schwierigkeiten in der Steuerung und Benutzung der Bedienelemente limitiert werden. In allen Durchläufen zeigte sich die Insel unverändert, ebenso blieb der Ort der versteckten Kiste gleich. Die Startposition des Probanden variierte ab dem zweiten Durchlauf unter Aussparung des Quadranten der Insel, auf dem sich die Kiste befindet (Zielquadrant, qI, siehe Abb. 2a). Die Messgrößen der Lernbedingung waren die Latenz und Pfadlänge bis zum Erreichen der Kiste.

3) Zur Überprüfung der Konsolidierung der räumlichen Gedächtnisinformation wurde ein verzögerter Abruf nach einer Stunde absolviert. Hier zeigte sich die identische Insel wie in den Lernbedingungen. Die Abrufbedingung beinhaltete drei Durchläufe, in denen die Probanden angehalten wurden, auf direktem Wege zu dem Ort der Kiste zu fahren und in näherer Umgebung ausführlicher zu suchen, falls sie nicht direkt auf die Kiste trafen. Die Kiste war für eine Testdauer von 60 Sekunden auf der Insel nicht sichtbar. Erst nach Erreichen des Zeitlimits wurde die Kiste eingeblendet. Es wurde die Verweildauer im Zielquadranten gemessen. In die Auswertung ging nur der erste Durchlauf als freier Abruf ein, die beiden folgenden Durchläufe galten als Maß der Gedächtnisstabilisierung.

4) Die visuomotorische Kontrollbedingung diente zur Evaluation der Augen-Hand-, bzw. Augen-Fuß-Koordination in der Bedienung der Steuerungselemente. Es wurden drei Durchläufe auf einer Insel ohne Landmarken absolviert. Die Schatzkiste erschien unmittelbar bei Beginn auf der Insel und die Probanden wurden angehalten mit maximaler Geschwindigkeit auf direktem Weg zu der Kiste zu fahren. Gemessen wurde die Zeit bis zum Erreichen der Schatzkiste.

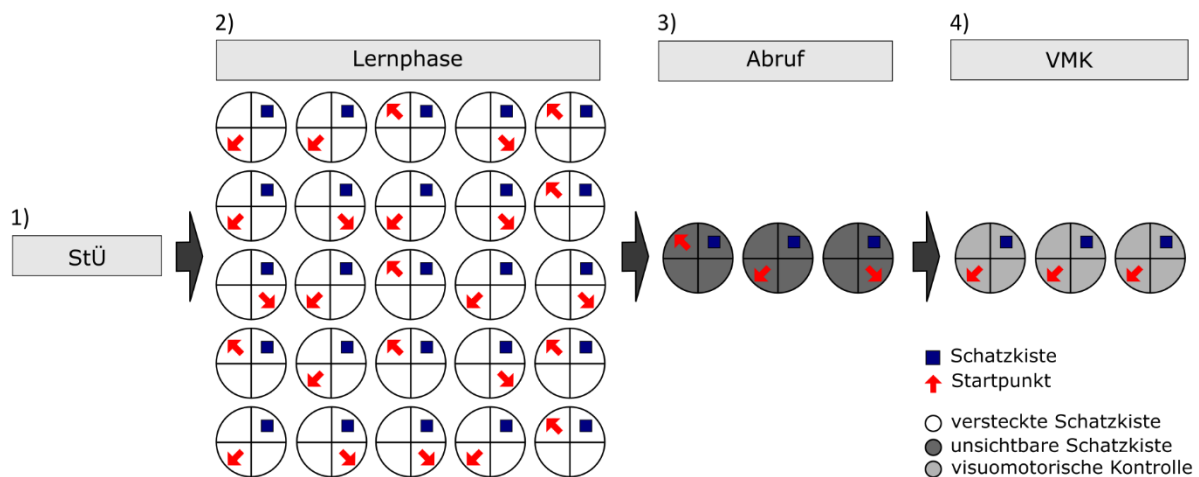


Abbildung 3: Schematische Darstellung des VWM

(1) Steuerungsübung; (2) Lernbedingung mit 14-25 Durchläufen mit randomisiert wechselnder Startposition und versteckter Schatzkiste; (3) Verzögerte Abruf nach eine Stunde Pause mit unsichtbarer Schatzkiste; (4) visuomotorische Kontrollbedingung mit gleicher Start- und Kistenposition. StÜ=Steuerungsübung, VMK=visuomotorische Kontrollbedingung.

Aus dem VWM wurden folgende Daten zur Quantifizierung protokolliert: Latenz und Pfadlänge bis zum Auffinden der Kiste und die relative Verweildauer im Zielquadranten. Eine genaue Erläuterung dieser abhängigen Variablen wird in Tabelle 2 dargelegt. Eine niedrige Latenz sowie eine kurze Pfadlänge entsprechen einem schnellen und effektiven Auffinden der Kiste im Sinne eines direkten Trajektes. Aufgrund der randomisiert wechselnden Startposition im VWM an je 3 Positionen der virtuellen Insel wurden die einzelnen Variablen der Durchläufe aus der Lernversion des VWM über je drei Durchläufe gemittelt.

Zu weiteren Auswertung wurde der Lernzuwachs als Maß der Enkodierungsleistung bestimmt. Der Lernzuwachs spiegelt den Gradienten der Lernkurve eines jeden Teilnehmers wider. Um zu berücksichtigen, dass neun von 20 Patienten alle acht Blöcke der Lernphase absolvierten, wurde zur Berechnung der individuell beste Block herangezogen. Dieser entspricht dem Block mit der geringsten Latenz bzw. Pfadlänge. Der Lernzuwachs entspricht der Differenz vom ersten und individuell besten Block der jeweiligen Zielvariablen Latenz und Pfadlänge in der Lernphase. Eine große Differenz zeigt demnach einen großen Lernzuwachs an.

Die Abrufleistung wurde anhand der relativen Verweildauer im Zielquadranten in der verzögerten Abrufbedingung gemessen. Diese wurde aus der Verweildauer im Zielquadranten relativ zur Gesamtaufenthaltsdauer auf der Insel bis zum Auffinden der Kiste berechnet. Eine lange relative Verweildauer entspricht somit einer guten Abrufleistung.

Tabelle 1: Erläuterung der abhängigen Variablen aus dem VWM

| Variable | Beschreibung |
|--|--|
| Latenz [s] | gesamte Zeit bis zum Auffinden der Kiste in Sekunden (max. 90 Sekunden in den Lerndurchgängen und 60 Sekunden bis zur Sichtbarkeit der Kiste in Testdurchläufen) |
| Pfadlänge [px] | gesamte Wegstrecke bis zum Erreichen der versteckten Schatzkiste in Pixel |
| Verweildauer [s] | Aufenthaltsdauer in einem Quadranten (Abb.3) als Abschätzung des räumlichen Gedächtnisses in Sekunden |
| Relative Verweildauer im Zielquadrant [ohne Einheit] | Verweildauer im Zielquadranten relativ zur Gesamtverweildauer auf der Insel während des verzögerten Abrufs |

2.5 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (TDCS) erfolgte als anodale Stimulation mit einer Dauer von 20 Minuten und einer Intensität von 2 mA. Als Stimulationsort wurde der rechtsseitige temporoparietale Übergang (engl: temporoparietal junction, TPJ) gewählt, da in diesem Bereich die für die Navigation und Orientierung essentiellen Hirnareale lokalisiert sind (siehe Kapitel 1.2). Für die TDCS wurde ein CE-zertifizierter Stimulator der Firma Neuroelectrics (Zertifizierungsnummer ES12/11935) verwendet. Über eine WLAN-Verbindung konnte der Stimulator über die auf einem Laptop (Dell Inc., Windows 7 Betriebssystem) installierte Stimulationssoftware NIC 2.0.8 (Neuroelectrics, Barcelona, Spanien) bedient werden.

Die Stimulation erfolgte als sogenannte multichannel-Stimulation, d.h. die Gesamtstromstärke von 2 mA wurde über zwei anodale und drei kathodale Elektroden erreicht, welche in räumlicher Nähe zueinander angeordnet waren. Diese Elektrodenanordnung lässt eine präzisere Stimulation von Hirnarealen sowie eine höhere Gesamtintensität im Vergleich zur konventionellen TDCS mit je einer anodalen und einer kathodalen Elektrode zu (siehe Nitsche et al., 2008). Die genaue Lokalisation der Elektroden anhand des 10-20-EEG-Systems wurde mithilfe der Firma Neuroelectrics, Barcelona zur optimierten Spannungslage über dem TPJ modelliert. Aus dieser Modellierung ergaben sich für die anodalen Stimulationselektroden die Positionen CP6 und TP8 mit Einzelintensitäten von 1 mA entsprechend einer maximalen Stromdichte von 0,32 mA/cm². Die kathodalen Elektroden wurden an den Positionen CP4 (-

0,599 mA), T8 (-0,796 mA), P10 (-0,605 mA) platziert (Abb. 4). Als Stimulationselektroden wurden 10 mm durchmessende Silberchlorid-Elektroden (3,14 cm²) der Firma Neuroelectrics verwendet. Die Impedanz der Stimulationselektroden wurde mit einem Zielwert unter 10 k Ω überprüft. Als Referenz wurden zwei Oberflächenelektroden (20 mm²) über dem rechtsseitigen Mastoid platziert.

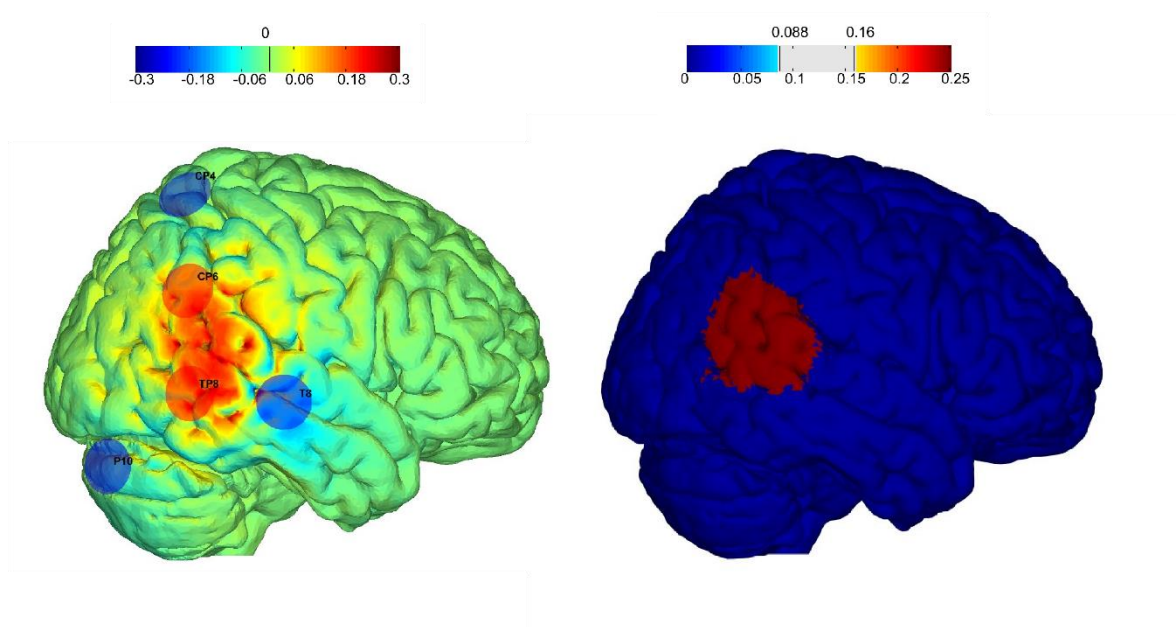


Abbildung 4: Lokalisation der Elektroden zur Stimulation des TPJ rechts

Linke Abbildung: Aufsicht auf das dreidimensionale Gehirn von der rechten Seite. Die anodalen Stimulationselektroden sind in Rot dargestellt (linke Abbildung), die kathodalen Elektroden in Blau. Entsprechend der Farblegende ist das elektrische Feld der Zielstruktur abgebildet. Rechte Abbildung: oberflächlich markiertes Stimulationsareal. Maximale Stromstärke pro Elektrode $I_{max} = 1.0$ mA, maximale Stromstärke gesamt $I_{Totalmax} = 2.0$ mA.

Zur Vorbereitung der TDCS wurde die Stimulationshaube anhand der Kopfgröße der Probanden ausgewählt und mittig auf dem Kopf platziert. Zum Herabsetzen des natürlichen Hautwiderstandes wurde die Kopfhaut der Probanden an den Elektrodenpositionen mithilfe eines Peelinggels (Nupred Waever and Company, Aurora USA) vorbehandelt und die Elektrodenhülsen mit Elektrodengel (Electro-Cap International, Eaton, USA) gefüllt. Nach Anbringen der Elektrodenkabel wurde der Stimulator mithilfe eines Klettverschlusses am Hinterkopf des Probanden befestigt und mit den Kabeln der Elektroden verbunden. Über WLAN wurde die Verbindung zur Software NIC 2.0.8 hergestellt.

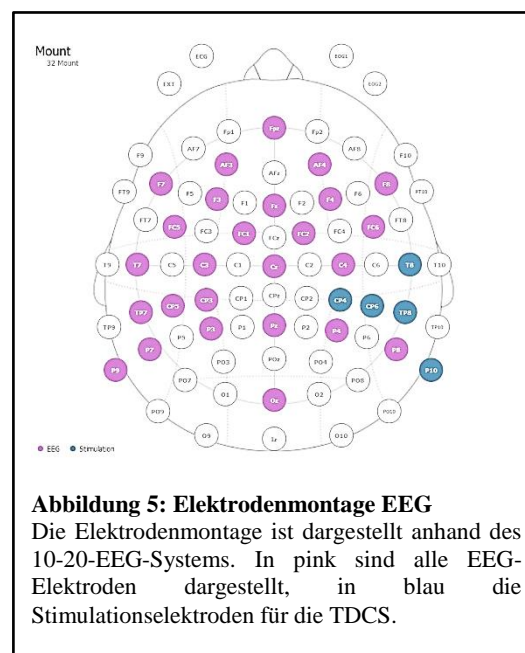
Um diese Studie placebo-kontrolliert und doppelblind durchführen zu können, wurden im Vorfeld der Testphase durch einen an den Untersuchungen unbeteiligten Mitarbeiter der Arbeitsgruppe zwei Stimulationsprotokolle mithilfe der Stimulationssoftware Neuroelectrics Instrument Controller (NIC) 2.0.8, Neuroelectrics Barcelona, entwickelt und verblindet: Protokoll B für die Verum-TDCS-Bedingung, Protokoll A für die Placebo-Bedingung. Bei der

Durchführung der TDCS wurden die beiden Protokolle in der Bediensoftware identisch dargestellt, so dass ein Rückschluss auf die Verum bzw. Placebo-Bedingung für die Untersucherin nicht möglich war.

Bei der Verum-TDCS erfolgte die Stimulation für eine Dauer von 20 Minuten. Zusätzlich erfolgte ein langsames Hoch- und Herunterfahren des elektrischen Stroms über je 30 Sekunden zu Beginn und Ende der Stimulation, wodurch sich die Intensität von Nebenwirkungen wie Jucken, Kribbeln oder Schmerzen auf der Haut am Ort der Stimulation verringern lässt. Aufgrund von Gewöhnungseffekten werden diese Empfindungen in der Regel nur zu Beginn und zum Ende der Verum-TDCS wahrgenommen. Vor diesem Hintergrund erfolgte bei der Placebo-Bedingung ebenfalls ein Herauf- und Herunterfahren des Stromes über 30 Sekunden zu Beginn und zum Ende der Untersuchung, während die Gesamtdauer von 20 Minuten ohne Stimulation absolviert wurde. Hierdurch konnten eventuell auftretende Empfindungen imitiert und eine Verblindung des Probanden erzielt werden, jedoch von keiner Wirkung auf die Erregbarkeit der Neurone ausgegangen werden (Gandiga et al., 2006).

2.6 Elektroenzephalographie

Während der TDCS wurde ein EEG aufgezeichnet. Darüber hinaus wurde vor und nach der Stimulation über fünf Minuten ein Ruhe-EEG (resting-state-EEG, rs-EEG) mit geschlossenen Augen aufgenommen. Dieses rs-EEG wurde als 32-Kanal-EEG mit 31 besetzten Elektroden in Anordnung gemäß dem 10-20-System durchgeführt (s. Abb. 4). Es wurden 4 mm durchmessende Silberchlorid-Elektroden verwendet. Während der Stimulation ließen sich nur über die EEG-Elektroden Signale aufzeichnen, über die fünf Stimulationselektroden wurden keine EEG-Signale abgeleitet, so dass das



Die Ableitung des EEG vor, während und nach der Stimulation erfolgte unter einer separaten Fragestellung, die nicht Teil dieser Arbeit ist.

2.7 MRT-Bildgebung und Volumetrie

In der Patientenkohorte erfolgte zusätzlich zu den Verhaltensdaten eine Analyse von MRT-Bildern auf der Basis einer T1-gewichteten „Magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE)“-Sequenz (Matrixgröße = 240 x 240, 176 Slice, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³ bis 1,4 x 1,4 x 1,4 mm³). Die zur Verfügung stehenden MRT Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern, einem erfahrenen Neurologen (TB) und einem Neuroradiologen (UJK) gesichtet und der MTA-Score bestimmt (s. Kap. 2.7.1). Im Falle von Diskrepanzen zwischen den Untersuchern wurde eine Einigung erzielt. Die Untersucher waren hinsichtlich der Diagnose und weiteren Details der Patienten verblindet. Darüber hinaus wurde eine automatisierte Volumetrie durchgeführt.

2.7.1 Einschätzung der Hippocampus Atrophie

Zur Einschätzung morphologischer Veränderungen im Bereich des Hippocampus und des Temporallappens erfolgte eine visuelle Beurteilung anhand der Scheltens-Skala für mediale Temporallappenatrophien (MTA-Skala) (Scheltens et al., 1992). Diese Skala wurde zur Quantifizierung von hippocampalen und temporal betonten Atrophien in Alzheimerpatienten in frühen Stadien entwickelt, mit dem Ziel einer präziseren Diagnosesicherung im klinischen Einsatz. Es ließen sich auch Korrelationen mit dem neurokognitiven Status zeigen (Scheltens et al., 1992). Die MTA-Skala wird zur wissenschaftlichen Diagnosestellung empfohlen und wurde hierfür validiert (Harper et al., 2016). Sie gilt im Vergleich mit anderen visuellen Bewertungsskalen als besonders zuverlässig (Dubois et al., 2007; Harper et al., 2016). Die MTA-Skala beruht auf einer Bewertung der Weite der choroidalen Fissur, der Temporalhornweite sowie der Höhe der Hippocampusformation, welche den Hippocampus und den parahippocampalen Gyrus beinhaltet (Scheltens et al., 1992). Daraus ergibt sich ein Punktwert von 0 bis 4. Tabelle 1 zeigt die genaue Differenzierung der Punktwerte nach Scheltens. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden die MRT Daten der Patienten mithilfe des MTA-Score und der Hippocampusvolumetrie charakterisiert und zur Validierung des transkraniellen Ultraschalls als diagnostische Option untersucht (Yilmaz et al., 2020).

Tabelle 2: Skala für mediale Temporallappenatrophie nach Scheltens

| MTA-Wert | Weite der choroidalen Fissur | Weite des Temporalhorns | Höhe der Hippocampusformation |
|----------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 0 | normal | normal | normal |
| 1 | geringfügig erweitert | normal | normal |
| 2 | moderat erweitert | geringfügig erweitert | geringfügig vermindert |
| 3 | deutlich erweitert | moderat erweitert | moderat vermindert |
| 4 | deutlich erweitert | deutlich erweitert | deutlich vermindert |

nach Scheltens et al., 1992

2.7.2 Hippocampus- und Temporalhornvolumetrie

Die voxelbasierte Volumetrie erfolgte mithilfe der Software Freesurfer mit der Version linux-gnu-stable6-20170118 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Durch automatisierte Algorithmen wurden das Volumen des Hippocampus sowie des inferioren lateralen Ventrikels, entsprechend dem Temporalhorn des dritten Ventrikels, und das gesamte intrakranielle Volumen bestimmt (Dale et al., 1999; Fischl et al., 2002). Die Volumina wurden für die weiteren Berechnungen mit dem individuellen gesamten intrakraniellen Volumen korrigiert (Jack et al., 1992).

2.8 Neuropsychologische Testung

Zur Erhebung sekundärer Outcome-Variablen führten wir bei jedem Probanden neuropsychologische Umgebungstests durch. Wir verwendeten standardisierte Testverfahren, die im folgenden Abschnitt näher beschrieben werden.

Rey Auditory Learning Test

Der Rey Auditory Learning Test (RAVLT) ist ein neuropsychologischer Test zur Untersuchung des verbalen Gedächtnisses (Rey, 1941). Er beinhaltet zwei Wortlisten (A und B), jede bestehend aus 15 Substantiven. Zu Beginn wird die Wortliste A durch den Untersucher mit einer Geschwindigkeit von einem Wort pro Sekunde vorgetragen. Der Proband wird angehalten, nach der Präsentation der gesamten Liste so viele Wörter wie möglich in beliebiger Reihenfolge zu wiederholen. Dieses Prozedere wird insgesamt fünf Mal wiederholt, die Anzahl der erinnerten Wörter in jedem Durchlauf werden als Punktwert notiert. Nach den fünf Durchgängen mit der Liste A wird eine Liste B mit anderen 15 Substantiven einmalig als Interferenz gelernt. Im Anschluss erfolgt ein freier immediater Abruf der Wortliste A. Nach einer Zeit von 30 Minuten wird der verzögerte freie Abruf der Wortliste A als Maß der

Gedächtniskonsolidierung geprüft. Es ergeben sich dadurch Einzelpunktwerte für jeden Übungsdurchlauf und Abruf. Weiterhin wird ein Summenscore über die ersten fünf Lerndurchläufe der Liste A (RAVLT 1-5) als Maß der Lernleistung gebildet. Insbesondere der verzögerte Abruf lässt Rückschlüsse auf die Leistung des Hippocampus zu, da dieser eine besondere Funktion bei der Gedächtniskonsolidierung spielt.

Trail Making Test A

Der Trail Making Test A (TMT A) (Reitan, 1979) ist ein Zahlenverbindungstest zur Testung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. Hierbei werden dem Probanden auf einem Blatt verstreute Zahlen von 1 bis 25 präsentiert. Die Aufgabe ist es, diese Zahlen in aufsteigender Reihenfolge durch eine Linie miteinander zu verbinden. Der Start- und Endpunkt ist jeweils markiert. Zuvor wird eine Übung mit zerstreuten Zahlen von 1-8 zum Erlernen des Testprinzips durchgeführt, bei der eventuelle Fehler sofort korrigiert werden. Die Messgröße des Tests ist die Zeit für die Bearbeitung der Aufgabe.

Trail Making Test B

Mit dem Trail Making Test B (TMT B) kann die kognitive Flexibilität und selektive Aufmerksamkeit getestet werden (Reitan, 1979). Hierbei werden dem Probanden eine Reihe von Zahlen und Buchstaben zufällig angeordnet auf einem Blatt präsentiert. Der Start- und Endpunkt ist mit „Beginn“ und „Ende“ markiert. Die Aufgabe ist es, die Zahlen in Abwechslung mit den Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (z.B. 1-A-2-B-3-C-4 usw.). Zum Erlernen des Testprinzips erfolgt zuvor die Durchführung einer kurzen Übungsversion, bei der Fehler direkt korrigiert werden. Die Testgröße ist die Zeit zur Bearbeitung der Aufgabe.

Mehrfach-Wortschatz-Test-B

Der Mehrfach-Wortschatz-Test-B (MWT-B) ist ein psychologisches Testinstrument zur Evaluation des prämorbidem kognitiven Leistungsniveaus und Schätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus (Lehrl, 2005). Dem Probanden werden 37 Zeilen mit jeweils fünf Wörtern präsentiert, von denen eines ein reales Wort, alle anderen fiktiv sind. Aus jeder Reihe soll das reale Wort detektiert und durchgestrichen werden. Alle Zeilen sind zu bearbeiten, bei Nichtwissen wird der Proband angewiesen zu raten, um ein Wort auszuwählen. Der Schwierigkeitsgrad steigt mit der Reihenfolge der Wortreihen. Gemessen wird die Anzahl richtig ausgewählter Wörter.

Zahlenmerkspanne

Der Test der Zahlenmerkspanne (englisch Digit Span) wird zur Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses verwendet und ist ein Teil der kognitiven Testbatterie *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Wechsler, 1997). Er besteht aus zwei Anteilen: 1) Zahlen vorwärts, 2) Zahlen rückwärts. Im Teil 1 werden dem Probanden Zahlenreihen in einer Geschwindigkeit von einer Ziffer pro Sekunde vorgelesen und er wird gebeten diese nachzusprechen. Die Zahlenreihen beginnen mit 3 Ziffern und verlängern sich auf bis zu 9 Ziffern pro Reihe. Es werden stets zwei Versuche mit unterschiedlichen Zahlenreihen der gleichen Länge getestet. Bei Scheitern an einer Zahlenreihenlänge in beiden Versuchen wird der Test abgebrochen. Im Teil 2 werden die vom Untersucher vorgetragenen Zahlenreihen vom Probanden rückwärts wiederholt. Der Test beginnt mit einer Präsentation einer Zahlenreihe mit 2 Ziffern bis zu einer Länge von 8 Ziffern pro Reihe. Es gelten die gleichen Abbruchkriterien wie bei Teil 1. Die Anzahl der richtig wiederholten Zahlenreihen aus Teil 1 und 2 wird addiert und notiert. Anschließend wird ein Summenscore aus beiden Einzeltests gebildet.

Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) dient zur Überprüfung der spontanen Produktion von Sprache in einer bestimmten Zeitspanne (Aschenbrenner et al., 2000). Diese Erhebung dient als Maß der sprachlichen Fertigkeiten und des semantischen Gedächtnisses. Die Wortflüssigkeit wird als semantische Wortflüssigkeit und als phonemische Wortflüssigkeit getestet. Zur Testung der semantischen Wortflüssigkeit wird der Proband angewiesen, so viele Wörter wie möglich einer Kategorie, z.B. „Vornamen“, innerhalb einer Minute zu nennen. Bei der phonemischen Wortflüssigkeit sollen so viele Wörter mit dem gleichen Anfangsbuchstaben genannt werden wie möglich, z.B. Anfangsbuchstabe „S“. Die Anzahl der Wörter stellt die Messgröße dar.

Edinburgh Handedness Inventory

Der Edinburgh Handedness Inventory ist ein Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit. Es wird abgefragt, bei welchen Tätigkeiten bevorzugt welche Hand verwendet wird, z.B. beim Schreiben, Malen oder Streichholz anzünden. Dies ist für die neuropsychologische Untersuchung insbesondere verbalen Inhaltes von Bedeutung, da die sprachdominante Hemisphäre sich in Bezug auf die Händigkeit unterscheiden kann (Knecht et al., 2000). Auch bezüglich der Gedächtnisleistung sind unterschiedliche Ergebnisse bei Links- und Rechtshändern beschrieben worden (Propper et al., 2005). In Bezug auf die hippocampus-abhängige räumliche Navigation sind keine Differenzen zu erwarten und bislang allenfalls als subtil beschrieben worden (Guadalupe et al., 2014).

2.9 Statistische Analyse

Die Daten aus dem VWM wurden mit Hilfe eines Skriptes des Entwicklers mithilfe der Software MATLAB V. 14.0 vorverarbeitet (detailliert erklärt in Schoenfeld et al., 2010, 2017)). Die klinischen Daten, die Verhaltensdaten des VWM sowie der neuropsychologischen Untersuchung wurden mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics, Version 23.0, statistisch ausgewertet. Zur Überprüfung der Verteilungsvoraussetzung für parametrische Testverfahren wurden alle Daten vor der Untersuchung der Fragestellung durch Anwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Die Gruppenunterschiede in der neuropsychologischen Testung wurden demnach mittels t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests überprüft, Unterschiede im Alter, der Autoerfahrung, der Einnahme von Antidementiva und der Händigkeit wurden mit dem Fisher-Test berechnet. Mit den Daten aus dem VWM folgten Varianzanalysen (engl. ANOVAs) mit Messwiederholung und dem Innersubjektfaktor Testzeitpunkt (T1 vs. T2) und dem Zwischensubjektfaktor Protokollreihenfolge (TDCS-Placebo vs. Placebo-TDCS). Hierbei wurden in der Lernbedingung auch die polynomialen Kontraste des Modells betrachtet. Es wurden sowohl die Haupteffekte Testzeitpunkt und Protokollreihenfolge als auch der Interaktionseffekt ausgewertet. Zur Bestimmung der Gruppenunterschiede (gesunde Probanden vs. Patienten) wurde die ANOVA mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe durchgeführt. Bei signifikanten Effekten wurden Posthoc t-Tests angeschlossen. Die Varianzhomogenität wurde bei allen t-Tests mit Hilfe des Levene-Tests berechnet und bei Inhomogenität der Welch-Test berechnet und berichtet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

Zur Berechnung von Zusammenhängen zwischen den erhobenen Daten aus dem VWM und der neuropsychologischen Testung mit demographischen Daten, dem Liquorstatus und der kraniellen Bildgebung wurden bivariate Korrelationen nach Spearman berechnet.

Die vorgenommene Verblindung des Versuchsleiters wurde erst im Anschluss an die vollständige statistische Auswertung aufgehoben.

Die Ergebnisse werden in den Tabellen als arithmetische Mittelwerte (MW) und dem Standardfehler des Mittelwertes (SF) angegeben. Signifikante Unterschiede werden wie folgt gekennzeichnet: * für $p < .05$, ** für $p < .01$, *** für $p < .001$.

3 Ergebnisse

3.1 Virtual Water Maze

3.1.1 Lernphase

In Abbildung 6 sind die Latenz und die Pfadlänge über die verschiedenen Blöcke abhängig der Stimulationsart Placebo vs. TDCS für die gesunden Probanden und die Patienten aufgeführt. In beiden Gruppen nahmen die Latenz und die Pfadlänge sowohl unter Placebo als auch unter TDCS im Laufe der Lernphase ab (Abb. 6). Von den 22 gesunden Probanden absolvierten 21 alle acht Blöcke der Lernphase des VWM vollständig. Ein gesunder Proband konnte zum Testzeitpunkt T1 nur sieben Blöcke absolvieren. Von den Patienten haben neun von 20 während der Lernphase alle acht Blöcke des VWM absolviert, eine Gesamtzahl von vier Blöcken konnten 19 von 20 Patienten erreichen.

Zur Einschätzung des Leistungsniveaus zu Beginn der Lernbedingung des VMW wurde der erste Block betrachtet. Eine ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Stimulationsart (Placebo vs. TDCS) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten vs. gesunde Probanden) ergab zwischen der TDCS und der Placebo-Bedingung keinen signifikanten Unterschied in der Latenz ($F = 0.3, p = 0.59$) und der Pfadlänge ($F = 0.27, p = 0.6$), die Post-hoc-Tests zeigten dies sowohl für die gesunden Probanden (Latenz: $p = 0.66$, Pfadlänge: $p = 0.54$), als auch für die Patienten (Latenz: $p = 0.74$, Pfadlänge: $p = 0.89$).

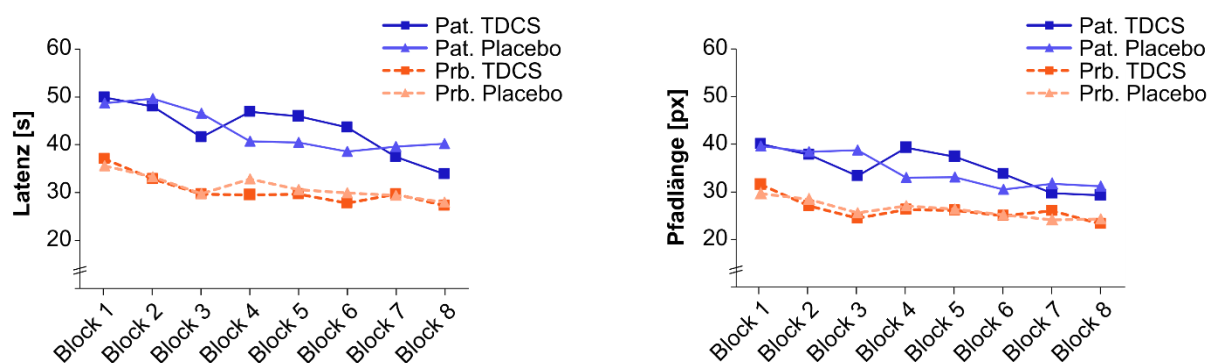


Abbildung 6: Lernkurven der gesunden Probanden und der Patienten in der Lernphase des VWM

Die gesunden Probanden beginnen mit einer signifikant niedrigeren Latenz ($p = 0.001$) und Pfadlänge ($p = 0.004$) als die Patienten. Die Latenz und Pfadlänge fällt bei den gesunden Probanden und bei den Patienten über alle Blöcke ab. Bei den Probanden zeigt sich ein linearer Verlauf der Latenz ($p < 0.001$) und Pfadlänge ($p = 0.002$) über alle Blöcke. Pat.: Patienten, Prb.: gesunde Probanden; s: Sekunden; px: Pixel.

Im Vergleich zu den Patienten begannen die gesunden Probanden unabhängig der Stimulationsart im ersten Block mit einer signifikant niedrigeren Latenz (36.33 ± 1.29 Sek. vs. 49.29 ± 3.31 Sek.) und Pfadlänge (30.58 ± 1.25 px vs. 39.78 ± 2.81 px), welches der Haupteffekt für die Gruppe der ANOVA in Bezug auf die Latenz ($F = 14.29, p = 0.001$) und die Pfadlänge

($F = 9.55$, $p = 0.004$) zeigte. Insgesamt kann also von einem besseren Startniveau der gesunden Probanden in der Lernaufgabe ausgegangen werden, siehe Abb. 6).

In ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor Protokollreihenfolge und dem Innersubjektfaktor Testzeitpunkt (T1 vs. T2) zeigten sich auch in allen weiteren Blöcken sowohl für die gesunden Probanden als auch für die Patienten keine signifikanten Interaktionseffekte (Protokollreihenfolge* Testzeitpunkt) (alle p 's > 0.005). Dies bedeutet, dass kein Effekt der Stimulation in der Lernbedingung nachzuweisen ist. Da kein Effekt der Stimulation zur Darstellung kam, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung über alle Blöcke hinweg und unabhängig der Stimulationsart berechnet. Die polynomialen Kontraste des Modells zeigten bei den gesunden Probanden einen linearen Effekt in Bezug auf die Latenz ($F = 17.97$, $p < 0.001$) und die Pfadlänge ($F = 12.28$, $p = 0.002$, Vgl. siehe Abb. 6). Die Patienten verringerten ebenfalls die Latenz und Pfadlänge zum Auffinden der Kiste (Abb. 6). In den polynomialen Kontrasten zeigte sich kein signifikanter Effekt über alle Blöcke in Bezug auf die Latenz ($F = 3.05$, $p = 0.124$) und die Pfadlänge ($F = 2.54$, $p = 0.155$), es fand sich jedoch über die ersten vier Lernblöcke, die 19 von 20 Patienten absolvierten, ein tendenziell linearer Effekt in Bezug auf die Latenz ($F = 4.4$, $p = 0.051$).

Zusammenfassend zeigte sich bei beiden Gruppen ein Lernzuwachs im Verlauf der Lernbedingung. Ein linearer Effekt ließ sich bei den gesunden Probanden über alle Blöcke und bei den Patienten über die ersten vier Blöcke nachweisen. Es gab keinen Einfluss der Stimulation auf das Lernen.

3.1.1.1 Lernzuwachs und Enkodierung

Zur Quantifizierung des Lernzuwachses wurde eine Variable errechnet, die den individuellen Lernzuwachs eines jeden Probanden beschreibt: die Differenz aus dem ersten Block und dem individuell besten Block in der Lernphase. Dieser wurde gewählt, um zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten alle acht Blöcke absolviert haben. Hierbei zeigte sich bei den gesunden Probanden ein Abfall der Latenz unter Placebo von 35.63 ± 2.17 Sekunden im ersten Block auf 21.04 ± 1.39 Sekunden im besten Block und unter TDCS von 37.04 ± 2.44 Sekunden im ersten Block auf 18.56 ± 1.09 Sekunden im besten Block. Bei den Patienten fiel die Latenz unter Placebo von 48.73 ± 3.23 auf 33.86 ± 3.45 Sekunden und unter TDCS von 49.86 ± 3.81 auf 39.68 ± 3.75 Sekunden (Abb. 7). Ähnliche Verbesserungen zeigten sich in Bezug auf die Pfadlänge bis zum Auffinden der Kiste (siehe Abb. 7, detaillierte Werte in Tab. 8 im Anhang).

Gesunde Probanden versus Patienten

Über beide Stimulationsprotokolle gerechnet unterschied sich der Lernzuwachs nicht zwischen gesunden Probanden und Patienten. Dies zeigte sich in einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe für die Zielvariablen Latenz ($F_{1,40} = 0.07$, $p = 0.799$) und Pfadlänge ($F_{1,40} = 0.09$, $p = 0.772$).

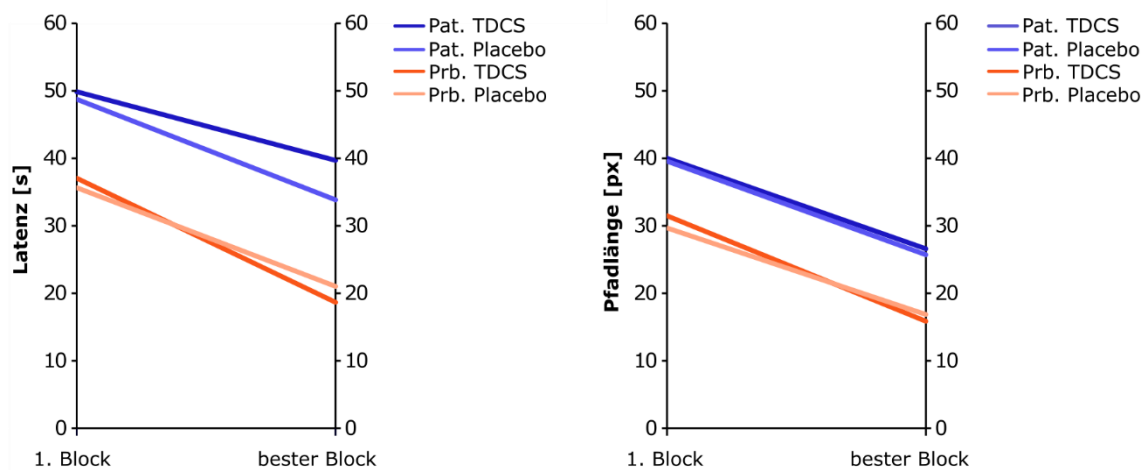


Abbildung 7: Latenz und Pfadlänge vom ersten und besten Block der Lernphase des VWM unter TDCS und Placebo
Die Latenz und die Pfadlänge sank bei den gesunden Probanden und den Patienten zwischen dem ersten und dem besten Block. Die Patienten zeigten im ersten und im besten Block jeweils eine längere Latenz und Pfadlänge als die Probanden. Die Verbesserung der gesunden Probanden und der Patienten ist vergleichbar, $p = 0.772$. Pat.: Patienten; Prb.: gesunde Probanden; s: Sekunden; px: Pixel.

Zur Detektion von Effekten der TDCS wurden einfaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung durchgeführt mit dem Innersubjektfaktor Testzeitpunkt (T1 vs. T2) und dem Zwischensubjektfaktor Protokollreihenfolge (TDCS-Placebo vs. Placebo-TDCS). Als unabhängige Variable wurde der oben beschriebene Lernzuwachs gewählt. Hierbei wurden der Interaktionseffekt (Testzeitpunkt*Protokollreihenfolge) sowie die jeweiligen Haupteffekte ausgewertet.

Gesunde Probanden

Die TDCS hatte keine Auswirkungen auf den Lernzuwachs der gesunden Probanden (siehe Abb. 8, linke Seite, Säulendiagramme). Die ANOVA ergab keinen Interaktionseffekt in Bezug auf die Latenz ($F_{1,20} = 0.38$, $p = 0.547$) und die Pfadlänge ($F_{1,20} = 0.78$, $p = 0.387$, Abb. 8, linke Seite, Säulendiagramme).

Die Berechnung ergab darüber hinaus keinen Einfluss des Testzeitpunktes auf den Lernzuwachs (Latenz: $F_{1,20} = 0.76$, $p = 0.392$, Pfadlänge: $F_{1,20} = 0.80$, $p = 0.382$, Abb. 8, linke

Seite, Liniendiagramme), so dass der Lernzuwachs zu den beiden Testzeitpunkten vergleichbar war. Die Gruppe mit der Protokollreihenfolge TDCS-Placebo erzielte einen größeren Lernzuwachs als die Gruppe, die zuerst Placebo erhielt (Latenz: $F_{1,20} = 9.30$, $p = 0.006$, Pfadlänge: $F_{1,20} = 7.79$, $p = 0.011$, Vgl. Abb. 8).

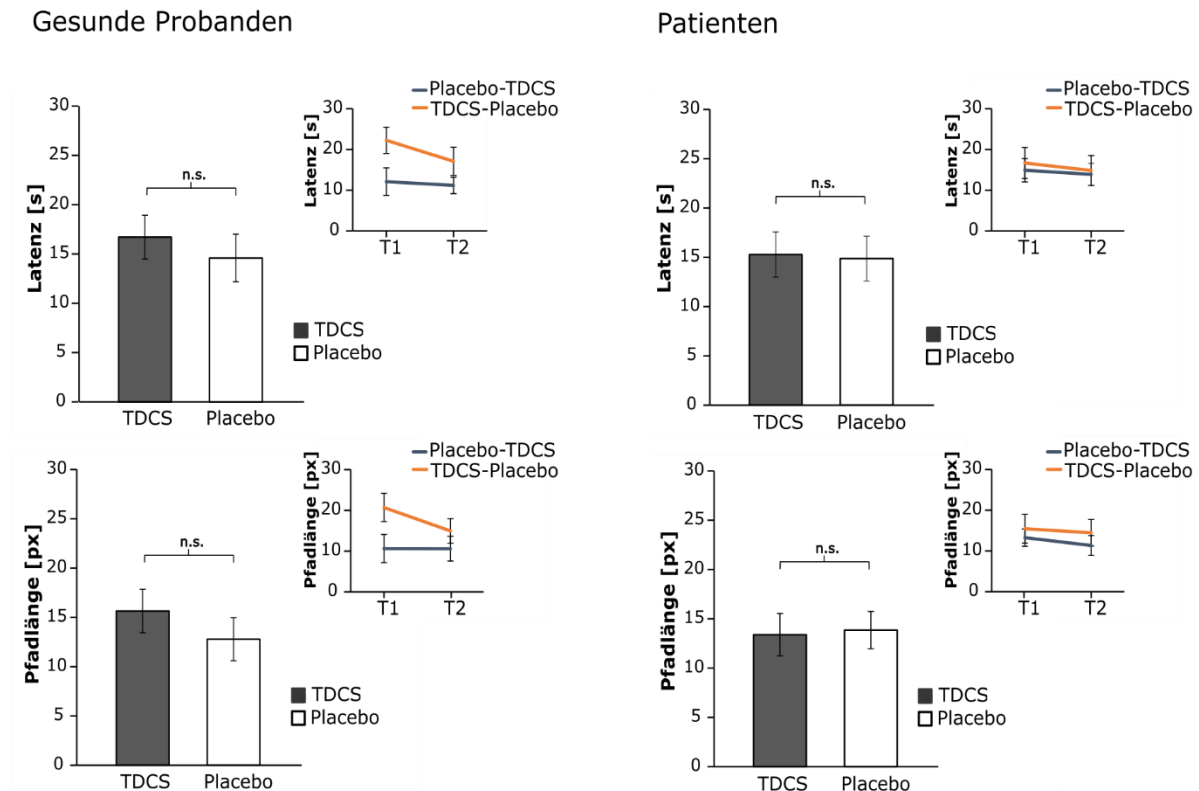


Abbildung 8: Lernzuwachs der gesunden Probanden und Patienten TDCS versus Placebo

Es sind Mittelwerte der Zielvariable Lernzuwachs (Differenz aus dem ersten und besten Block der Lernphase des VWM) und der Standardfehler des Mittelwertes als Säulendiagramm aufgeführt. Zusätzlich die Werte aufgeteilt nach Protokollreihenfolge im Cross-Over-Design als Liniendiagramme. Bei den gesunden Probanden und bei den Patienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen TDCS und Placebo. T1: Testzeitpunkt 1; T2: Testzeitpunkt 2; Placebo-TDCS: an T1 Placebo und an T2 TDCS; TDCS-Placebo: an T1 TDCS und an T2 Placebo, n.s.. nicht signifikant.

Patienten

In der Patientengruppe fand sich kein Interaktionseffekt (Latenz $F_{1,18} = 0.02$, $p = 0.903$, Pfadlänge $F_{1,18} = 0.02$, $p = 0.879$), entsprechend eines vergleichbaren Lernzuwachses unter TDCS und Placebo (Abb. 8, rechte Seite, Säulendiagramme). Der Testzeitpunkt beeinflusste den Lernzuwachs im VWM nicht (Latenz: $F_{1,18} = 0.19$, $p = 0.669$; Pfadlänge: $F_{1,18} = 0.23$, $p = 0.635$, Vgl. Abb. 8, rechte Seite, Liniendiagramme). Ebenso gab es keinen signifikanten Haupteffekt für die Protokollreihenfolge in Bezug auf die Latenz ($F_{1,18} = 0.172$, $p = 0.684$) und die Pfadlänge ($F_{1,18} = 0.914$, $p = 0.352$). Zu beiden Zeitpunkten erzielten die Patienten somit einen vergleichbaren Lernzuwachs unabhängig der Reihenfolge der absolvierten Stimulationsprotokolle.

Insgesamt absolvierten in der Patientengruppe neun Patienten alle Blöcke der Lernbedingung vollständig. Um zu untersuchen, ob sich die Anzahl der absolvierten Blöcke auf den Lernzuwachs auswirkt, wurde eine ANOVA mit der Gruppe der Patienten, die alle acht Blöcke absolvierten, als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Sie zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für die Gruppe (Latenz: $F_{1,18} = 1.23$, $p = 0.282$, Pfadlänge: $F_{1,18} = 0.11$, $p = 0.744$), so dass ein ähnlicher Lernzuwachs der Patienten unabhängig der Anzahl der durchgeführten Blöcke angenommen werden kann. Es gab keine Interaktionseffekte (Latenz: $F_{1,18} = 0.7$, $p = 0.415$, Pfadlänge: $F_{1,18} = 1.05$, $p = 0.32$) und der Testzeitpunkt wirkte sich nicht auf den Lernzuwachs aus (Latenz: $F_{1,18} = 0.13$, $p = 0.73$, Pfadlänge: $F_{1,18} = 0.15$, $p = 0.70$).

3.1.2 Abrufleistung

Gesunde Probanden versus Patienten

Die gesunden Probanden hielten sich länger im Zielquadranten der virtuellen Insel auf als die Patienten, was eine ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten vs. Gesunde Probanden) und dem Innersubjektfaktor Stimulationsart (TDCS vs. Placebo) für die Zielvariable relative Verweildauer im Zielquadranten durch einen signifikanten Haupteffekt für die Gruppe zeigte ($F_{1,40} = 6.41$, $p = 0.015$). Die Posthoc-Analyse ergab eine signifikant höhere relative Verweildauer im Zielquadranten der gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten unter Placebo ($p = 0.031$), was eine bessere Abrufleistung der gesunden Probanden unter Placebo widerspiegelt. Unter TDCS zeigte der Posthoc-Test dagegen nur eine tendenziell höhere relative Verweildauer im Zielquadranten der gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten ($p = 0.055$). Dies kann als Hinweis für das Angleichen der Abrufleistung der Patienten auf das Niveau der gesunden Probanden durch die TDCS gewertet werden. In Abbildung 9 ist die Verteilung der Verweildauern auf der Insel des VWM als Heatmap dargestellt.

Gesunde Probanden

Patienten

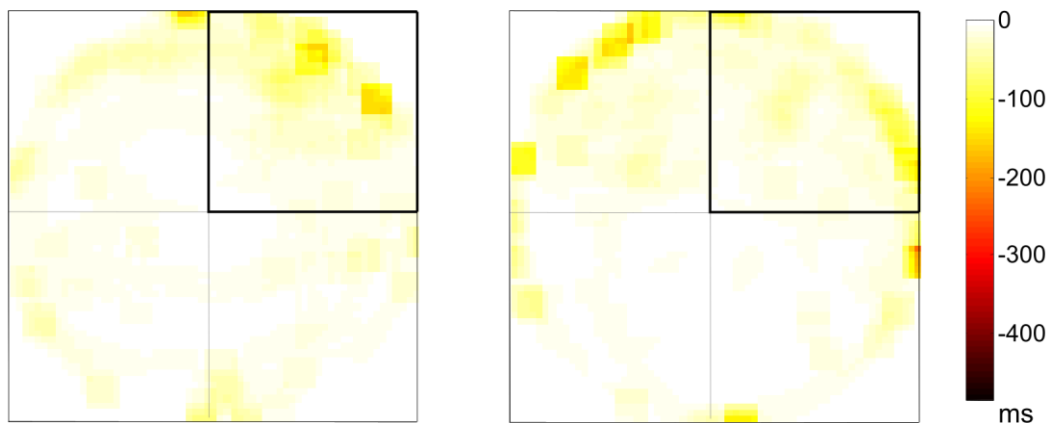


Abbildung 9: Heatmaps des ersten Durchlaufs des verzögerten Abrufs unter TDCS

Die Verweildauer ist farblich in den Quadranten der Insel aus dem VWM dargestellt und zeigt in welchen Quadranten die Teilnehmer ihre Suche fokussierten, dunkle Farben stellen dabei eine lange Verweildauer dar. Der markierte Quadrant (rechts oben) zeigt den Zielquadranten an, der Startquadrant war der linke obere Quadrant. Die Probanden hielten sich tendenziell länger im Zielquadranten auf als die Patienten ($p = 0.055$).

Gesunde Probanden

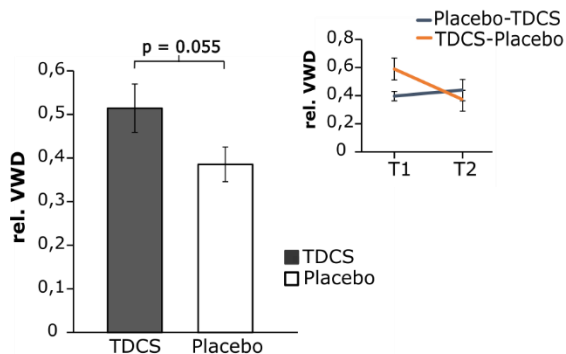
Es zeigte sich in der Gruppe der gesunden Probanden eine tendenzielle Besserung der Abrufleistung unter TDCS im Vergleich zu Placebo. Dies zeigte eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor Protokollreihenfolge und dem Innersubjektfaktor Testzeitpunkt durch eine Tendenz für den Interaktionseffekt (Testzeitpunkt*Protokollreihenfolge) ($F_{1,20} = 4.33$, $p = 0.051$, Abb. 10, linke Seite). In der Posthoc-analyse deutet sich eine Verlängerung der relativen Verweildauer unter TDCS an ($t_{21} = -2.04$, $p = 0.055$, siehe Abb. 10). Es gab keinen signifikanten Haupteffekt für den Testzeitpunkt ($F_{1,20} = 1.94$, $p = 0.18$) und die Protokollreihenfolge ($F_{1,20} = 0.75$, $p = 0.40$), so dass von einer vergleichbaren Abrufleistung zu beiden Zeitpunkten ausgegangen werden kann. Die Reihenfolge der Stimulationsprotokolle wirkte sich nicht auf die Leistung im Abruf des VWM aus. Die Effektstärke wurde unter Berechnung des Cohen's d_z ($d_z = 0.43$) als ein kleiner bis mittlerer Effekt abgeschätzt.

Patienten

Bei den Patienten zeigte die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt der Abrufleistung ($F_{1,18} = 5.01$, $p = 0.038$). In der post-hoc Analyse zeigte sich die relative Verweildauer im Zielquadranten unter TDCS signifikant länger als unter Placebo-Stimulation ($t_{20} = -2.3$, $p = 0.033$), entsprechend einer besseren Abrufleistung der Patienten unter TDCS (Abb. 10, rechte Hälfte). Es gab keine signifikanten Haupteffekte für den Testzeitpunkt ($F_{1,18} = 0.02$, $p = 0.880$) und die Protokollreihenfolge ($F_{1,18} = 3.15$, $p = 0.093$, Vgl. Abb. 10). Es kann also von einer

vergleichbaren relativen Verweildauer zu beiden Testzeitpunkten ausgegangen werden. Ebenso wirkte sich die Reihenfolge des Stimulationsprotokolls nicht auf die relative Verweildauer aus. Für den dargestellten positiven Effekt von TDCS auf die Abrufleistung bei den Patienten ließ sich die Effektstärke unter Berechnung des Cohen's d_z als mittlerer Effekt abschätzen ($d_z = 0.51$).

Gesunde Probanden



Patienten

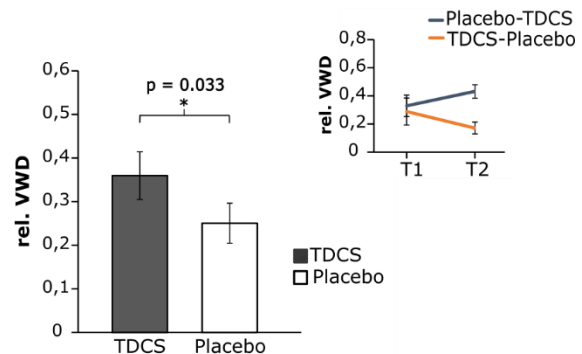


Abbildung 10: Abrufleistung des VWM von gesunden Probanden und Patienten TDCS versus Placebo

Es sind Mittelwerte der relativen Verweildauer im Zielquadranten und der Standardfehler des Mittelwertes als Säulendiagramm aufgeführt. Zusätzlich die Werte aufgeteilt nach der Protokollreihenfolge gemäß dem Cross-Over-Design als Liniendiagramm. Bei den gesunden Probanden zeigte sich eine tendenziell längere relative Verweildauer unter TDCS ($p = 0.055$), die Patienten erzielten eine längere relative Verweildauer unter TDCS im Vergleich zu Placebo ($p = 0.033$). Rel. VWD = relative Verweildauer im Zielquadranten; T1: Testzeitpunkt 1; T2: Testzeitpunkt 2; Placebo-TDCS: an T1 Placebo und an T2 TDCS; TDCS-Placebo: an T1 TDCS und an T2 Placebo.

3.2 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Begleitdiagnostik wurde von allen Studienteilnehmern absolviert. Die Ergebnisse der gesunden Probanden und der Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Hier zeigten die Patienten im RAVLT, im TMT B sowie in dem Test zur Wortflüssigkeit gegenüber den gesunden Probanden signifikant schlechtere Ergebnisse (siehe Tab. 3). Diese Ergebnisse zeigen typische Defizite des episodischen Gedächtnisses bei Patienten mit einem M. Alzheimer oder einer LKS im Vergleich zu den gesunden Probanden, insbesondere eine Schwäche des hippocampusabhängigen verzögerten Abrufs des RAVLT.

Tabelle 3: Charakteristika und neuropsychologische Testung der Studienteilnehmer

| Charakteristika | Gesunde Probanden (n=22) | Patienten (n=20) | p-Wert |
|--|--------------------------|------------------|-------------------------|
| Geschlecht (männlich weiblich) | 10 12 | 11 9 | 0.38 ^c |
| Alter | 72.32 ± 1.7 | 73.75 ± 1.95 | 0.58 ^a |
| Ausbildungsjahre | 14.75 ± 0.61 | 13.8 ± 0.64 | 0.43 ^b |
| Antidementiva | 0 | 10 | < 0.001*** ^c |
| Autoerfahrung | 21 | 19 | 1.00 ^c |
| Neuropsychologie | | | |
| Händigkeit (rechts links beidhändig) | 19 2 1 | 19 1 0 | 1.00 ^c |
| RAVLT ₁₋₅ | 47.68 ± 2.42 | 26.65 ± 2.45 | < 0.001*** ^a |
| RAVLT _{immediater Abruf} | 9.18 ± 0.85 | 3.0 ± 0.72 | < 0.001*** ^b |
| RAVLT _{verzögerter Abruf} | 9.50 ± 0.80 | 2.05 ± 0.077 | < 0.001*** ^b |
| TMT A | 44.96 ± 4.11 | 97.26 ± 24.85 | 0.051 ^a |
| TMT B | 124.50 ± 14.21 | 202.11 ± 22.32 | 0.002** ^b |
| MWTB | 32.09 ± 0.76 | 30.30 ± 0.78 | 0.049* ^b |
| Zahlen vorwärts | 6.95 ± 0.41 | 6.45 ± 0.54 | 0.46 ^a |
| Zahlen rückwärts | 6.05 ± 0.39 | 4.85 ± 0.59 | 0.098 ^a |
| Zahlen gesamt | 13.00 ± 0.72 | 11.30 ± 1.01 | 0.17 ^a |
| Wortflüssigkeit „Namen“ | 24.23 ± 1.51 | 14.95 ± 1.1 | < 0.001*** ^a |
| Wortflüssigkeit „S“ | 15.14 ± 0.93 | 11.15 ± 0.82 | 0.003** ^a |

Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes

Signifikanzniveau 0,05

^a Unverbundener t-Test

^b Mann-Whitney-U-Test

^c Fisher-Test

Innerhalb der Patientengruppe zeigten Alzheimer Patienten im Vergleich zu LKS Patienten eine signifikant schlechtere Leistung in der Lernleistung des RAVLT und im immediaten Abruf des RAVLT (Tab. 4). Bezüglich demographischer Daten wie Alter, Ausbildung und Geschlecht sowie der übrigen neuropsychologischen Testung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Alzheimer und LKS Patienten (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Charakteristika und neuropsychologische Testung M. Alzheimer versus LKS

| Charakteristika | M. Alzheimer (n=12) | LKS (n=8) | p-Wert |
|------------------------------------|------------------------|----------------|---------------------|
| Geschlecht (männlich weiblich) | 6 6 | 5 3 | 0.67 ^c |
| Alter | 74.25 ± 0.91 | 73.0 ± 2.4 | 0.521 ^b |
| Ausbildungsjahre | 14.38 ± .075 | 12.94 ± 1.14 | 0.384 ^b |
| Antidementiva | 8 | 2 | 0.085 ^c |
| Autorerfahrung | 11 | 8 | 0.6 ^c |
| Neuropsychologie | | | |
| RAVLT ₁₋₅ | 22.50 ± 2.56 | 32.88 ± 4.01 | 0.031 ^{b*} |
| RAVLT _{immmediater Abruf} | 1.73 ± .051 | 7.75 ± 1.39 | 0.012 ^{b*} |
| RAVLT _{verzögerter Abruf} | 1.00 ± 0.51 | 3.63 ± 1.7 | 0.238 ^b |
| TMT A | 124.92 ± 39.94 | 55.76 ± 4.53 | 0.270 ^b |
| TMT B | 203.40 ± 18.32 | 200.50 ± 46.71 | 0.955 ^a |
| MWTB | 30.58 ± 0.94 | 29.88 ± 1.39 | 0.792 ^b |
| Zahlen vorwärts | 5.83 ± 0.59 | 7.38 ± 0.96 | 0.164 ^a |
| Zahlen rückwärts | 4.33 ± 0.80 | 5.63 ± 0.82 | 0.292 ^a |
| Zahlen gesamt | 10.17 ± 1.21 | 13.00 ± 1.67 | 0.175 ^a |
| Wortflüssigkeit „Namen“ | 14.17 ± 1.67 | 16.13 ± 1.13 | 0.395 ^a |
| Wortflüssigkeit „S“ | 10.08 ± 1.0 | 12.75 ± 1.25 | 0.112 ^a |

Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes

Signifikanzniveau 0.05

^a Unverbundener t-Test

^b Mann-Whitney-U-Test

^c Fisher-Test

3.3 Liquorbiomarker

Von 15 der insgesamt 20 Patienten (sieben Patienten mit LKS und acht Alzheimerpatienten) lagen zum Zeitpunkt der Studie die Liquormarker β -Amyloid 42, Tau und phosphoryliertes Tau (p-Tau) vor (siehe Tab. 3). Entsprechend der Diagnosekriterien (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) zeigten alle Patienten mindestens eine Alzheimer-typische Biomarker Konstellation. Fünf Patienten wiesen sowohl ein vermindertes β -Amyloid 1-42 als auch erhöhte Werte für Tau und p-Tau auf (Referenzwerte: β -Amyloid > 450 pg/ml, Tau < 450 pg/ml, p-Tau < 61 pg/ml). Bei vier Patienten lag bei einem normwertigen β -Amyloid 1-42 eine auffällige Amyloid-Ratio 1-42/1-40 vor, welches einen sensitiven Hinweis auf eine beginnende Alzheimer Erkrankung darstellt. Insgesamt lag das Tau im Durchschnitt oberhalb des

laborspezifischen Referenzwertes von <450 pg/ml. Das p-Tau zeigt sich bei den Patienten ebenfalls erhöht (Referenzwert < 61 pg/ml, siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Liquorbiomarker der Patientengruppe

| Liquormarker | n = 15 |
|-------------------------|-----------------|
| β -Amyloid 1-42 (pg/ml) | 540.40 ± 67.05 |
| Tau (pg/ml) | 652.80 ± 104.22 |
| Ptau (pg/ml) | 70.60 ± 8.43 |

Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes

3.4 MRT-Bildgebung und Volumetrie

3.4.1 MTA-Score

Geeignete MRT-Daten zu Bestimmung des MTA-Scores lagen zum Studienzeitpunkt von 18 Patienten (90%) vor, darunter elf Patienten mit M. Alzheimer und sieben Patienten mit LKS. Abbildung 11 präsentiert exemplarische MRT-Aufnahmen der Patienten, wie sie zur Bestimmung des MTA-Scores verwendet wurden. Deutlich wird eine mediotemporal betonte kortikale Atrophie.

Der Gesamt-MTA-Score der Patienten betrug 2.44 ± 0.27 . Links ergab sich ein Wert von 2.39 ± 0.27 , rechts von 2.50 ± 0.28 . Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen MRT-Daten der Patienten flossen unter einer separaten Fragestellung in eine weitere Publikation ein (Yilmaz et al., 2020), bei der zusätzlich MRT-Aufnahmen von gesunden gleichaltrigen Kontrollen erhoben wurden. Zur Veranschaulichung wurden in Abbildung 12 die Volumetrie-Daten und der MTA dieser 29 gesunden älteren Kontrollen den Patienten, die an der TDCS-Studie teilnahmen, gegenübergestellt. Der MTA-Score der gesunden Kontrollen war signifikant niedriger als der MTA-Score der Patienten dieser Studie, entsprechend einem höheren Grad der mediotemporalen Atrophie in der Patientengruppe (links: 1.03 versus 3.39, rechts: 1.03 versus 2.5, alle p 's < 0.001, siehe Abb. 12).

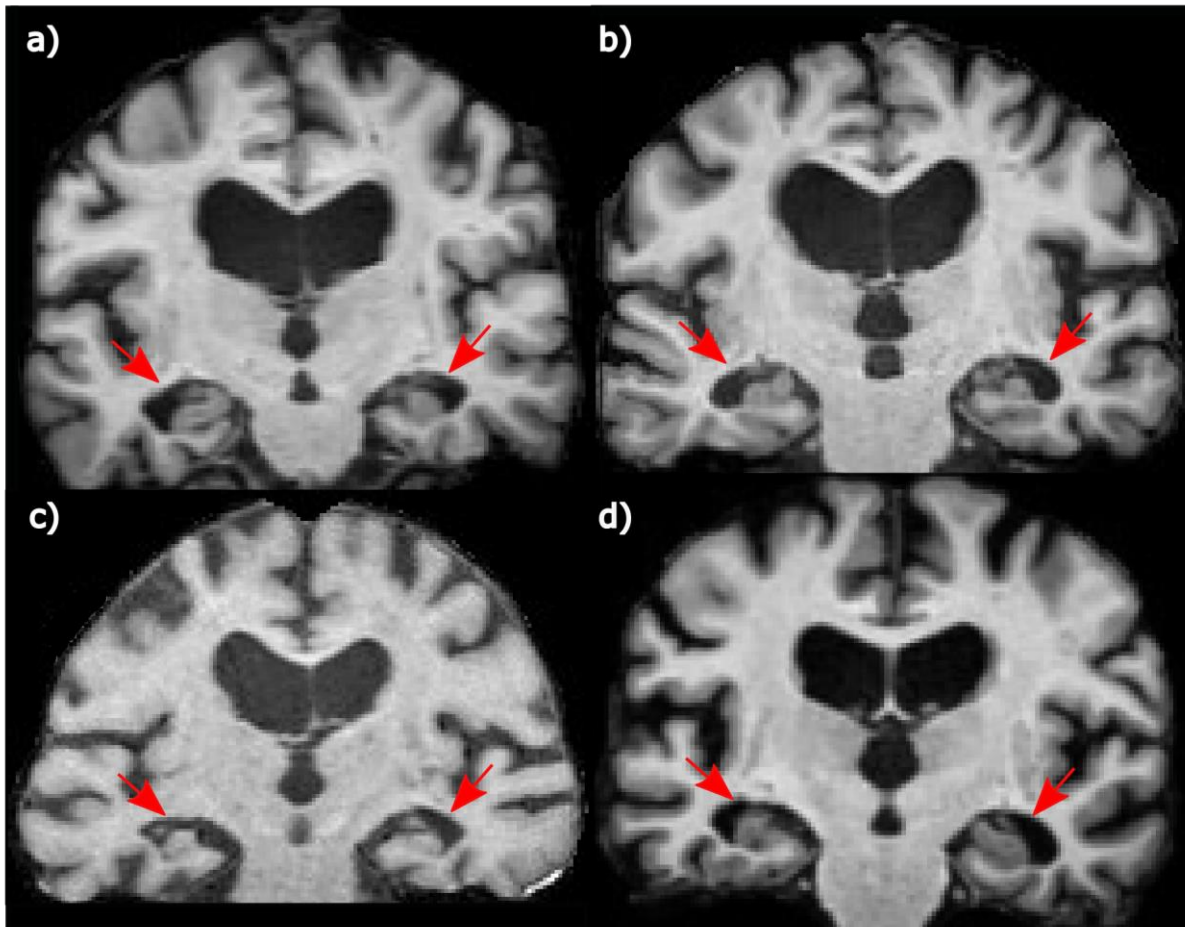


Abbildung 11: Exemplarische MRT-Aufnahmen von vier Alzheimer Patienten

Gezeigt sind koronare T1-gewichtete MRT-Aufnahmen zur Darstellung der mediotemporalen Region (siehe Pfeile) zur Bestimmung des MTA-Scores nach Scheltens (Scheltens et al., 1992). MTA-Score links | rechts: a) 3|3, b) 3|4, c) 4|4, d) 4|4.

3.4.2 Volumetrie

Die automatisierte Volumetrie konnte mit 17 MRTs erfolgen (elf Alzheimerpatienten, sechs Patienten mit LKS). Es ergab sich ein Volumen für den linken Hippocampus von $2852.32 \pm 166.38 \text{ mm}^3$, der rechte Hippocampus betrug $2895.09 \pm 160.34 \text{ mm}^3$ (siehe Abb. 12). Das Volumen des inferioren Teils des Seitenventrikels wurde als Maß für die Temporalhornweite bestimmt. Links ergab sich ein Wert von $2070.45 \pm 384.64 \text{ mm}^3$, rechts von $2466.01 \pm 417.21 \text{ mm}^3$ (Abb. 12).

Im Vergleich zu der Kontrollkohorte von Yilmaz und Kollegen zeigten sich die Volumina der Hippocampi der in diese Studie eingeschlossenen Patienten signifikant kleiner im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (links: $t_{44} = 4.50$, $p < 0.001$; rechts: $t_{44} = 4.95$, $p < 0.001$) und das Volumen der Temporalhörner war signifikant weiter als das der Gesunden (links: $t_{17.17} = -3.16$, $p = 0.006$; rechts $t_{17.15} = -3.95$, $p = 0.001$, Abb. 12). Dies verdeutlicht die krankheitstypische Atrophie des Hippocampus bei den Patienten mit M. Alzheimer oder einer LKS. Die Volumina

wurden für die Berechnungen der Korrelationen mit dem individuellen gesamten intrakraniellen Volumen korrigiert, so dass sich ein korrigierter Gesamtwert für den Hippocampus von 3.71 ± 0.18 und für die gesamte Temporalhornweite von 2.91 ± 0.48 ergab. Es ließen sich keine Unterschiede der Volumina zwischen den LKS-Patienten und den Alzheimerpatienten finden (alle p 's > 0.159).

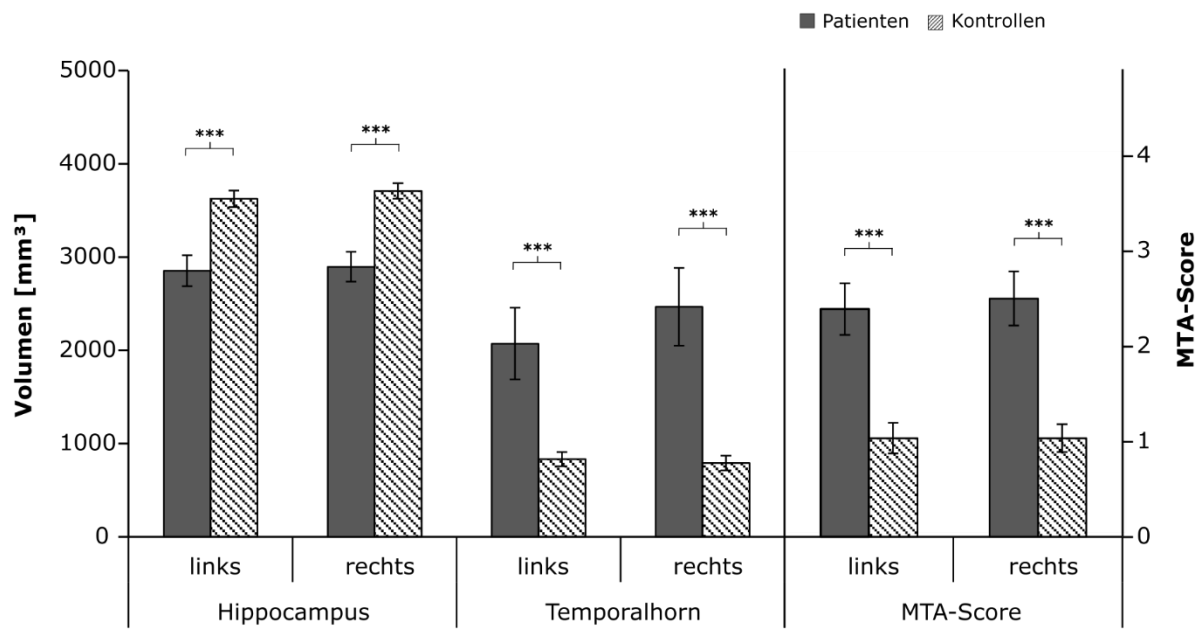


Abbildung 12: Volumina der Hippocampi und der Temporalhörner und der MTA Score der Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollen

Die Kontrollen stammen aus (Yilmaz et al., 2020). Die Hippocampusvolumina der Patienten waren signifikant geringer als die der Kontrollen. Die Temporalhörner der Patienten zeigen sich signifikant weiter als bei den Gesunden. Der MTA-Score der Patienten lag weit über dem MTA-Score gesunder Kontrollen. *** entspricht einem $p < 0.001$.

3.5 Korrelationen

Volumetrie und neuropsychologische Testung

Der Gesamt-MTA-Score korrelierte positiv mit dem Volumen der Temporalhörner ($\rho = 0.83$, $p < 0.001$) sowie mit dem Alter ($\rho = 0.79$, $p < 0.001$) und der Leistung im TMT B ($\rho = 0.72$, $p = 0.0012$). Es ließen sich keine Korrelationen zwischen der Leistung in der neuropsychologischen Testung und dem Hippocampusvolumen finden (alle p 's > 0.322). Das korrigierte Volumen der Temporalhörner korrelierte positiv mit dem Alter ($\rho = 0.62$, $p = 0.008$) und der Leistung des TMT B ($\rho = 0.57$, $p = 0.019$). Dies bedeutet, dass ein weites Temporalhorn mit einem hohen Alter und einer langen Bearbeitungszeit im TMT B einhergeht.

Es ließen sich keine signifikanten Korrelationen des korrigierten Hippocampusvolumens und des Volumens der Temporalhörner mit den Parametern aus dem VWM finden (alle p 's > 0.203 , siehe Tab. 9 im Anhang).

Räumliches Lernen und neuropsychologische Testung

Bei den gesunden Probanden fanden sich keine Korrelationen zwischen der Leistung im VWM und der neuropsychologischen Testung (siehe Tab. 6). Bei den Patienten gab es eine signifikante negative Korrelation des unmittelbaren Abrufs des RAVLT mit dem Lernzuwachs bezogen auf die Pfadlänge, die jedoch einen niedrigen Korrelationskoeffizienten aufweist (siehe Tab. 6). Die Leistung im verzögerten Abruf des RAVLT bei den Patienten korrelierte positiv mit der Abrufleistung im VWM unter der Placebobedingung ($\rho = 0.5$, $p = 0.025$). Unter der TDCS zeigten sich keine signifikanten Korrelationen (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Korrelationen Lern- und Abrufleistung des VWM mit der neuropsychologischen Testung

| | | RAVLT | RAVLT | RAVLT | TMT A | TMT B | Zahlen | WF |
|------------------|-----------|-------|------------|-------------|-------|-------|--------|---------|
| | | 1-5 | immediater | verzögerter | | | gesamt | „Namen“ |
| | | | Abruf | Abruf | | | | |
| Probanden | | | | | | | | |
| Lernzuwachs | Latenz | -0.10 | -0.00 | -0.01 | 0.05 | -0.18 | 0.19 | -0.05 |
| Placebo | Pfadlänge | -0.19 | -0.06 | -0.05 | 0.14 | -0.16 | 0.20 | -0.06 |
| Lernzuwachs | Latenz | 0.33 | 0.04 | 0.18 | -0.32 | -0.00 | -0.19 | 0.17 |
| TDCS | Pfadlänge | 0.30 | 0.02 | 0.09 | -0.30 | -0.05 | -0.16 | 0.31 |
| Abruf | rel. VWD | -0.05 | 0.10 | 0.15 | -0.13 | -0.03 | 0.13 | -0.15 |
| Placebo | | | | | | | | |
| Abruf TDCS | rel. VWD | 0.21 | 0.27 | 0.27 | 0.08 | -0.02 | 0.30 | 0.09 |
| Patienten | | | | | | | | |
| Lernzuwachs | Latenz | 0.08 | -0.34 | 0.14 | -0.00 | 0.33 | -0.33 | 0.49* |
| Placebo | Pfadlänge | -0.12 | -0.46* | -0.14 | 0.15 | 0.13 | -0.38 | 0.38 |
| Lernzuwachs | Latenz | -0.16 | -0.11 | -0.02 | 0.15 | 0.12 | -0.06 | -0.11 |
| TDCS | Pfadlänge | -0.31 | -0.20 | -0.14 | 0.25 | 0.19 | -0.26 | -0.17 |
| Abruf | rel. VWD | 0.48* | 0.37 | 0.50* | -0.13 | -0.04 | 0.50* | 0.25 |
| Placebo | | | | | | | | |
| Abruf TDCS | rel. VWD | 0.17 | 0.31 | 0.34 | -0.07 | 0.12 | 0.25 | 0.36 |

Korrelationskoeffizient

Spearman Rho

* $p < 0.05$

Liquorbiomarker und Gedächtnisleistung

In der untersuchten Patientenkohorte, bei denen zusätzlich Biomarker im Liquor vorlagen, korrelierte die Summe im RAVLT in der neuropsychologischen Testung negativ mit dem Liquor-phospho-Tau (siehe Tab. 7). Erhöhte Tau-Werte und phospho-Tau-Werte gingen außerdem mit einer niedrigen Zahl an erinnerten Wörtern im direkten und im verzögerten Abruf des RAVLT einher (siehe Tab. 7).

Es ließen sich in den bivariaten Korrelationen keine signifikanten linearen Zusammenhänge zwischen den im Liquor gemessenen Biomarkern und den Zielvariablen des VWM finden (alle p 's > 0.074 , siehe Tabelle 10 im Anhang).

Tabelle 7: Korrelationen der Liquorbiomarker mit der neuropsychologischen Testung

| | RAVLT 1-5 | RAVLT immediater Abruf | RAVLT verzögerter Abruf | TMT A | TMT B | Zahlen gesamt | WF „Namen“ |
|-----------------------|--------------|------------------------------|-------------------------------|-------|-------|------------------|---------------|
| β -Amyloid 1-42 | 0.02 | -0.01 | -0.17 | -0.36 | 0.33 | 0.19 | 0.16 |
| Tau | -0.36 | -0.51* | -0.77** | 0.33 | -0.44 | 0.16 | -0.51* |
| Ptau | -0.52* | -0.60* | -0.60* | 0.02 | -0.31 | 0.04 | -0.04 |

Korrelationskoeffizient Spearman
Rho
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.6 Verträglichkeit der TDCS

Insgesamt vertrugen alle Studienteilnehmer die TDCS und die Placebo-Stimulation gut. Von den 22 getesteten gesunden Probanden berichteten 86% unter TDCS und 82% unter Placebo über Empfindungen auf der Kopfhaut, die lokalisiert rechts temporoparietal, also an der Stimulationslokalisierung auftraten. Darunter wurde unter TDCS von 27% ein schmerzhaftes Gefühl empfunden, unter Placebo bei 18% der Teilnehmer. Das Schmerzgefühl wurde nur von zwei Probanden als „mittelmäßig“, von den übrigen als „gering“ eingeschätzt. Nach der TDCS haben 68% der Probanden diese für die Verum-Bedingung gehalten, nach Placebo haben 86% angegeben, es handle sich um die TDCS. Somit ist von einer suffizienten Verblindung der gesunden Studienteilnehmer auszugehen.

Bei den Patienten wurden insgesamt weniger Empfindungen geäußert. Unter TDCS gaben 55% an, etwas am Stimulationsort gespürt zu haben, 65% unter Placebo. Darunter wurde von keinem Patienten unter TDCS und von 5% der Patienten unter Placebo Schmerzen geäußert. Die Verblindung der Patienten erwies sich ebenfalls als erfolgreich (70% als TDCS benannt unter Verum-Stimulation, 60% unter Placebo).

4 Diskussion

Patienten mit einem Morbus Alzheimer oder einer leichten kognitiven Störung werden häufig und besonders früh im Krankheitsverlauf durch eine gestörte räumliche Orientierung und eine verminderte Navigationsleistung auffällig (Allison et al., 2016; Henderson et al., 1989). Schlüsselstrukturen in der Verarbeitung topographischer Inhalte sind der Hippocampus, der retrospleniale Kortex und der parietale Kortex, die über enge neuronale Verbindungen ein sogenanntes Navigationsnetzwerk bilden (Ekstrom et al., 2017). Diese Schlüsselbereiche sind beim M. Alzheimer besonders früh im Krankheitsverlauf von der Neurodegeneration betroffen (Braak & Braak, 1991). Aktuell existieren keine krankheitsmodifizierenden Therapien des M. Alzheimer, so dass die Erforschung neuer Therapieansätze von großer Bedeutung ist. Ein Verfahren zur Modulation von neoplastischen Prozessen im Gehirn ist die TDCS, mit der kognitive Funktionen durch die Modulation der neuronalen Erregbarkeit verbessert werden können (siehe Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der TDCS auf das räumliche Lernen bei Patienten mit M. Alzheimer und LKS sowie gesunden Probanden untersucht. Die Navigationsleistung wurde anhand eines virtuellen Paradigmas untersucht, welches das hippocampale Platzlernen abfragt. Die Studie wurde in einem placebo-kontrollierten Cross-Over-Design mit einer 20-minütigen Stimulation über dem rechten temporoparietalen Übergang durchgeführt. Die Resultate zeigen, dass die TDCS die Konsolidierung der räumlichen Gedächtnisinhalte im Sinne des Platzlernens bei den Patienten verbessert, was sich durch eine stärkere Leistung in der Abrufbedingung der virtuellen Navigationsaufgabe zeigt. Bei den gesunden Probanden ergab sich eine Tendenz zur Besserung unter TDCS. Der Lernzuwachs als Maß der Enkodierungsleistung zeigte sich durch die TDCS sowohl bei den Patienten als auch bei den gesunden Probanden nicht beeinflusst. Darüber hinaus ließ sich zeigen, dass die Konsolidierung der räumlichen Lerninhalte bei Patienten mit M. Alzheimer und LKS im Vergleich zu gesunden Probanden eingeschränkt ist, während die Enkodierungsleistung zwischen beiden Gruppen vergleichbar, jedoch auf unterschiedlichem Niveau ist.

Es ließ sich dadurch erstmals eine Wirkung der TDCS auf die Domäne des räumlichen Gedächtnisses bei Patienten mit M. Alzheimer oder LKS zeigen.

4.1 Räumliches Lernen

Räumliches Gedächtnis und Navigation

Patienten mit einem Morbus Alzheimer oder einer leichten kognitiven Störung werden häufig und besonders früh im Krankheitsverlauf durch eine gestörte räumliche Orientierung und eine verminderte Navigationsleistung auffällig (Allison et al., 2016; Coughlan et al., 2018; Harris & Wolbers, 2014; Henderson et al., 1989; Lithfous et al., 2013; Serino et al., 2014; Wolbers & Hegarty, 2010). Aufgrund des frühen Auftretens in der Entwicklung der Erkrankung wird auch eine prädiktive Eigenschaft der Navigationsstörung diskutiert (Verghese et al., 2017). Die Navigationsschwäche bei Patienten mit M. Alzheimer oder LKS wurde bereits anhand anderer virtueller und realer Navigationsaufgaben untersucht, wobei Defizite im Abruf von Landmarken und dem Anlegen einer kognitiven Karte bei Patienten mit einer LKS berichtet wurden (Hort et al., 2007; Rusconi et al., 2015), ebenso wie ein eingeschränktes Routenlernen (Cushman et al., 2008; Monacelli et al., 2003).

Wie in der Einleitung bereits dargelegt, können bei der räumlichen Navigation abhängig von der Perspektive zwei Strategien bzw. Repräsentationen unterschieden werden, anhand derer sich die Person im Raum zurecht findet: die egozentrische, subjektbezogene, und die allozentrische, landmarkenbasierte Repräsentation (Klatzky, 1998). Es wurden spezialisierte Zellen identifiziert, die wesentliche Funktionen bei der räumlichen Navigation übernehmen. Platzzellen (place cells), die in großer Zahl im Hippocampus vorliegen, ermöglichen durch ortsgebundenes Feuern ein schnelles Ortslernen und das Anlegen einer landmarkenbasierten kognitiven Karte (Bartsch et al., 2010; Maguire et al., 2000, 2003; Moser et al., 2008; O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Über Gitterzellen (grid cells) im entorhinalen Kortex sowie über Kopfrichtungszellen (head direction cells), die unter anderem im parietalen Kortex vorkommen, werden Informationen zur Pfadintegration verarbeitet und an den Hippocampus zur Erstellung der kognitiven Karte weitergeleitet (Hafting et al., 2005; Taube, 2007).

Ausgehend von den Erkenntnissen über diese hochspezialisierten Zellen stellten D'Esposito und Aguirre ein Modell zur neuronalen Verarbeitung topographischer Informationen auf, in dem der posteriore Parietalkortex egozentrische Inhalte verarbeitet und die mediotemporalen Regionen, allen voran der Hippocampus, für die allozentrische Orientierung verantwortlich sind (Aguirre & D'Esposito, 1999). Diesem Modell zufolge ist der inferiore Anteil des Parietalkortex, der den parahippocampalen Kortex und den lingualen Kortex beinhaltet, über sensomotorische Signaleingänge an der Wahrnehmung z.B. von Landmarken beteiligt und der retrospleniale Kortex ist für die Analyse und Einbeziehung der Kopfrichtung sowie für die

dynamische Umwandlung der egozentrischen in die allozentrische Repräsentation der Umgebung und umgekehrt zuständig (Aguirre & D'Esposito, 1999). Modifiziert und vereinfacht wurde dieses Modell durch das BBB-Modell von Byrne, Becker und Burgess, wonach egozentrische Informationen durch den parietalen Kortex, allozentrische Informationen durch den Hippocampus und die Umwandlung der beiden Repräsentationen durch den retrosplenialen Kortex vermittelt wird (Byrne et al., 2007). Der Hippocampus, der parietale Kortex und der retrospleniale Kortex bilden somit Schlüsselstrukturen bei der räumlichen Navigation, die neben den komplexen einzelnen Funktionen vor allem durch starke synaptische Verbindungen untereinander imponieren, so dass man aktuellen Erkenntnissen zufolge von einem Navigationsnetzwerk ausgeht (siehe Ekstrom et al., 2017).

Bei Patienten mit M. Alzheimer kommt es durch die neurodegenerativen Prozesse zu einer verminderten Erregbarkeit bzw. einem Hypometabolismus in diesen Schlüsselbereichen (Braak & Braak, 1991; Coughlan et al., 2018; Kato et al., 2016; Minoshima et al., 1995). Klinisch äußert sich dies typischerweise durch eine Einschränkung sowohl der allozentrischen, als auch der egozentrischen Orientierung (Pengas et al., 2012; Serino et al., 2015). In dieser Arbeit ließ sich passend dazu in der automatisierten Volumetrie eine signifikante Reduktion der Hippocampusvolumina der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen darstellen. Ebenso lieferte die visuelle Beurteilung signifikant höhere Werte des MTA-Score als Reflektion der atrophierten mediotemporalen Hirnregionen bei den Patienten. Ferner zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit Defizite in der Gedächtniskonsolidierung der räumlichen Inhalte bei Patienten mit M. Alzheimer oder einer LKS im Vergleich zu gesunden Probanden. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden in der Enkodierungsleistung, jedoch wurde eine Unterlegenheit der Patienten im Niveau der Lernaufgabe deutlich. Das bedeutet, dass Patienten und gesunde Probanden während der Lernaufgabe des Paradigmas bei unterschiedlichem Niveau einen ähnlichen Lernzuwachs erzielten.

Navigationsnetzwerk und Parietalkortex

Innerhalb des heute angenommenen Navigationsnetzwerkes nimmt, neben dem Hippocampus, der parietale Kortex bei der räumlichen Navigation eine bedeutende und komplexe Rolle ein (siehe Ekstrom et al., 2017). Lokalisiert zwischen dem präfrontalen und dem visuellen Kortex, verfügt der parietale Kortex über starke Verbindungen zu präfrontalen, temporalen und limbischen Regionen (siehe Whitlock et al., 2008). Der vordere (anteriore) Anteil ist dabei vorrangig an der Verarbeitung somatosensorischer Inhalte beteiligt, der hintere (posteriore) Anteil kommuniziert über starke Verbindungen mit dem limbischen System (Brodmann, 1909).

Im Kontext der Navigation verarbeiten die parietalen Zellen somatosensorische und vor allem visuelle Eindrücke einer Umgebung und wandeln diese Informationen in eine körper-basierte Repräsentation um, welche dann zur Routenplanung und -umsetzung verwendet wird (siehe Whitlock et al., 2008). Über enge Verbindungen des parietalen Kortex zu motorischen Kortexarealen können so zielgerichtete Bewegung im Raum geplant und ausgeführt werden (Whitlock et al., 2008; Wise et al., 1997). Die Aktivierung von Zellen des posterioren Parietallappens konnte auch bei virtuellen Navigationsaufgaben beobachtet werden (Crowe et al., 2005). Eine weitere Funktion des parietalen Kortex ist die räumliche Aufmerksamkeit sowie der perspektiven-abhängige Eindruck der Umgebung, welche vor allem durch die inferioren Anteile des parietalen Kortex sowie dem temporoparietalen Übergang vermittelt werden (Husain & Nachev, 2007). Nitz stellte fest, dass die Zellen im posterioren Parietallappen, obgleich sie wesentliche Signale durch die visuelle Wahrnehmung erhalten, auch unabhängig der visuellen Kontrolle kodieren (Nitz, 2006). Dies liefert Hinweise, dass die parietalen Zellen Informationen aus der eigenen Bewegung sowie der absolvierten Route integrieren und somit zur Pfadintegration beitragen. Auch das Entscheidungsverhalten, beispielsweise in Bezug auf Richtungsentscheidungen bei der Navigation, wird im parietalen Kortex kodiert, wie Harvey, Coen und Tank in einer Studie mit Mäusen in virtueller Umgebung darstellten (Harvey et al., 2012).

Obgleich viele dieser Aspekte auf die Verarbeitung primär egozentrischer Inhalte im parietalen Kortex hinweisen, konnte eine parietale Beteiligung auch an der Verarbeitung landmarken-basierter Informationen im Sinne einer allozentrischen Repräsentation nachgewiesen werden (Ciaramelli et al., 2010; Kesner et al., 1989; Save & Poucet, 2009). Es ließ sich ebenfalls zeigen, dass der parietale Kortex eng mit den Platzzellen des Hippocampus interagiert, obwohl es vornehmlich indirekte synaptische Verbindungen zwischen den beiden Arealen gibt (Save et al., 2005). Der posteriore parietale Kortex integriert dementsprechend Informationen, die sowohl visuelle, bewegungsassoziierte Informationen als auch landmarkenbasierte Aspekte enthalten, verfügt über enge Verbindungen zu anderen Schlüsselstrukturen in der Verarbeitung räumlicher Informationen und erfüllt so eine komplexe und vielfältige Rolle bei der räumlichen Navigation.

Auch der Hippocampus als weitere Schlüsselstruktur innerhalb des Navigationsnetzwerkes erfüllt komplexe Aufgaben bei der Verarbeitung räumlicher Informationen. Wie bereits zuvor beschrieben, sind die Platzzellen des Hippocampus besonders an der Entwicklung einer kognitiven, landmarkenbasierten Karte im Sinne einer allozentrischen Repräsentation beteiligt (Bartsch et al., 2010; Maguire et al., 2000, 2003; Moser et al., 2008; O'Keefe & Dostrovsky,

1971). Die Erstellung der allozentrischen Repräsentation scheint jedoch nicht einzig von der Funktion der Platzzellen im Hippocampus abzuhängen, denn nach Läsionen des Hippocampus konnte eine zumindest teilweise erhaltene Fähigkeit zur allozentrischen Navigation gezeigt werden (Banta Lavenex et al., 2014; Bohbot et al., 2004; Hirshhorn et al., 2012; Kolarik et al., 2016; Rosenbaum et al., 2000).

Insgesamt betont dies die Bedeutung der Netzwerkstruktur bei der räumlichen Navigation, in der die Schlüsselbereiche dynamisch und flexibel interagieren (Ekstrom et al., 2017; Pengas et al., 2012).

4.2 TDCS bei M. Alzheimer und LKS

Effekte der TDCS auf das episodische Gedächtnis

Die TDCS verändert polaritätsspezifisch die neuronale Erregbarkeit und führt dadurch zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen (Manenti et al., 2013; Meinzer et al., 2013; Nitsche & Paulus, 2000, 2011; Prehn & Flöel, 2015; Sandrini et al., 2014). Bei Patienten mit M. Alzheimer konnten positive Stimulationseffekte auf das episodische Gedächtnis beschrieben werden. So konnten Ferrucci und Kollegen zeigen, dass es 30 Minuten nach einer Gleichstromstimulation von temporoparietalen Hirnarealen zu einer Verbesserung in der Worterinnerung bzw. der Wortwiedererkennung bei Patienten mit M. Alzheimer kommt (Ferrucci et al., 2008; Meinzer et al., 2015). Auch positive Effekte auf das visuelle Erkennen sowie die globale Gehirnleistung durch die Anwendung anodaler TDCS sind beschrieben worden (Boggio et al., 2009, 2012; Hsu et al., 2015; Khedr et al., 2014). Bei Patienten mit einer LKS ließ sich unter anodaler TDCS ein Leistungssprung in der Worterinnerung auf das Niveau gleichaltriger Kontrollen zeigen (Meinzer et al., 2015).

Effekte der TDCS auf das räumliche Lernen

Dass durch die TDCS eine Stimulation ganzer neuronaler Netzwerke erreicht werden kann, zeigten Antonenko und Kollegen, indem sie Netzwerkstrukturen des episodischen Gedächtnisses bei gesunden Probanden stimulierten (Antonenko, Hayek, et al., 2019). Eine Stimulation des Navigationsnetzwerkes gelang durch die transkranielle Magnetstimulation bei gesunden Probanden (Warren et al., 2019). Hampstead und Kollegen untersuchten die Effekte von TDCS auf das räumliche Netzwerk bei gesunden jungen Probanden und konnten im Vergleich zu einer frontalen Stimulation bei der parietalen Montage eine stärkere Erregung des Navigationsnetzwerkes zeigen (Hampstead et al., 2014).

Als eine der zentralen Schlüsselstrukturen des Navigationsnetzwerkes mit komplexen Funktionen stellt der parietale Kortex dadurch eine gute Zielstruktur zur Stimulation des Navigationsnetzwerkes dar. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der rechtsseitigen Lateralisierung des Navigationsnetzwerkes (Spiers, 2001), der hohen Konnektivität parietaler und temporaler Regionen und der guten Erreichbarkeit durch eine transkranielle Stimulation wurde in der vorliegenden Arbeit der rechte temporoparietale Übergang (TPJ) als Zielstruktur der Stimulation gewählt. Es ließ sich dabei eine verbesserte Konsolidierung von räumlichen Gedächtnisinhalten bei den Patienten mit M. Alzheimer oder LKS erzielen. Es ist anzunehmen, dass durch die Stimulation des TPJ als ein zentraler Verbindungspunkt des Navigationsnetzwerkes das gesamte Netzwerk stimuliert wird und dies zu einer Festigung der räumlichen Gedächtnisspur führt. Dies unterstützt unsere Hypothese, dass sich über die engen neuronalen Verbindungen des parietalen Kortex zum Hippocampus (Save et al., 2005) durch die TDCS neuroplastische Prozesse anregen und die räumliche Navigationsleistung steigern lassen. Im Rahmen des Navigationsnetzwerkes lässt sich somit die hippocampale Funktion des Platzlernens über die transkranielle Stimulation des TPJ erreichen.

Bei der TDCS werden neuroplastische Prozesse zum einen über eine Steigerung des Kalziumeinstroms und dadurch bedingte Veränderung des Ruhemembranpotentials angeregt (Pregn & Flöel, 2015). Zum anderen werden über die Langzeitpotenzierung synaptische Verbindungen gestärkt (Cooke & Bliss, 2006; Liebetanz et al., 2002). Besonders im Hippocampus sind diese Mechanismen beobachtet worden (Bartsch & Wulff, 2015). Rohan und Kollegen konnten im Gehirn von Ratten eine subfeldspezifische Anregung neuroplastischer Vorgänge im Hippocampus bei transkranieller Stimulation nachweisen (Rohan et al., 2020), welches die besonderen neuroplastischen Fähigkeiten des Hippocampus unterstreicht. In der vorliegenden Arbeit konnten wir einen Effekt auf die Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte durch die TDCS nachweisen, während die Enkodierungsleistung durch die Stimulation nicht beeinflusst wurde. Es ist anzunehmen, dass die Modulation des räumlichen Lernens bei den Patienten mit M. Alzheimer in dieser Studie auf die LTP zurückzuführen ist, welche die synaptischen Verbindungen des Navigationsnetzwerkes stärkt und somit die hippocampale Funktion des Ortslernens steigert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit Ergebnissen aus bisherigen TDCS-Studien, in denen die Navigationsleistung untersucht wurde, die jedoch bislang ausschließlich an Kohorten mit gesunden jungen Probanden durchgeführt wurden. So fand die Arbeitsgruppe um Brunyé heraus, dass eine TDCS rechts-temporalen Regionen mit 2 mA eine Verbesserung der Navigationsleistung in einer virtuellen Umgebung bei gesunden jungen

Probanden bewirkt (Brunyé et al., 2014). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass durch die TDCS hauptsächlich die allozentrische Repräsentation bei der Navigation unterstützt werde. Darüber hinaus war sich dieser Effekt bei Individuen mit einem geringer ausgeprägten Richtungssinn stärker. Lo und Kollegen konnten eine Modulation der parietalen Funktion der räumlichen Aufmerksamkeit durch die TDCS bei gesunden Probanden belegen (Lo et al., 2019).

Der stärkere Effekt der TDCS bei Individuen mit schlechter ausgeprägtem Richtungssinn bzw. Navigationsleistungen (siehe Brunyé et al., 2014) deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Während unter TDCS die Patienten mit M. Alzheimer oder LKS mit Einschränkungen in der räumlichen Navigation das Platzlernen verbessern konnten, fanden wir bei gleichaltrigen gesunden Probanden mit einer weniger eingeschränkten Navigationsleistung lediglich eine Tendenz zu verbessertem Platzlernen, die Effektstärke spiegelt einen kleinen Effekt wieder. Dieses Phänomen wurde bereits in mehreren Studien mit TDCS beobachtet (siehe Hsu et al., 2015). Sowohl bei Alterungsprozessen als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen ist die Fähigkeit zur Neuroplastizität eingeschränkt, so dass hier eine stärkere Wirkung der TDCS und damit verbundenen Anregung neuroplastischer Prozesse angenommen wird (Gutchess, 2014; Oberman & Pascual-Leone, 2013). Bei Patienten mit M. Alzheimer liegt darüber hinaus ein Hypometabolismus in parietalen Hirnarealen vor (Kato et al., 2016; Minoshima et al., 1995), welcher die verminderte neuronale Funktionalität einerseits, aber auch das neuroplastische Potential andererseits aufzeigt. Die in dieser Studie ermittelte Effektstärke für den Stimulationseffekt bei den Patienten spiegelt einen klinisch bedeutungsvollen Effekt wieder. Ähnliche Effektstärken ließen sich in Vorarbeiten nachweisen, in denen ebenfalls höhere Effektstärken bei Patienten mit M. Alzheimer im Vergleich zu gesunden älteren Probanden berichtet wurden (Übersicht in Hsu et al., 2015).

4.3 Gedächtnisleistung und Hippocampusatrophie

Neben Störungen der räumlichen Navigation zählen Schwächen des episodischen Gedächtnisses zu den ersten kognitiven Einschränkungen im Verlauf des M. Alzheimer oder bei der LKS (Review siehe Weintraub et al., 2012). Die Patienten weisen vor allem Defizite im freien Abruf von Lerninhalten auf, die einer Konsolidierungsschwäche entsprechen (Delis et al., 1991). Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten war eine deutliche Einschränkung in der Konsolidierung episodischer Gedächtnisinhalte im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Probanden in der neuropsychologischen Begleitdiagnostik auffällig. Darüber hinaus zeigten

sich die kognitive Flexibilität und die Wortflüssigkeit der Patienten passend zu den im Verlauf der Erkrankung nachzuweisenden Defiziten (Butters et al., 1987; Grady et al., 1988; Martin & Fedio, 1983; Monsch et al., 1992) signifikant eingeschränkt. Ursächlich für die genannten Defizite ist die Neurodegeneration durch die Ablagerung von neurotoxischen Neurofibrillen und Amyloidplaques im Gehirn der Erkrankten, die typischerweise mediotemporale Strukturen betrifft (Braak et al., 2006; Braak & Braak, 1991; Hane et al., 2017 a). MR-morphologisches Korrelat des Zelluntergangs ist ein mediotemporal betontes Atrophiemuster (Jack et al., 2010). Hierzu passend reflektiert in der vorliegenden Arbeit die Reduktion der Hippocampusvolumina sowie der erhöhte MTA-Score in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen die krankheitstypischen Veränderungen bei den Patienten mit M. Alzheimer und LKS.

In der Patientenkohorte zeigte sich ein Zusammenhang aus dem MTA-Score mit der Weite des Temporalhorns durch eine positive Korrelation. Der MTA-Score wird visuell anhand von coronaren MRT-Aufnahmen des Gehirns erhoben, bei dem neben der Weite der choroidalen Fissur und der Höhe der Hippocampusformation die Weite des Temporalhorns einfließt (Scheltens et al., 1992). Die positive Korrelation kann somit als Qualitätskontrolle der visuellen Beurteilbarkeit der krankheitstypischen Atrophien interpretiert werden (siehe Harper et al., 2016). Ferner korrelierte der MTA mit dem Alter, was durch Scheltens und Kollegen bereits berichtet wurde (Scheltens et al., 1992). Die Autoren konnten einen starken Zusammenhang mit einer hippocampalen Atrophie und dem Alter in der Gruppe der gesunden Kontrollen feststellen, was die Sensitivität des MTA-Score im Alter zur diagnostischen Differenzierung zwischen Patienten mit einer Alzheimerdemenz und gesunden Kontrollen herabsetzt.

Der MTA-Score gilt dennoch als ein gutes diagnostisches Mittel, um die Diagnose eines M. Alzheimer zu unterstützen, da starke Korrelationen mit dem kognitiven Störungsprofil der Patienten beschrieben sind (Dubois et al., 2007; Harper et al., 2016; Scheltens et al., 1992). Analog hierzu fand sich in dieser Arbeit bei der Patientengruppe eine Korrelation des MTA-Scores mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit im TMT B. Dies bedeutet, dass atrophierte mediotemporale Anteile des Gehirns mit einer herabgesetzten kognitiven Flexibilität einhergehen. Eine Korrelation mit der Leistung im VWM ließ sich entgegen bisherigen Berichten nicht finden. Maguire und Kollegen zeigten am Beispiel von Taxifahrern aus London, dass es Zusammenhänge zwischen der Größe des Hippocampus und der Fähigkeit zur räumlichen Navigation gibt (Maguire et al., 2000, 2003). Peter und Kollegen konnten ebenfalls eine Assoziation des Hippocampusvolumens mit der Navigationsleistung in Patienten mit einer LKS belegen (Peter et al., 2018). Die fehlende signifikante Korrelation in der hier untersuchten

Patientenkohorte kann unter anderem an der kleinen Fallzahl von 17 einfließenden Daten liegen.

4.4 Navigationsleistung und klinische Charakteristika

Bei Patienten mit M. Alzheimer sind Störungen des episodischen Gedächtnisses vor allem als eine Einspeicherstörung apparent (Weintraub et al., 2012). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit durch die Ergebnisse der Patienten im RAVLT (Rey, 1941), anhand derer die klinische Ausprägung der Störung des deklarativen verbalen Gedächtnisses der Patienten zu erkennen ist. Im Kontext mit der Störung des räumlichen Lernens korrelierte die Leistung im verzögerten Abruf des RAVLT mit der Abrufleistung des VWM unter Placebobedingungen, welches die gleichzeitige Beeinträchtigung des räumlichen Lernens und die Konsolidierungsstörung episodischer Gedächtnisinhalte bei den Patienten widerspiegelt. Da zusätzlich zu Alzheimerpatienten auch Patienten mit einer LKS untersucht wurden, unterstützt dies die Beobachtung, dass eine Schwäche des räumlichen Gedächtnisses besonders früh im Krankheitsstadium auftritt und mit den Defiziten des episodischen Gedächtnisses einhergeht (Allison et al., 2016; Schöberl et al., 2020).

Von den im Rahmen der Diagnostik bestimmten Liquorbiomarkern beim M. Alzheimer und der LKS ist das Tau, welches neurotoxische Neurofibrillen bildet (Wang & Mandelkow, 2016), mit dem Stadium der Alzheimererkrankung assoziiert (Jack et al., 2010). Die Höhe des im Liquor messbaren Tau korreliert dabei mit der Ausprägung des klinischen Störungsprofils bei Patienten mit M. Alzheimer (Jack et al., 2010; Timmers et al., 2019). Im Einklang dazu wurde in der hier untersuchten Patientenkohorte eine Korrelation mit dem Tau im Liquor und der Konsolidierungsleistung im RAVLT deutlich, so dass eine schlechte Konsolidierung mit erhöhten Tauwerten einhergeht. Die Enkodierungsleistung im RAVLT korrelierte negativ mit dem hyperphosphorylierten p-Tau im Liquor. Ebenso zeigten sich im immediaten und verzögerten Abruf negative Korrelationen mit dem Liquor-Tau. Dies bedeutet, dass erhöhte p-Tau-Werte mit Defiziten des deklarativen Gedächtnisses sowohl bei der Enkodierung als auch bei der Konsolidierung assoziiert sind.

In Bezug auf die Leistung im VWM zeigte sich bei den Patienten keine signifikante Korrelation mit den Biomarkern. Es ist anzunehmen, dass dies aufgrund der geringen Patientenzahl zu keinem statistischen Effekt führte.

4.5 Stärken und Limitationen

Die vorliegende klinische Studie wurde in einem komplexen doppelt verblindetem Cross-Over Design durchgeführt. Das Cross-Over-Design beinhaltet für jede Studienkohorte eine interne Kontrollbedingung, so dass die interindividuelle Variabilität vermindert wird. Dieses Design ist, gerade mit der Patientenkohorte, sehr aufwendig und erfordert viel Motivation, da die Untersuchungen zu zwei Zeitpunkten stattfinden und ein hohes Maß an Konzentration gefordert ist. In bisherigen Studien, welche Effekte der TDCS bei Patienten mit M. Alzheimer oder LKS untersuchten, wurde ebenfalls ein solches Cross-Over-Design verwendet (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008). Im Gegensatz zu diesen Studien wurde hier zusätzlich eine Kontrollgruppe mit gesunden gleichaltrigen Personen untersucht, die einen direkten Vergleich mit Personen mit weniger Einschränkungen der Neuroplastizität ermöglicht. Das Patientenkollektiv wurde sorgsam ausgewählt und entsprechend der aktuell für wissenschaftliche Fragestellung empfohlenen Kriterien (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) inklusive der Liquorbiomarker und, wenn möglich, einer kraniellen MRT diagnostiziert. Ein weiterer Vorteil dieser Studie ist die Randomisierung und die doppelte Verblindung, die erst im Anschluss an die vollständige Auswertung aufgehoben wurde und dadurch eine höhere statistische Aussagekraft ermöglicht.

Limitationen bei der Durchführung der Studie stellen die krankheitstypischen kognitiven Einschränkungen der Patienten dar, die teilweise zu Schwierigkeiten der Handhabung des WVM führten, die jedoch auch bei den gesunden gleichaltrigen Kontrollprobanden auftraten. Weiterhin gelang es nicht allen Patienten, alle vorgesehenen Blöcke des WVM zu absolvieren, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Enkodierungsleistung im Vergleich zu denen, die alle Blöcke absolvierten. In Bezug auf die krankheitstypischen Veränderungen der Biomarker im Liquor und der Hirnmorphologie im MRT wäre eine größere Fallzahl wünschenswert, um den berechneten Korrelationen mehr Aussagekraft zu verleihen. Eine weitere Limitation dieser Studie ist die Anwendung eines zweidimensionalen computerbasierten Paradigmas, welches die kognitive Übertragung in eine dreidimensionale Darstellung voraussetzt, die aufgrund des Alters und der fehlenden Praxis im Umgang mit virtuellen Räumen bei den Teilnehmern reduziert ist.

4.6 Ausblick

In dieser klinischen Studie wurden Verhaltensdaten zu der Leistung im räumlichen Lernen im Sinne des hippocampalen Platzlernens erhoben und es ließ sich zeigen, dass es durch die

Anwendung von TDCS zu einer Verbesserung der Konsolidierungsleistung bei Patienten mit M. Alzheimer oder LKS kommt. Da die Auswertung nur die Verhaltensdaten umfasste, kann bezüglich der Wirkmechanismen der TDCS keine Aussage getroffen werden. Zukünftige Studien sind daher nötig, um unter Berücksichtigung funktioneller Untersuchungen, beispielsweise durch funktionelle MRT, die exakte Auswirkung der TDCS auf die neuronale Aktivität während einer räumlichen Navigationsaufgabe weiter zu untersuchen und die Netzwerkstruktur des Navigationsnetzwerkes darzustellen. Wünschenswert wäre ebenso, durch Anwendung realer Paradigmen oder Paradigmen in virtueller Realität eine Übertragbarkeit in die reale Umgebung der Patienten zu erlangen, um die komplexe Verarbeitung der Sinneswahrnehmung im Rahmen der räumlichen Navigation abzubilden und die Alltagsrelevanz der Effekte der TDCS zu prüfen. Schöberl und Kollegen verwendeten beispielsweise ein reales Navigationsparadigma, um unter anderem Faktoren wie die Perzeption, visuelle Einflüsse und die eigene Körperbewegung mit einzubeziehen (Schöberl et al., 2020). Darüber hinaus ist in aktuellen Studien mit TDCS die personalisierte Elektrodenmodulation diskutiert worden (Antonenko et al., 2019), so dass zukünftige Untersuchungen dies berücksichtigen sollten.

5 Zusammenfassung

Der M. Alzheimer und die leichte kognitive Störung bilden ein gemeinsames klinisches Kontinuum einer neurodegenerativen Erkrankung, welches mit einem dementiellen Syndrom einhergeht. Ein frühes und alltagsrelevantes Symptom ist die Störung der räumlichen Orientierung und Navigation, die mit neurodegenerativen Veränderungen in mediotemporalen Hirnarealen verbunden ist. Grundlage der neuronalen Verarbeitung topographischer Inhalte bildet ein komplexes Navigationsnetzwerk, welches als Schlüsselstrukturen den parietalen Kortex und den Hippocampus beinhaltet. Es bestehen aktuell keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten des M. Alzheimer. Die transkranielle Gleichstromstimulation ist ein neuromodulatorisches Verfahren, bei dem es über Anregung neuroplastischer Prozesse im Gehirn zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen kommt.

In dieser Arbeit wurde in einem randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Versuchsdesign der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf das räumliche Lernen bei 20 Patienten mit M. Alzheimer und leichter kognitiver Störung sowie 22 gesunden gleichaltrigen Probanden anhand einer virtuellen hippocampusbasierten Navigationsaufgabe untersucht. Für eine Dauer von 20 Minuten wurde der rechte temporoparietale Übergang stimuliert. Es zeigte sich, dass die Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte durch die Stimulation bei den Patienten signifikant verbessert werden konnte ($p = 0.033$). Bei den gesunden Probanden zeigte sich eine tendenzielle Leistungssteigerung in der Navigationsaufgabe durch die transkranielle Stimulation ($p = 0.055$). Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigten die Patienten Defizite in der Konsolidierung der räumlichen Gedächtnisinhalte ($p = 0.015$). Diese Ergebnisse stellen die Störung des räumlichen Lernens bei Patienten mit M. Alzheimer oder einer leichten kognitiven Störung dar. Ferner zeigen die Resultate, dass eine transkranielle Gleichstromstimulation rechtsseitiger temporoparietaler Hirnregionen bei den Patienten zu einer verstärkten Konsolidierung des Platzlernens und somit zu einer signifikanten Verbesserung der Navigationsleistung in einem virtuellen Navigationsparadigma führt. Es ist anzunehmen, dass hierbei neuroplastische Prozesse angeregt werden und über die starken synaptischen Verbindungen zwischen dem parietalen Kortex und dem Hippocampus das gesamte Navigationsnetzwerk stimuliert werden kann. Zukünftige Studien sind nötig, um eine Übertragbarkeit in die reale Umgebung im Sinne eines klinisch bedeutsamen Effektes zu untersuchen und darüber hinaus die genaue Funktionsweise des neuronalen Navigationsnetzwerks und die exakten Mechanismen der transkraniellen Gleichstromstimulation zu klären.

6 Literaturverzeichnis

- Aguirre, G. K. & D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, *122* (9), 1613–1628. doi:10.1093/brain/122.9.1613
- Aisen, P. S., Cummings, J., Jack, C. R., Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R. W., Dowsett, S. A., Matthews, B. R., Raskin, J., Scheltens, P. & Dubois, B. (2017). On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy*, *9*. doi:10.1186/s13195-017-0283-5
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B. & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7* (3), 270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Allison, S. L., Fagan, A. M., Morris, J. C. & Head, D. (2016). Spatial Navigation in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *52* (1), 77–90. doi:10.3233/JAD-150855
- Andlin-Sobocki, P., Jönsson, B., Wittchen, H.-U. & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*, *12 Suppl 1*, 1–27. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Dowthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., McCaig, C. D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Moliadze, V., Nitsche, M. A., Nowak, R., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Poppendieck, W., Priori, A., Rossi, S., Rossini, P. M., Rothwell, J., Rueger, M. A., Ruffini, G., Schellhorn, K., Siebner, H. R., Ugawa, Y., Wexler, A., Ziemann, U., Hallett, M. & Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128* (9), 1774–1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Antal, A., Nitsche, M. A., Kincses, T. Z., Kruse, W., Hoffmann, K.-P. & Paulus, W. (2004). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *The European Journal of Neuroscience*, *19* (10), 2888–2892. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03367.x
- Antal, A., Nitsche, M. A., Kruse, W., Kincses, T. Z., Hoffmann, K.-P. & Paulus, W. (2004). Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16* (4), 521–527. doi:10.1162/089892904323057263

- Antonenko, D., Hayek, D., Netzband, J., Grittner, U. & Flöel, A. (2019). tDCS-induced episodic memory enhancement and its association with functional network coupling in older adults. *Scientific Reports*, 9 (1), 2273. doi:10.1038/s41598-019-38630-7
- Antonenko, D., Thielscher, A., Saturnino, G. B., Aydin, S., Ittermann, B., Grittner, U. & Flöel, A. (2019). Towards precise brain stimulation: Is electric field simulation related to neuromodulation? *Brain Stimulation*, 12 (5), 1159–1168. doi:10.1016/j.brs.2019.03.072
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K. W. (2000). *RWT - Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. (1. Auflage.). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (11), 417–423. doi:10.1016/s1364-6613(00)01538-2
- Banta Lavenex, P. A., Colombo, F., Ribordy Lambert, F. & Lavenex, P. (2014). The human hippocampus beyond the cognitive map: evidence from a densely amnesic patient. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00711
- Bartsch, T. & Falkai, P. (Hrsg.). (2013). *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Bartsch, T., Schönfeld, R., Müller, F. J., Alfke, K., Leplow, B., Aldenhoff, J., Deuschl, G. & Koch, J. M. (2010). Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science (New York, N.Y.)*, 328 (5984), 1412–1415. doi:10.1126/science.1188160
- Bartsch, T. & Wulff, P. (2015). The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability (Hippocampal vulnerability: from molecules to disease). *Neuroscience*, 309, 1–16. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.07.084
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B. & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217 (4558), 408–414. doi:10.1126/science.7046051
- Bavelier, D. & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nature Reviews Neuroscience*, 3 (6), 443–452. doi:10.1038/nrn848
- Berryhill, M. E. & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521 (2), 148–151. doi:10.1016/j.neulet.2012.05.074
- Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 368 (9533), 387–403. doi:10.1016/S0140-6736(06)69113-7

- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini, L., Scarpini, E., Fregni, F. & Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5 (3), 223–230. doi:10.1016/j.brs.2011.06.006
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., de Macedo, E. C. & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80 (4), 444–447. doi:10.1136/jnnp.2007.141853
- Bohbot, V. D., Iaria, G. & Petrides, M. (2004). Hippocampal Function and Spatial Memory: Evidence From Functional Neuroimaging in Healthy Participants and Performance of Patients With Medial Temporal Lobe Resections. *Neuropsychology*, 18 (3), 418–425. doi:10.1037/0894-4105.18.3.418
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H. & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112 (4), 389–404. doi:10.1007/s00401-006-0127-z
- Braak, H. & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82 (4), 239–259. doi:10.1007/BF00308809
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 3 (3), 186–191. doi:10.1016/j.jalz.2007.04.381
- Brunoni, A. R. & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, 86, 1–9. doi:10.1016/j.bandc.2014.01.008
- Brunyé, T. T., Holmes, A., Cantelon, J., Eddy, M. D., Gardony, A. L., Mahoney, C. R. & Taylor, H. A. (2014). Direct current brain stimulation enhances navigation efficiency in individuals with low spatial sense of direction: *NeuroReport*, 25 (15), 1175–1179. doi:10.1097/WNR.0000000000000214
- Burgess, N. (2006). Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends in Cognitive Sciences*, 10 (12), 551–557. doi:10.1016/j.tics.2006.10.005
- Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I. & Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9 (5), 479–497. doi:10.1080/01688638708410764

- Byrne, P., Becker, S. & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: A neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review*, *114* (2), 340–375. doi:10.1037/0033-295X.114.2.340
- Calabrese, P. & Markowitsch, H. J. (2003). Gedächtnis und Gehirn - Neurobiologische Korrelate von Gedächtnisstörungen. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, *71* (4), 211–219. doi:10.1055/s-2003-38506
- Ciaramelli, E., Rosenbaum, R. S., Solcz, S., Levine, B. & Moscovitch, M. (2010). Mental space travel: damage to posterior parietal cortex prevents egocentric navigation and reexperiencing of remote spatial memories. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *36* (3), 619–634. doi:10.1037/a0019181
- Cooke, S. F. & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, *129* (7), 1659–1673. doi:10.1093/brain/awl082
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Miniñane, A.-M. & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, *14* (8), 496–506. doi:10.1038/s41582-018-0031-x
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., Haber, S., Kalivas, P. W., Kolb, B., Kramer, A. F., Lynch, M., Mayberg, H. S., McQuillen, P. S., Nitkin, R., Pascual-Leone, A., Reuter-Lorenz, P., Schiff, N., Sharma, A., Shekim, L., Stryker, M., Sullivan, E. V. & Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, *134* (6), 1591–1609. doi:10.1093/brain/awr039
- Crowe, D. A., Averbeck, B. B., Chafee, M. V. & Georgopoulos, A. P. (2005). Dynamics of parietal neural activity during spatial cognitive processing. *Neuron*, *47* (6), 885–891. doi:10.1016/j.neuron.2005.08.005
- Cushman, L. A., Stein, K. & Duffy, C. J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*, *71* (12), 888–895. doi:10.1212/01.wnl.0000326262.67613.fe
- Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, *9* (2), 179–194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S. & Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *3* (1), 19–26. doi:10.1037/1040-3590.3.1.19

- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362 (1481), 761–772. doi:10.1098/rstb.2007.2086
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) & Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). (2016). *DGN-Leitlinie, S3-Leitlinie Demenzen*. AWMF-Register-Nr.: 038-013.
- Dong, A., Toledo, J. B., Honnorat, N., Doshi, J., Varol, E., Sotiras, A., Wolk, D., Trojanowski, J. Q., Davatzikos, C. & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Heterogeneity of neuroanatomical patterns in prodromal Alzheimer's disease: links to cognition, progression and biomarkers. *Brain*, aww319. doi:10.1093/brain/aww319
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6 (8), 734–746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Ekstrom, A. D., Huffman, D. J. & Starrett, M. (2017). Interacting networks of brain regions underlie human spatial navigation: a review and novel synthesis of the literature. *Journal of Neurophysiology*, 118 (6), 3328–3344. doi:10.1152/jn.00531.2017
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogiamanian, F., Barbieri, S., Scarpini, E. & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71 (7), 493–498.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B. & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33 (3), 341–355.
- Flöel, A., Rösler, N., Michka, O., Knecht, S. & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20 (8), 1415–1422. doi:10.1162/jocn.2008.20098
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C. & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117 (4), 845–850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003

- García-Ayllón, M.-S., Small, D. H., Avila, J. & Sáez-Valero, J. (2011). Revisiting the Role of Acetylcholinesterase in Alzheimer's Disease: Cross-Talk with P-tau and β -Amyloid. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 4, doi:10.3389/fnmol.2011.00022
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R. P. & Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10 (5), 576–596. doi:10.1080/01688638808402796
- Gramann, K., Müller, H. J., Eick, E.-M. & Schönebeck, B. (2005). Evidence of separable spatial representations in a virtual navigation task. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 31 (6), 1199–1223. doi:10.1037/0096-1523.31.6.1199
- Guadalupe, T., Willems, R. M., Zwiers, M. P., Arias Vasquez, A., Hoogman, M., Hagoort, P., Fernandez, G., Buitelaar, J., Franke, B., Fisher, S. E. & Francks, C. (2014). Differences in cerebral cortical anatomy of left- and right-handers. *Frontiers in Psychology*, 5, 261. doi:10.3389/fpsyg.2014.00261
- Gutchess, A. (2014). Plasticity of the aging brain: new directions in cognitive neuroscience. *Science (New York, N.Y.)*, 346 (6209), 579–582. doi:10.1126/science.1254604
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B. & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436 (7052), 801–806. doi:10.1038/nature03721
- Hampstead, B. M., Brown, G. S. & Hartley, J. F. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Activation and Effective Connectivity During Spatial Navigation. *Brain Stimulation*, 7 (2), 314–324. doi:10.1016/j.brs.2013.12.006
- Hane, F. T., Lee, B. Y. & Leonenko, Z. (2017 a). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 1: Pathology. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 57 (1), 1–28. doi:10.3233/JAD-160882
- Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z. & Albert, M. S. (2017 b). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57 (3), 645–665. doi:10.3233/JAD-160907
- Harper, L., Fumagalli, G. G., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J. T., Bouwman, F., Burton, E. J., Rohrer, J. D., Fox, N. C., Ridgway, G. R. & Schott, J. M. (2016). MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain: A Journal of Neurology*, 139 (Pt 4), 1211–1225. doi:10.1093/brain/aww005
- Harris, M. A. & Wolbers, T. (2014). How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiology of Aging*, 35 (5), 1095–1102. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.086

- Harvey, C. D., Coen, P. & Tank, D. W. (2012). Choice-specific sequences in parietal cortex during a virtual-navigation decision task. *Nature*, *484* (7392), 62–68. doi:10.1038/nature10918
- Harvey, R. J. & Birks, J. S. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018* (6). doi:10.1002/14651858.CD001190.pub3
- Henderson, V. W., Mack, W. & Williams, B. W. (1989). Spatial Disorientation in Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, *46* (4), 391–394. doi:10.1001/archneur.1989.00520400045018
- Hirshhorn, M., Grady, C., Rosenbaum, R. S., Winocur, G. & Moscovitch, M. (2012). The hippocampus is involved in mental navigation for a recently learned, but not a highly familiar environment: A longitudinal fMRI study. *Hippocampus*, *22* (4), 842–852. doi:10.1002/hipo.20944
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bureš, J. & Vlček, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104* (10), 4042–4047. doi:10.1073/pnas.0611314104
- Hsu, W.-Y., Ku, Y., Zanto, T. P. & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, *36* (8), 2348–2359. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016
- Huff, F. J., Corkin, S. & Growdon, J. H. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *28* (2), 235–249.
- Husain, M. & Nachev, P. (2007). Space and the parietal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *11* (1), 30–36. doi:10.1016/j.tics.2006.10.011
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M. & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *14* (4), 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C. & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9* (1), 119–128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jack, C. R., Petersen, R. C., O'Brien, P. C. & Tangalos, E. G. (1992). MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, *42* (1), 183–188. doi:10.1212/wnl.42.1.183
- Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A. & Klunk, W. E. (2012). Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2* (4). doi:10.1101/cshperspect.a006213

- Jones, K. T., Gözenman, F. & Berryhill, M. E. (2014). Enhanced long-term memory encoding after parietal neurostimulation. *Experimental Brain Research*, 232 (12), 4043–4054. doi:10.1007/s00221-014-4090-y
- Kato, T., Inui, Y., Nakamura, A. & Ito, K. (2016). Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Research Reviews*, 30, 73–84. doi:10.1016/j.arr.2016.02.003
- Kesner, R. P., Farnsworth, G. & DiMattia, B. V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 103 (5), 956–961. doi:10.1037/0735-7044.103.5.956
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., Noaman, M., El-Baki, A. A. & Karim, A. A. (2014). A Double-Blind Randomized Clinical Trial on the Efficacy of Cortical Direct Current Stimulation for the Treatment of Alzheimers Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnagi.2014.00275
- Kishida, K. T. & Klann, E. (2006). Sources and Targets of Reactive Oxygen Species in Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxidants & Redox Signaling*, 0 (0), 061121054212009. doi:10.1089/ars.2007.9.ft-8
- Klatzky, R. L. (1998). Allocentric and Egocentric Spatial Representations: Definitions, Distinctions, and Interconnections. In C. Freksa, C. Habel & K.F. Wender (Hrsg.), *Spatial Cognition* (Band 1404, S. 1–17). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/3-540-69342-4_1
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E.-B. & Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123 (12), 2512–2518. doi:10.1093/brain/123.12.2512
- Kolarik, B. & Ekstrom, A. (2015). The Neural Underpinnings of Spatial Memory and Navigation. In A.W. Toga (Hrsg.), *Brain Mapping* (S. 507–514). Waltham: Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-397025-1.00277-3
- Kolarik, B. S., Shahlaie, K., Hassan, A., Borders, A. A., Kaufman, K. C., Gurkoff, G., Yonelinas, A. P. & Ekstrom, A. D. (2016). Impairments in precision, rather than spatial strategy, characterize performance on the virtual Morris Water Maze: A case study. *Neuropsychologia*, 80, 90–101. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.11.013
- Lane, C. A., Hardy, J. & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25 (1), 59–70. doi:10.1111/ene.13439
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., Ziemann, U., Garcia-Larrea, L. & Paulus, W.

- (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128* (1), 56–92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B* (5. Auflage.). Balingen: Spitta GmbH.
- Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A. & Wolbers, T. (2017). The Aging Navigational System. *Neuron*, *95* (5), 1019–1035. doi:10.1016/j.neuron.2017.06.037
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain: A Journal of Neurology*, *125* (Pt 10), 2238–2247.
- Lithfous, S., Dufour, A. & Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, *12* (1), 201–213. doi:10.1016/j.arr.2012.04.007
- Lo, O.-Y., Donkelaar, P. van & Chou, L.-S. (2019). Effects of transcranial direct current stimulation over right posterior parietal cortex on attention function in healthy young adults. *European Journal of Neuroscience*, *49* (12), 1623–1631. doi:10.1111/ejn.14349
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97* (8), 4398–4403. doi:10.1073/pnas.070039597
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S. J. & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: A structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, *13* (2), 250–259. doi:10.1002/hipo.10087
- Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Ferrari, C. & Cotelli, M. (2013). Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*. doi:10.3389/fnagi.2013.00049
- Marcus, C., Mena, E. & Subramaniam, R. M. (2014). Brain PET in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Clinical nuclear medicine*, *39* (10), e413–e426. doi:10.1097/RLU.0000000000000547
- Martin, A. & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, *19* (1), 124–141. doi:10.1016/0093-934x(83)90059-7
- May, M. & Klatzky, R. L. (2000). Path integration while ignoring irrelevant movement. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and cognition*, *Vol. 26*, 169–186. doi:10.1037//0278-7393.26.1.169
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P.,

- Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7 (3), 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Fleisch, T. & Flöel, A. (2013). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily Reverses Age-Associated Cognitive Decline and Functional Brain Activity Changes. *Journal of Neuroscience*, 33 (30), 12470–12478. doi:10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C. & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11 (9), 1032–1040. doi:10.1016/j.jalz.2014.07.159
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M. M., Nachtigall, L., Ulm, L. & Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 253. doi:10.3389/fnagi.2014.00253
- Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L. & Kuhl, D. E. (1995). A Diagnostic Approach in Alzheimer's Disease Using Three-Dimensional Stereotactic Surface Projections of Fluorine-18-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 36 (7), 1238–1248.
- Monacelli, A. M., Cushman, L. A., Kavcic, V. & Duffy, C. J. (2003). Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. *Neurology*, 61 (11), 1491–1497. doi:10.1212/WNL.61.11.1491
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R. & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49 (12), 1253–1258. doi:10.1001/archneur.1992.00530360051017
- Moreira, P. I. (2013). High-sugar diets, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16 (4), 440–445. doi:10.1097/MCO.0b013e328361c7d1
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11 (1), 47–60. doi:10.1016/0165-0270(84)90007-4
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12 (2), 239–260. doi:10.1016/0023-9690(81)90020-5
- Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G. & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annual Review of Psychology*, 67, 105–134. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143733

- Moser, E. I., Kropff, E. & Moser, M.-B. (2008). Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annual Review of Neuroscience*, 31 (1), 69–89. doi:10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723
- Nadel, L. & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7 (2), 217–227.
- Nebes, R. D. & Brady, C. B. (1989). Focused and divided attention in Alzheimer's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 25 (2), 305–315. doi:10.1016/S0010-9452(89)80045-0
- Nichols, E., Szoek, C. E. I., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alahdab, F., Asgedom, S. W., Awasthi, A., Barker-Collo, S. L., Baune, B. T., Béjot, Y., Belachew, A. B., Bennett, D. A., Biadgo, B., Bijani, A., Sayeed, M. S. B., Brayne, C., Carpenter, D. O., Carvalho, F., Catalá-López, F., Cerin, E., Choi, J.-Y. J., Dang, A. K., Degefa, M. G., Djalalinia, S., Dubey, M., Duken, E. E., Edvardsson, D., Endres, M., Eskandarieh, S., Faro, A., Farzadfar, F., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, E., Filip, I., Fischer, F., Gebre, A. K., Geremew, D., Ghasemi-Kasman, M., Gnedovskaya, E. V., Gupta, R., Hachinski, V., Hagos, T. B., Hamidi, S., Hankey, G. J., Haro, J. M., Hay, S. I., Irvani, S. S. N., Jha, R. P., Jonas, J. B., Kalani, R., Karch, A., Kasaeian, A., Khader, Y. S., Khalil, I. A., Khan, E. A., Khanna, T., Khoja, T. A. M., Khubchandani, J., Kisa, A., Kissimova-Skarbek, K., Kivimäki, M., Koyanagi, A., Krohn, K. J., Logroscino, G., Lorkowski, S., Majdan, M., Malekzadeh, R., März, W., Massano, J., Mengistu, G., Meretoja, A., Mohammadi, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Mokdad, A. H., Mondello, S., Moradi, G., Nagel, G., Naghavi, M., Naik, G., Nguyen, L. H., Nguyen, T. H., Nirayo, Y. L., Nixon, M. R., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F. A., Olagunju, A. T., Owolabi, M. O., Panda-Jonas, S., Passos, V. M. de A., Pereira, D. M., Pinilla-Monsalve, G. D., Piradov, M. A., Pond, C. D., Poustchi, H., Qorbani, M., Radfar, A., Reiner, R. C., Robinson, S. R., Roshandel, G., Rostami, A., Russ, T. C., Sachdev, P. S., Safari, H., Safiri, S., Sahathevan, R., Salimi, Y., Satpathy, M., Sawhney, M., Saylan, M., Sepanlou, S. G., Shafieesabet, A., Shaikh, M. A., Sahraian, M. A., Shigematsu, M., Shiri, R., Shiue, I., Silva, J. P., Smith, M., Sobhani, S., Stein, D. J., Tabarés-Seisdedos, R., Tovani-Palone, M. R., Tran, B. X., Tran, T. T., Tsegay, A. T., Ullah, I., Venketasubramanian, N., Vlassov, V., Wang, Y.-P., Weiss, J., Westerman, R., Wijeratne, T., Wyper, G. M. A., Yano, Y., Yimer, E. M., Yonemoto, N., Yousefifard, M., Zaidi, Z., Zare, Z., Vos, T., Feigin, V. L. & Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18 (1), 88–106. doi:10.1016/S1474-4422(18)30403-4

- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1 (3), 206–223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29 (6), 463–492. doi:10.3233/RNN-2011-0618
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W. & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15 (4), 619–626. doi:10.1162/089892903321662994
- Nitz, D. A. (2006). Tracking Route Progression in the Posterior Parietal Cortex. *Neuron*, 49 (5), 747–756. doi:10.1016/j.neuron.2006.01.037
- Oberman, L. & Pascual-Leone, A. (2013). Changes in plasticity across the lifespan: cause of disease and target for intervention. *Progress in Brain Research*, 207, 91–120. doi:10.1016/B978-0-444-63327-9.00016-3
- O'Keefe, J. & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34 (1), 171–175. doi:10.1016/0006-8993(71)90358-1
- Palop, J. J., Chin, J. & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, 443 (7113), 768–773. doi:10.1038/nature05289
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Haxby, J. V. & Grady, C. L. (1992). Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain: A Journal of Neurology*, 115 (Pt 3), 711–733.
- Pengas, G., Williams, G. B., Acosta-Cabronero, J., Ash, T. W. J., Hong, Y. T., Izquierdo-Garcia, D., Fryer, T. D., Hodges, J. R. & Nestor, P. J. (2012). The relationship of topographical memory performance to regional neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4. doi:10.3389/fnagi.2012.00017
- Peter, J., Sandkamp, R., Minkova, L., Schumacher, L. V., Kaller, C. P., Abdulkadir, A. & Klöppel, S. (2018). Real-world navigation in amnesic mild cognitive impairment: The relation to visuospatial memory and volume of hippocampal subregions. *Neuropsychologia*, 109, 86–94. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.12.014
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256 (3), 183–194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*, 22 (2 Dementia), 404–418. doi:10.1212/CON.0000000000000313
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56 (3), 303–308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
- Prehn, K. & Flöel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. doi:10.3389/fncel.2015.00355
- Propper, R. E., Christman, S. D. & Phaneuf, K. A. (2005). A mixed-handed advantage in episodic memory: A possible role of interhemispheric interaction. *Memory & Cognition*, 33 (4), 751–757. doi:10.3758/BF03195341
- Prvulovic, D. & Hampel, H. (2011). Amyloid β (A β) and phospho-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49 (3), 367–374. doi:10.1515/CCLM.2011.087
- Quentin, W., Riedel-Heller, S. G., Luppá, M., Rudolph, A. & König, H.-H. (2010). Cost-of-illness studies of dementia: a systematic review focusing on stage dependency of costs. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121 (4), 243–259. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01461.x
- Rees, T., Hammond, P. I., Soreq, H., Younkin, S. & Brimijoin, S. (2003). Acetylcholinesterase promotes beta-amyloid plaques in cerebral cortex. *Neurobiology of Aging*, 24 (6), 777–787.
- Reitan, R. (1979). *Trail making test (TMT)*. Göttingen, Germany: Hogrefe.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28 (215–285).
- Robinson, M., Lee, B. Y. & Hane, F. T. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57 (2), 317–330. doi:10.3233/JAD-161149
- Rohan, J. G., Miklasevich, M. K., McInturf, S. M., Bechmann, N. A., Moore, R. J., Hatcher-Solis, C. & Jankord, R. (2020). Polarity and subfield specific effects of transcranial direct current stimulation on hippocampal plasticity. *Neurobiology of Learning and Memory*, 167, 107126. doi:10.1016/j.nlm.2019.107126
- Rosenbaum, R. S., Priselac, S., Köhler, S., Black, S. E., Gao, F., Nadel, L. & Moscovitch, M. (2000). Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Nature neuroscience*, 3 (10), 1044–1048. doi:10.1038/79867

- Rusconi, M. L., Suardi, A., Zanetti, M. & Rozzini, L. (2015). Spatial navigation in elderly healthy subjects, amnesic and non amnesic MCI patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 359 (1–2), 430–437. doi:10.1016/j.jns.2015.10.010
- Sandrini, M., Brambilla, M., Manenti, R., Rosini, S., Cohen, L. G. & Cotelli, M. (2014). Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnagi.2014.00289
- Save, E., Paz-Villagran, V., Alexinsky, T. & Poucet, B. (2005). Functional interaction between the associative parietal cortex and hippocampal place cell firing in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 21 (2), 522–530. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.03882.x
- Save, E. & Poucet, B. (2009). Role of the parietal cortex in long-term representation of spatial information in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91 (2), 172–178. doi:10.1016/j.nlm.2008.08.005
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C. & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55 (10), 967–972.
- Schöberl, F., Pradhan, C., Irving, S., Buerger, K., Xiong, G., Kugler, G., Kohlbecher, S., Engmann, J., Werner, P., Brendel, M., Schneider, E., Perneczky, R., Jahn, K., la Fougère, C., Bartenstein, P., Brandt, T., Dieterich, M. & Zwergal, A. (2020). Real-space navigation testing differentiates between amyloid-positive and -negative aMCI. *Neurology*, 94 (8), e861–e873. doi:10.1212/WNL.00000000000008758
- Schoenfeld, R., Foreman, N. & Lепlow, B. (2014). Ageing and spatial reversal learning in humans: Findings from a virtual water maze. *Behavioural Brain Research*, 270, 47–55. doi:10.1016/j.bbr.2014.04.036
- Schoenfeld, R., Moenich, N., Mueller, F.-J., Lehmann, W. & Lепlow, B. (2010). Search strategies in a human water maze analogue analyzed with automatic classification methods. *Behavioural Brain Research*, 208 (1), 169–177. doi:10.1016/j.bbr.2009.11.022
- Schoenfeld, R., Schiffelholz, T., Beyer, C., Lепlow, B. & Foreman, N. (2017). Variants of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 139, 117–127. doi:10.1016/j.nlm.2016.12.022
- Serino, S., Cipresso, P., Morganti, F. & Riva, G. (2014). The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer’s disease: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 16, 32–44. doi:10.1016/j.arr.2014.04.004

- Serino, S., Morganti, F., Di Stefano, F. & Riva, G. (2015). Detecting early egocentric and allocentric impairments deficits in Alzheimer's disease: an experimental study with virtual reality. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnagi.2015.00088
- Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L. A., Nilsson, L., Persson, G., Odén, A. & Svanborg, A. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet (London, England)*, 347 (9009), 1141–1145.
- Spiers, H. J. (2001). Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain*, 124 (12), 2476–2489. doi:10.1093/brain/124.12.2476
- Taube, J. S. (2007). The Head Direction Signal: Origins and Sensory-Motor Integration. *Annual Review of Neuroscience*, 30 (1), 181–207. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112854
- Timmers, M., Tesseur, I., Bogert, J., Zetterberg, H., Blennow, K., Börjesson-Hanson, A., Baquero, M., Boada, M., Randolph, C., Tritsmans, L., Van Nueten, L., Engelborghs, S. & Streffer, J. R. (2019). Relevance of the interplay between amyloid and tau for cognitive impairment in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 79, 131–141. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.016
- Tsolaki, A., Kazis, D., Kompatsiaris, I., Kosmidou, V. & Tsolaki, M. (2014). Electroencephalogram and Alzheimer's Disease: Clinical and Research Approaches. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014. doi:10.1155/2014/349249
- Vergheze, J., Lipton, R. & Ayers, E. (2017). Spatial navigation and risk of cognitive impairment: A prospective cohort study. *Alzheimer's & Dementia*, 13 (9), 985–992. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.023
- Wang, Y. & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17 (1), 5–21. doi:10.1038/nrn.2015.1
- Warren, K. N., Hermiller, M. S., Nilakantan, A. S. & Voss, J. L. (2019). Stimulating the hippocampal posterior-medial network enhances task-dependent connectivity and memory. (M. Barense & L.L. Colgin, Hrsg.) *eLife*, 8, e49458. doi:10.7554/eLife.49458
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III: Administration and scoring manual: Wechsler adult intelligence scale--third edition* (3rd edition.). Psychological Corporation.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H. & Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2 (4). doi:10.1101/cshperspect.a006171
- Whitlock, J. R., Sutherland, R. J., Witter, M. P., Moser, M.-B. & Moser, E. I. (2008). Navigating from hippocampus to parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105 (39), 14755–14762. doi:10.1073/pnas.0804216105

- Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B. & Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annual Review of Neuroscience*, 20, 25–42. doi:10.1146/annurev.neuro.20.1.25
- Wolbers, T. (2005). Dissociable Retrosplenial and Hippocampal Contributions to Successful Formation of Survey Representations. *Journal of Neuroscience*, 25 (13), 3333–3340. doi:10.1523/JNEUROSCI.4705-04.2005
- Wolbers, T. & Hegarty, M. (2010). What determines our navigational abilities? *Trends in Cognitive Sciences*, 14 (3), 138–146. doi:10.1016/j.tics.2010.01.001
- Wolbers, T., Weiller, C. & Büchel, C. (2004). Neural foundations of emerging route knowledge in complex spatial environments. *Cognitive Brain Research*, 21 (3), 401–411. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.06.013
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (2013). *JAMA*, 310 (20), 2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Yilmaz, R., Granert, O., Schäffer, E., Jensen-Kondering, U., Schulze, S., Bartsch, T. & Berg, D. (2020). Transcranial Sonography Findings in Alzheimer's Disease: A New Imaging Biomarker. *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. doi:10.1055/a-1146-3036

Anhang

Tabelle 8: Verbesserung zwischen dem ersten und besten Block der Lernphase des VWM

| | gesunde Probanden | | | Patienten | | |
|----------------|-------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------|
| | erster Block | bester Block | Differenz | erster Block | bester Block | Differenz |
| TDCS | | | | | | |
| Latenz [s] | 37.04 ± 2.44 | 18.65 ± 1.09 | 18.39 | 49.86 ± 3.81 | 39.68 ± 3.75 | 10.18 |
| Pfadlänge [px] | 31.49 ± 2.36 | 15.85 ± 1.10 | 15.64 | 40.00 ± 3.29 | 26.61 ± 2.21 | 13.39 |
| Placebo | | | | | | |
| Latenz [s] | 35.63 ± 2.17 | 21.04 ± 1.39 | 14.59 | 48.73 ± 3.23 | 33.86 ± 3.45 | 14.87 |
| Pfadlänge [px] | 29.67 ± 1.98 | 16.88 ± 1.19 | 12.79 | 39.57 ± 2.73 | 25.71 ± 2.59 | 13.86 |

Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes

s = Sekunden

px= Pixel im VWM

Tabelle 9: Korrelationen der Volumetrie mit der Lern- und Abrufbedingung des VWM

| | | Lernzuwachs Placebo | | Lernzuwachs TDCS | | Placebo | TDCS |
|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|---------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| | | Late nz | Pfadlän ge | Late nz | Pfadlän ge | relative VWD | relative VWD |
| | | korrigiertes HC Gesamtvolumen | ρ p-Wert | -0.25 0.34 | -0.25 0.34 | 0.14 0.60 | 0.15 0.56 |
| korrigiertes TH Gesamtvolumen | ρ p-Wert | -0.09 0.75 | -0.22 0.40 | -0.28 0.28 | -0.33 0.20 | 0.27 0.30 | 0.38 0.14 |

Korrelationskoeffizient

Spearman Rho

Tabelle 10: Korrelationen der Liquorbiomarker mit der Lern- und Abrufleistung des VWM

| | | Lernzuwachs Placebo | | Lernzuwachs TDCS | | Placebo | TDCS |
|----------------|--------|------------------------|-----------|---------------------|-----------|-----------------|-----------------|
| | | Latenz | Pfadlänge | Latenz | Pfadlänge | relative VWD | relative VWD |
| β-Amyloid 1-42 | ρ | -0.17 | -0.48 | 0.44 | 0.29 | 0.24 | 0.32 |
| | p-Wert | 0.54 | 0.074 | 0.10 | 0.29 | 0.39 | 0.25 |
| Tau | ρ | -0.28 | -0.02 | 0.04 | -0.02 | -0.33 | -0.34 |
| | p-Wert | 0.32 | 0.94 | 0.88 | 0.94 | 0.24 | 0.21 |
| Ptau | ρ | -0.03 | 0.13 | 0.05 | -0.01 | 0.20 | 0.05 |
| | p-Wert | 0.91 | 0.64 | 0.85 | 0.98 | 0.47 | 0.85 |

Korrelationskoeffizient
Spearman Rho

Danksagung

Das Thema der Neuroplastizität in dieser Arbeit hat mich von Beginn an fasziniert, ist sie doch eine beeindruckende Fähigkeit unseres Gehirns, die es ermöglicht, zu lernen und uns weiterzuentwickeln. Diese Fähigkeit positiv durch ein nicht-invasives Verfahren wie die TDCS beeinflussen zu können und dadurch neue Erkenntnisse bei dem bisher unheilbaren M. Alzheimer zu gewinnen, hat mich fasziniert und angetrieben. Ein großer Dank gilt den Patienten und motivierten älteren Probanden, die an dieser Studie teilnahmen.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Doktorvater Prof. Dr. Thorsten Bartsch, der mir nicht nur diese einzigartige Studie anvertraute, sondern mich zu jeder Zeit mit konstruktiven Gesprächen und Ratschlägen unterstützte, sei es in der Erarbeitung des Versuchsaufbaus, der Rekrutierung von Patienten oder dem Verfassen der Dissertation. Ich habe mich stets respektiert und wertgeschätzt gefühlt, was eine große Motivation schürte und Freude an der wissenschaftlichen Tätigkeit vermittelte, die ich mir erhalten möchte.

Ich möchte mich auch bei Dr. Vera Moliadze bedanken, die insbesondere in der Planungsphase sowie bei der Erstellung der Versuchsprotokolle mit ihrer Expertise in Bezug auf die transkranielle Gleichstromstimulation immer außerordentlich hilfsbereit war und mich tatkräftig unterstützte.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Daniela Berg, die mir die Durchführung dieser Studie ermöglichte und darüber hinaus meine klinische Ausbildung unterstützte. So war es mir möglich, mich in der ersten Zeit meiner Anstellung intensiv meiner Dissertation widmen zu können und gleichzeitig klinisch und auch persönlich wertvolle Erfahrungen im Rahmen der Gedächtnisambulanz zu erlangen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen des „Think Tanks“, die mich so natürlich in ihr Team aufnahmen und somit eine Arbeitsatmosphäre zum Wohlfühlen schufen, in der konzentrierte Arbeit, Erfahrungsaustausch, aber auch ein kurzer netter Plausch Platz fanden.

Meiner Familie möchte ich vor allem für die bedingungslose Unterstützung danken, nicht nur bei der Doktorarbeit, sondern bei jeglicher Verwirklichung meiner Vorstellungen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Liebe Lennart bedanken. Er hat nicht nur die zeitlichen Einbußen während der Doktorarbeit akzeptiert, sondern auch das Auf und Ab meiner Gefühlswelt im Zuge der Auswertung und Verschriftlichung der Arbeit miterlebt und mitgeföhlt. Dabei war er stets eine Stütze und hat gerade in der Schlussphase durch so manchen Motivationsstoß maßgeblich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit fertigstellen konnte.

Publikationen

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Publikationen hervorgegangen:

1. Schulze, S., Schoenfeld, R., Moliadze, V., Siniatchkin, M., Bartsch, T. *Effects of transcranial direct current stimulation on spatial cognition in healthy elderly: a randomized sham-controlled study*. Poster P 472, Abstractbook Seite 358. 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Stuttgart, 25.-28.09.2019
2. Yilmaz, R., Granert, O., Schäffer, E., Jensen-Kondering, U., Schulze, S., Bartsch, T. & Berg, D. (2020). Transcranial Sonography Findings in Alzheimer's Disease: A New Imaging Biomarker. *Ultraschall in Der Medizin* (Stuttgart, Germany: 1980). doi:10.1055/a-1146-3036