

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

DISSERTATION

Kognitives Training und nicht-invasive Hirnstimulation – Effekte einer
kombinierten, mehrtägigen Intervention auf die räumlich-visuelle
Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Erwachsenen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alida J. Günsberg

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Külzow N, Cavalcanti de Sousa AV, Cesarz M, Hanke JM, Günsberg A, Harder S, Koblitz S, Grittner U & Flöel A. No Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Multiple Sessions of Object-Location-Memory Training in Healthy Older Adults. *Front Neurosci.* 2018;11:746.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	7
KURZFASSUNG	9
ABSTRACT	11
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	12
1.1 DEMOGRAPHISCHE ENTWICKLUNG	12
1.2 GEDÄCHTNIS UND GEDÄCHTNISVERÄNDERUNGEN IM ALTER	13
1.2.1 <i>Gedächtnissysteme und -prozesse</i>	13
1.2.2 <i>Das Objekt-Lokalisierungs-Gedächtnis (OLM)</i>	15
1.2.3 <i>Nicht-pathologische Gedächtnisveränderungen im Alter</i>	16
1.2.4 <i>Pathologische Gedächtnisveränderungen bei MCI</i>	17
1.3 STRATEGIEN ZUM ERHALT DER GEDÄCHTNISLEISTUNG IM ALTER	18
1.3.1 <i>Kognitives Gedächtnistraining (CT)</i>	18
1.3.2 <i>Nicht-invasive Hirnstimulation: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)</i>	20
1.3.3 <i>Kombination von kognitivem Training und tDCS</i>	24
1.4 ZUSAMMENFASSUNG, FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	31
2 METHODEN	34
2.1 ÜBERBLICK	34
2.2 STUDIENABLAUF	35
2.2.1 <i>Rekrutierung und Ein- und Ausschlusskriterien</i>	35
2.2.2 <i>Beschreibung der Stichprobe</i>	36
2.2.3 <i>Studienablauf</i>	37
2.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN	41
2.3.1 <i>Lernparadigma LOCATO</i>	41
2.3.2 <i>Anodale transkranielle Gleichstromstimulation (atDCS)</i>	44
2.4 UNTERSUCHUNGSDESIGN UND VARIABLEN	46
2.4.1 <i>Versuchsplan und zentrale abhängige Variablen</i>	46
2.5 STATISTISCHE ANALYSE	48
2.5.1 <i>Berechnung der abhängigen Variablen</i>	48
2.5.2 <i>Datenaggregation und statistische Analyseverfahren zur Prüfung der Hypothesen</i>	49
2.5.3 <i>Voraussetzungen der Signifikanztests</i>	51
3 ERGEBNISSE	53
3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK ZUR STICHPROBENBESCHREIBUNG	53
3.1.1 <i>Beschreibung der Gesamtstichprobe</i>	53
3.1.2 <i>Beschreibung & Analyse der Teilstichproben der beiden Interventionsreihenfolgen</i>	55
3.2 ANALYSE DER UNMITTELBAREN ABRUFLEISTUNG (3AFC) – HYPOTHESE 1	60
3.2.1 <i>Prüfung der Voraussetzung</i>	60
3.2.2 <i>Varianzanalyse</i>	61
3.2.3 <i>Kovarianzanalyse</i>	63
3.3 ANALYSE DER OFFLINE ABRUFLEISTUNG – HYPOTHESE 2	66
3.3.1 <i>Prüfung der Voraussetzungen</i>	66

3.3.2	<i>Varianzanalyse</i>	67
3.3.3	<i>Kovarianzanalyse</i>	69
3.4	ANALYSE DER <i>VERZÖGERTEN</i> ABRUFLEISTUNG – HYPOTHESE 3	71
3.4.1	<i>Prüfung der Voraussetzungen</i>	71
3.4.2	<i>Varianzanalyse</i>	72
3.4.3	<i>Kovarianzanalyse</i>	74
4	DISKUSSION	76
4.1	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	76
4.2	LIMITATIONEN	87
4.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	90
	LITERATURVERZEICHNIS	92
	ANHANG	I
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	III
	ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	IV
	LEBENS LAUF	V
	PUBLIKATIONS LISTE	VI
	DANKSAGUNG	VII

Abkürzungsverzeichnis

3AFC	<i>3 alternative forced choice</i> / 3-Alternativen Antwortformat
AD	Alzheimer-Demenz
aMCI	<i>amnesic</i> MCI (vgl. MCI)
atDCS	<i>anodal transcranial Direct Current Stimulation</i> / anodale transkranielle Gleichstromstimulation
BDI	Beck Depressions Inventar
BSKE	Befindlichkeitsfragebogen
bzw.	beziehungsweise
CT	hier: <i>Cognitive Training</i> / Kognitives (Gedächtnis-)Training
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
EMG	Elektromyografie
et al.	<i>et alii, et aliae, et alia</i> / und andere
etc.	<i>et cetera</i> / usw.
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (Neurotransmitter)
IR	<i>Item recognition</i> / einfacher Wiedererkennenstest
LOCATO	computerbasiertes, räumlich-visuelles Gedächtnistraining
LTD	<i>Long term depression</i> / Langzeitdepression
LTP	<i>Long term potentiation</i> / Langzeitpotenzierung
mA	Milliampère
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> / Leichte kognitive Einschränkung
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
min	Minuten
MMST	Mini-Mental-State-Test (auch MMSE)
motor.	motorisch

Abkürzungsverzeichnis

(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MWT	Mehrfach-Wortschatz-Test
NIHS	Nicht-invasive Hirnstimulation
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat (Neurotransmitter)
OLM	<i>Object-Location-Memory</i> / Objekt-Lokalisierungs-Gedächtnis
(dl)PFK	(dorso-lateraler) Präfrontalkortex
PRk	Prozentzahl korrekter Antworten (ratekorrigiert)
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	Standardabweichung
sek	Sekunden
sham	Scheinstimulation (30 sek., 1mA)
stim	Stimulationsbedingung (20 min., 1 mA)
tACS	<i>transcranial Alternating Current Stimulation</i> / transkraniale Wechselstromstimulation
tDCS	transkraniale Gleichstromstimulation (vgl. atDCS)
tES	transkraniale Elektrostimulation
(r)TMS	(repetitive) Transkraniale Magnetstimulation
tRNS	<i>transcranial Random Noise Stimulation</i> / transkraniale Rauschstromstimulation
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WM	<i>working memory</i> / Arbeitsgedächtnis
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gedächtnissysteme (aus: Bartsch (15). Störungen der Gedächtnisfunktion)	14
Abbildung 2: Formen der tES. Aus: Santarnecki et al. (53)	21
Abbildung 3: Ablaufschema des Probandeneinschlusses	37
Abbildung 4: Ablaufschema der Studientermine (Studienteil 1 und 2).....	38
Abbildung 5: LOCATO Lernparadigma mit 45 items (aus: Külzow et al. (80))	42
Abbildung 6: Abrufformat (aus: Külzow et al. (1)).....	43
Abbildung 7: Beispielabbildungen der Lernaufgaben von Locato 30 und Locato 15.....	44
Abbildung 8: Elektrodenposition und Versuchsanordnung. a) Elektrodenplatzierung (aus: Külzow et al. (1)). b) Elektrodenposition T6 nach dem 10/20 System (modifiziert nach Rojas et al. (116)). c) Versuchsanordnung (Foto der AG Prof. Flöel, NRCC Charité Berlin; die Einwilligung zur Verwendung liegt vor).....	46
Abbildung 9: Ablaufschema für das LOCATO30 Training und die Follow-up Termine post1 und post2	47
Abbildung 10: Vergleich der unmittelbaren Abruffleistungen an den drei Lerntagen (schwarze Raute: atDCS, weißer Kreis: sham).....	63
Abbildung 11: Vergessen über Nacht (schwarze Raute: atDCS, weißer Kreis: sham). Angegeben sind die Differenzwerte in Prozent korrekt. *Unterschied nach Nacht 1: geringer Vorteil von atDCS gegenüber sham erkennbar.	69
Abbildung 12: Lernleistung an Tag 3 (Lernblock5) und Abruffleistung an post2.	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht - Studienergebnisse zum kombinierten Einsatz von CT und tDCS *.....	27
Tabelle 2: Übersicht: Reihenfolge der Versuchsbedingungen.....	47
Tabelle 3: Deskriptive Statistik Gesamtstichprobe (N=32)	54
Tabelle 4: Häufigkeiten Geschlecht und Bildungsabschluss	54
Tabelle 5: Häufigkeiten der Locato Testversionen A und B	55
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der beiden Reihenfolgen (N=16 pro Reihenfolge).....	56
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung Geschlecht und Bildungsabschluss in den Reihenfolge-Gruppen.....	57
Tabelle 8: Test auf Normalverteilung zur Beschreibung der Teilstichproben	58
Tabelle 9: T-Test bei unabhängigen Stichproben zur Beschreibung der Teilstichproben (N= 16 pro Reihenfolge).....	59
Tabelle 10: Kreuztabelle Variable „höchster Bildungsabschluss“.....	59
Tabelle 11: Chi-Quadrat Test auf signifikante Unterschiede in der Variable „Bildungsabschluss“.....	60
Tabelle 12: Test auf Normalverteilung der abhängigen Variablen- Hypothese 1.....	60
Tabelle 13: Test auf Sphärizität.....	61
Tabelle 14: Deskriptive Statistik zu Hypothese 1 (N= 31)	61
Tabelle 15: post-hoc T-Test für abhängige Stichproben zu Hypothese 1.....	62
Tabelle 16: Ergebnisse der Varianzanalyse zu Hypothese 1 (N=31)	62
Tabelle 17: Test auf Sphärizität. Kovarianzanalysen zu Hypothese 1.....	64
Tabelle 18: Kovarianzanalysen - Prüfung auf Interaktionseffekte zu Hypothese 1	65
Tabelle 19: Test auf Normalverteilung der abhängigen Variablen zu Hypothese 2	66
Tabelle 20: Test auf Sphärizität zu Hypothese 2.....	67
Tabelle 21: Deskriptive Statistik zu Hypothese 2 (N=32)	67
Tabelle 22: Ergebnisse der Varianzanalyse zu Hypothese 2 (N=32)	67
Tabelle 23: post-hoc T-Test für abhängige Stichproben zur Hypothese 2	68
Tabelle 24: Test auf Sphärizität. Kovarianzanalysen zu Hypothese 2.....	69
Tabelle 25: Kovarianzanalysen zu Hypothese 2.....	70
Tabelle 26: Test auf Normalverteilung der abhängigen Variablen zu Hypothese 3	71
Tabelle 27: Test auf Sphärizität zu Hypothese 3.....	71
Tabelle 28: Deskriptive Statistik zu Hypothese 3 (N=30)	72
Tabelle 29: Ergebnisse der Varianzanalyse zu Hypothese 3 (N=30)	72

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 30: post-hoc T-Test für abhängige Stichproben zu Hypothese 3.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 31: Test auf Sphärizität Kovarianzanalysen Hypothese 3</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 32: Kovarianzanalysen zu Hypothese 3.....</i>	<i>75</i>

Kurzfassung

Einleitung: Das Objekt-Lokalisierungs-Gedächtnis (*Object-Location-Memory*, OLM) unterliegt altersabhängigen Veränderungen. Defizite treten nicht nur bei pathologischen Formen des Alterns auf, sondern auch im Verlauf des nicht-pathologischen Alterns. Aktuelle Forschungsansätze zielen auf Prävention und Erhalt kognitiver Fähigkeiten im Alter ab. Kognitives Training (engl.: *Cognitive Training*, CT) und nicht-invasive Hirnstimulation erwiesen sich in Untersuchungen als vielversprechende supportive Therapie-Ansätze und mögliche synergistische Effekte beider Methoden werden erforscht. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals den Einfluss von mehrtägigem CT und simultaner anodaler transkranieller Gleichstromstimulation (engl.: *anodal transcranial Direct Current Stimulation*, atDCS) auf die Gedächtnisleistung des OLM bei gesunden älteren Erwachsenen.

Methodik: In dieser Teilnehmer-verblindeten, sham-kontrollierten Studie im cross-over Design wurden 32 gesunde ältere Probanden pseudo-randomisiert (nach Alter und Geschlecht balanciert) zwei Versuchsbedingungen zugewiesen. Die Probanden erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen ein computerbasiertes OLM-Training. Die Stimulation mittels atDCS erfolgte zeitgleich für 20 Minuten (Stimulationsbedingung, atDCS), bzw. 30 Sekunden (Scheinstimulation, sham) mit 1 Milliampère über dem rechten temporo-parietalen Kortex. Die Lernaufgabe bestand darin, auf einem fiktiven Stadtplan die korrekten Paare von Objekten (Gebäuden) und Lokalisierungen (Positionen) zu erlernen. Vor und nach jedem Trainingstag (T1-3), einen Tag später (post1) und einen Monat später (post2), wurde die Gedächtnisleistung erhoben. Die Leistung im Gedächtnisabruf wurde berechnet über die Prozentzahl der korrekten Antworten. Die Analyse erfolgte mittels Varianzanalysen für wiederholte Messungen sowie Kovarianzanalysen zur explorativen Untersuchung von individuellen Einflussfaktoren. Es wurden online, offline und verzögert auftretende Effekte untersucht.

Ergebnisse: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die kombinierte Anwendung von CT und atDCS bei gesunden älteren Erwachsenen nicht zur Verbesserung der unmittelbaren (online) oder verzögerten OLM-Leistung gegenüber der sham-Bedingung führt. Der Prozentsatz korrekt erinnerter Stimuli war in beiden Bedingungen vergleichbar. Einzig der offline Abruf nach der ersten Nacht des Trainings zeigte eine geringfügige Leistungsverbesserung in der atDCS-Bedingung. Dies deutet auf mögliche positive Effekte von atDCS auf frühe Konsolidierungsphasen hin. Diese Tendenz blieb im Verlauf der folgenden Nächte und Gedächtnisabrufe jedoch nicht bestehen.

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnte die Annahme, dass die kombinierte Anwendung von atDCS und CT einen synergistischen Effekt erzielt, für gesunde ältere Probanden nicht bestätigt werden. Die Kombination von CT und atDCS erzielte keine signifikante Verbesserung der unmittelbaren oder verzögerten OLM-Leistung, verglichen mit Training allein. Es ergaben sich Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt von atDCS auf frühe Konsolidierungsprozesse über Nacht nach dem ersten Trainingstag.

Methodische Besonderheiten des Studiendesigns, sowie intra-individuelle Variabilität und inter-individuelle Faktoren könnten jedoch die Zusammenhänge beeinflusst haben und sollten in künftigen Untersuchungen berücksichtigt werden (vgl. [\(1\)](#)).

Abstract

Introduction: Deficits in Object-Location-Memory (OLM) are known to occur not only in pathological forms of aging but also over the course of non-pathological aging. Current research approaches, aimed at preserving cognitive abilities and preventing pathological cognitive decline, are focusing on the combination of cognitive training programs (CT) and non-invasive brain stimulation. This study is the first to examine the effects of a multi-day cognitive training and simultaneous anodal transcranial Direct Current Stimulation (atDCS) on OLM abilities in healthy elderly subjects.

Methods: In a subject-blinded, sham-controlled cross-over design, 32 healthy elderly adults underwent a computerized OLM-training on three consecutive days. Pseudo-randomized (matched according to age and gender), the subjects were assigned to one of two conditions, receiving either active atDCS (stimulation 20 minutes, 1 mA) or sham (stimulation 30 seconds, 1mA) over the right temporo-parietal cortex during each training. The OLM training involved a 2-dimensional street map, on which object pictures (buildings) were displayed in varying locations. Subjects were asked to memorize the correct object-position pairs and performance was tested on each training day (T1-3), as well as after one day (post1) and after 1 month (post2). Memory performance was measured as percentage of correct responses and analyzed by 2x2-ANOVAs for repeated-measures and ANCOVAs, controlling for individual covariates. Analyses of online, offline and delayed effects were performed.

Findings: Our results indicate that the combined application of atDCS and CT does not lead to improved OLM-performance in healthy elderly adults compared to the sham condition. The percentage of correctly recalled stimuli did not differ between test conditions. Only the offline recall after the first night of training showed small gains in performance for active stimulation over sham, indicating beneficial effects of atDCS on early stages of consolidation. However, this tendency was not observed for any of the following recalls.

Conclusion: The results of the present study do not support the hypothesis that the combined application of atDCS and CT leads to synergistic effects on immediate or delayed OLM performance in healthy elderly adults compared to sham condition. Subtle beneficial effects were observed for early stages of consolidation during the first night after training. Methodological specifics of the experimental approach, intra-individual variability and inter-individual factors, however, might have skewed the results and should be taken into account in future studies (see [\(1\)](#)).

1 Einleitung und Fragestellung

Angesichts einer stetig steigenden Lebenserwartung und dem damit verbundenen demographischen Wandel in Europa und weltweit (2) ergeben sich tiefgreifende Konsequenzen für die Gesundheitssysteme (3).

Obgleich das Alter an sich nicht gleichbedeutend mit Krankheit ist, stehen kognitive Defizite mit den damit verbundenen physischen und psychischen Beeinträchtigungen und Behinderung in engem Zusammenhang mit dem Alter (4). Kognitiver Verfall und Demenz (v.a. die *Alzheimer-Demenz*, AD) werden heute als eines der bedeutsamsten Gesundheitsrisiken des hohen Erwachsenenalters betrachtet; als wichtigster Risikofaktor gilt dabei das Alter selbst (5). Da die AD bereits Jahre, wenn nicht sogar Jahrzehnte, vor der eigentlichen Diagnose beginnt, eine suffiziente Therapie zur Heilung dieser Erkrankung aber bisher nicht existiert (6), ist die Erforschung neuer Interventionsansätze zentrale Aufgabe aktueller medizinischer Forschung auf diesem Gebiet (7). Hierbei stehen Möglichkeiten der Sekundärintervention für ein Prodromalstadium der AD, dem Stadium der leichten kognitiven Einschränkung (engl.: *Mild cognitive Impairment*, MCI), im Vordergrund (8). Neben der Sekundärintervention, die zum Ziel hat, den bereits einsetzenden kognitiven Verfall zu verzögern und eine Krankheitsprogression zu bremsen, stehen Ansätze der Primärprävention im Sinne einer Förderung des *gesunden Alterns* heute zunehmend im Fokus (3, 9).

1.1 Demographische Entwicklung

In den vergangenen Jahren hat die demographische Entwicklung in den industrialisierten Ländern eine Veränderung erfahren. Durch sinkende Geburtenzahlen und das Altern der mittleren Jahrgänge („Baby boomer“) nimmt seit einigen Jahren das durchschnittliche Lebensalter in der Bevölkerung stetig zu und es kommt zu drastischen Veränderungen in der Altersstruktur der Bevölkerung. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wird im Jahr 2060 bereits jeder dritte Deutsche (33%) 65 Jahre und älter sein (10).

Bei steigender Lebenserwartung steigt zunehmend auch die Prävalenz altersbedingter neurodegenerativer Erkrankungen wie der AD. Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung sind stark altersabhängig. Demenzen vom AD-Typ haben derzeit eine Prävalenz von 30% in der Population der über 84 Jährigen (11). In Deutschland sind momentan schätzungsweise 1,2 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt, davon sind etwa 50-70% der AD zuzuordnen (12). Die Prognosen gehen mit weitreichender Pflegebedürftigkeit und reduzierter

Lebenserwartung einher. Die Kosten für die Behandlung solcher neurodegenerativer Erkrankungen und deren Folgen sind schon heutzutage ein bedeutender finanzieller Faktor im Gesundheitswesen (12).

Bisher existiert für keine der degenerativen Demenzerkrankungen eine kausale Therapie zur Heilung. Ebenso existiert bisher keine wirksame Therapie zur Reduktion des Progressionsrisikos vom MCI-Stadium zur AD (12). Daher gewinnen Strategien der Prävention bzw. zur Verzögerung der Krankheitsprogression an Bedeutung (13).

1.2 Gedächtnis und Gedächtnisveränderungen im Alter

1.2.1 Gedächtnissysteme und -prozesse

Das Gedächtnis kann, vereinfacht und zusammengefasst, als die Fähigkeit verstanden werden, neue Informationen der Umwelt und des Organismus aufzunehmen, sie zu speichern und für einen erneuten Abruf zu erhalten (14).

Der Begriff Gedächtnis impliziert ein einheitliches System, tatsächlich handelt es sich aber um ein Bündel verschiedenartiger Fähigkeiten. Es sind mehrere Einteilungen dieser Einzelleistungen möglich, z.B. nach dem zeitlichen Aspekt (Dauer, mit der Informationen im Speicher vorgehalten werden), dem inhaltlichen Aspekt (die Art der zu speichernden Information) oder dem Prozess (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf).

Als zeitliche Einteilung hat sich die Differenzierung in ein *Arbeitsgedächtnis*, zu dem auch das Kurzzeitgedächtnis gehört, und ein *Langzeitgedächtnis* etabliert. Die inhaltliche Einteilung unterscheidet deklarative (explizite) Informationen, mit den Unterrubriken *semantisch* (kontextfreies Faktenwissen) und *episodisch* (persönliche und zeitlich/räumlich kontextuell genau definierbare Erlebnisse), von nicht-deklarativen (impliziten) Informationen mit den Teilrubriken *prozedurales Wissen* (Fertigkeiten, Gewohnheiten) und *Priming*.

Das Langzeitgedächtnis mit seinem episodischen Gedächtnisanteil wird im Rahmen dieser Arbeit noch genauer betrachtet werden. Eine Übersicht über die Gedächtnissysteme nach zeitlicher und inhaltlicher Einteilung bietet die folgende Abbildung:

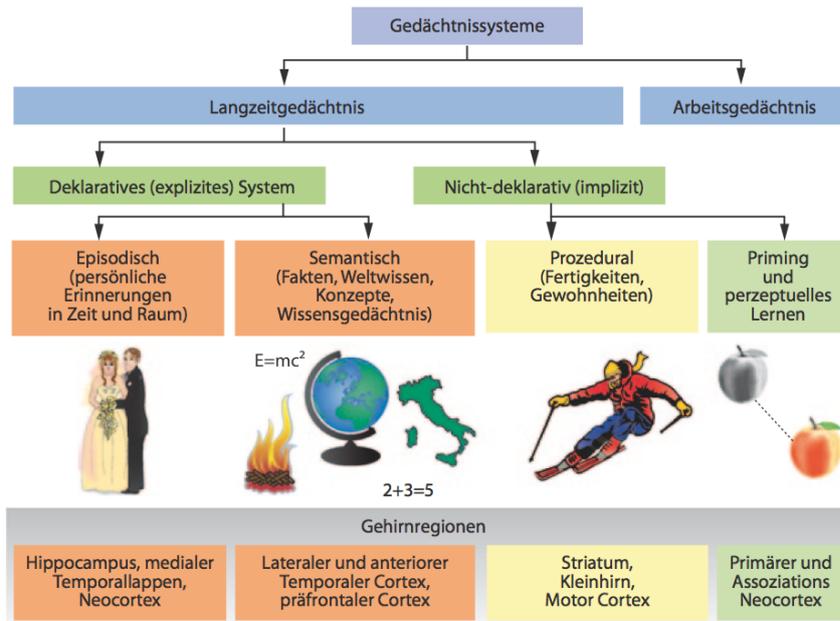


Abbildung 1: Gedächtnissysteme (aus: Bartsch (15). Störungen der Gedächtnisfunktion)

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit der Gedächtnisfunktionen besteht hinsichtlich der Gedächtnisprozesse:

Nach der *Enkodierung* (Fähigkeit, neue Informationen in Gedächtnisstrukturen aufzunehmen) und der Bewertung und Einordnung dieser neuen Informationen in die vorhandenen Gedächtnisinhalte ist die *Gedächtniskonsolidierung* ein weiterer wichtiger Prozess, der dafür sorgt, dass die neuen Informationen auch dauerhaft erhalten bleiben. *Konsolidierung* ist ein Prozess, der über die Zeit stattfindet und bei dem die fragilen Gedächtnisspuren in stabile Repräsentationen umgewandelt werden. Dieses Konzept geht schon auf die Konsolidierungstheorie nach Müller & Pilzecker (1900) zurück (16).

“Eine Gedächtnisspur besitzt nach der Enkodierung und Übertragung der Information in neokortikale Langzeitspeicherorte noch keine Stabilität. Vielmehr müssen weitere Konsolidierungsprozesse stattfinden, die kürzlich erworbene Information mit schon länger vorhandener abgleichen.” (17)

Die *Speicherung* von Informationen im Langzeitgedächtnis findet in neuronalen Netzwerken statt; für episodische und semantische Informationen befinden sich diese hauptsächlich in Regionen der Hirnrinde (den Assoziationskortex), aber auch tiefer liegende (subkortikale) Regionen sind an der Speicherung von episodischen Informationen beteiligt (17).

Der *Abruf* von Gedächtnisinformationen ist seinerseits vergesellschaftet mit Re-Enkodierungsprozessen, wobei es durch den Abruf selbst zur Re-Integration und Aktualisierung

der Gedächtnisinhalte kommt. Für den Abruf von Informationen aus dem episodischen Gedächtnis wird ein fronto-temporales Netzwerk angenommen, das Verbindung zu posterioren Regionen des Parietal- und Okzipitallappens besitzt (18).

1.2.2 Das Objekt-Lokalisierungs-Gedächtnis (OLM)

Das *episodische Gedächtnis* beinhaltet spezifische Kontextdetails und ist besonders störanfällig für altersbedingte Defizite (19, 20). Zu den Informationen des episodischen Gedächtnisses gehören einerseits *Objektinformationen* (spezifische Charakteristika eines Objekts/ einer Situation; Was?) und andererseits *Kontextinformationen* (die räumliche und zeitliche Reihenfolge beschreibend; Wo/Wann?). Kontextinformationen können beim Abruf von Objektinformationen helfen, indem das Wiederfinden der gespeicherten Information erleichtert wird (21). Hierfür ist es notwendig, den Inhalt einer Information (Objektinformation) korrekt mit ihrem Kontext zu verknüpfen (englisch: *binding*) (22).

Die Fähigkeit der Speicherung solcher Objektinformation zusammen mit ihrem räumlichen Kontext wird spezifischer als Objekt-Lokalisierungs-Gedächtnis (engl.: *Object-Location-Memory*, OLM) bezeichnet. Das OLM ist nach Postma et al. (23) Teil des episodischen Gedächtnisses und erfordert drei Bestandteile der Informationsverarbeitung:

Beim Erlernen von Objekt-Lokalisierungs-Beziehungen werden zunächst die Charakteristika des Objekts (a) und die räumliche Kontext-Information (b) verarbeitet (enkodiert) (23). Postma et al. (23) konnten nachweisen, dass dies vor allem in den posterioren Arealen des Kortex geschieht. Die exakte Verknüpfung (c; englisch: *binding*) dieser Informationen erlaubt erst eine eindeutige Zuordnung und ist für eine effektive Erkennens- und Gedächtnisleistung essentiell. Für diesen Prozess des *bindings* konnte der Hippocampus als entscheidende Struktur ausgemacht werden (24-26). Die intakte Funktion des Hippocampus und angrenzender medio-temporalen Strukturen wird sowohl für das kontextuelle und räumliche Gedächtnis (OLM) (z.B. O'Keefe & Nadel (27)) als auch für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte (z.B. Eichenbaum (28)) als essentiell betrachtet.

So konnte, ausgehend von Befunden aus tierexperimentellen Studien (z.B. Kesner, (29)) und bildgebenden Studien (z.B. Owen et al. (30)), das OLM mit verschiedenen Strukturen des medialen Temporallappens in Verbindung gebracht werden, wie dem Hippocampus (25), dem Parahippocampus (30) und dem rechten temporo-parietalen Kortex (29, 31).

1.2.3 Nicht-pathologische Gedächtnisveränderungen im Alter

Mit zunehmendem Alter ergeben sich weitreichende Veränderungen der perzeptuellen und kognitiven Fähigkeiten eines Menschen (32). Von altersbedingten Einschränkungen betroffen sind neben sensorischen Funktionen, etwa durch Einbußen in der Seh- und Hörfähigkeit, auch Basisfunktionen wie die Aufmerksamkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und das Gedächtnis. Im Hinblick auf die Gedächtnisfunktionen sind dies vor allem Fähigkeiten des Arbeitsgedächtnisses und des episodischen Gedächtnisses (19, 32).

Solche Einbußen der Gedächtnisfunktionen sind ein normaler altersbedingter Vorgang, der jedoch nicht bei allen Personen und über alle Gedächtnisbereiche hinweg gleichförmig verläuft (32, 33). Verschiedene Gedächtnissysteme scheinen in unterschiedlichem Maße einem solchen Verlust zu unterliegen (22, 33): Während semantische Informationen (Faktenwissen) des Langzeitgedächtnis noch bis ins hohe Alter erhalten bleiben, zeigen sich Einbußen im episodischen Gedächtnis (räumlich-zeitliche Informationen) bereits früher. Nicht-deklarative (implizite) Gedächtnisinhalte bleiben dagegen auch im Alter weitgehend unverändert erhalten (33, 34).

Die Fähigkeiten des Lernens und Behaltens von Objekt-Lokalisierungs-Beziehungen (OLM) nehmen physiologisch im Alter ab (31). Kessels et al. (33) untersuchten altersabhängige Effekte auf das Erinnern von Objekt- und Kontextinformationen (Ortsinformationen und zeitliche Reihenfolge) sowie deren Verknüpfung (*binding*) und zeigten, dass alle drei Bereiche im Alter Einbußen unterliegen, wobei Kontextinformationen des Ortes noch stärker betroffen waren als Objektinformationen an sich (33). Studienergebnisse deuten zudem darauf hin, dass bei älteren Erwachsenen insbesondere das *binding* von Objekt- und Kontextinformationen vermindert ist, umso mehr, wenn mehrere Informationen verknüpft werden mussten (33, 35).

In funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) -Studien konnte als funktionelles Korrelat aufgezeigt werden, dass die Aktivität des Hippocampus beim Enkodieren und beim Abruf von Kontextinformationen (36) im höheren Alter (gegenüber geringerem Alter) verringert ist.

Der Verlust von visuell-räumlichen Fähigkeiten wie des Hippocampus-abhängigen OLM hat großen Einfluss auf die räumliche Orientierung und das korrekte Erinnern, wo sich Dinge

befinden, und spielt daher eine entscheidende Rolle im täglichen Leben eines jeden Menschen ([13](#), [20](#), [23](#)).

In bisherigen Studien fand der Bereich des OLM jedoch erst wenig Beachtung. Frühere Untersuchungen auf dem Gebiet der klinischen Gedächtnis-Modulationsforschung (vgl. Kapitel 1.3) wurden zudem vorwiegend bei Patienten nach Schlaganfall oder bei Personen mit MCI und AD durchgeführt. Untersuchungsgegenstand waren dabei Parameter wie die motorische Leistung, das Arbeitsgedächtnis oder die Aufmerksamkeit.

Gerade das episodische Gedächtnis, zu dem auch das OLM zählt, ist jedoch für ein Verständnis der altersbedingten Prozesse vor der Entwicklung von MCI und AD von besonderem Interesse, denn Veränderungen im episodischen Gedächtnis gehören zu den ersten und schwerwiegendsten Anzeichen von Demenzen ([13](#), [20](#)) und es unterliegt insgesamt einem altersabhängigen Verfall ([20](#)). Für die Untersuchung von altersbedingten Gedächtnisdefiziten sollten daher besonders sensitive Parameter wie das Hippocampus-abhängige OLM gewählt werden, um Defizite frühzeitig aufzudecken. Das OLM ist zugleich aufgrund seiner Alltagsrelevanz ein primäres Ziel für Erhalt und Verbesserung der Gedächtnisfunktion durch gezielte Trainingsprogramme.

1.2.4 Pathologische Gedächtnisveränderungen bei MCI

Der Begriff MCI kann definiert werden als:

„subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz“ ([12](#)).

Gedächtnisstörungen sind ein Kernsymptom der MCI vom amnestischen Typ (*„amnesic MCI“*, *aMCI*) ([12](#)). Auch im Verlauf einer AD sind schon Jahre vor dem Vollbild der Erkrankung geringe Auffälligkeiten in neuropsychologischen Tests nachweisbar. Der Übergang von MCI zur Demenz ist fließend, eine exakte Unterscheidung, insbesondere bei milder AD, ist daher manchmal schwierig ([37](#)). Nach Westerberg et al. ([38](#)) entwickeln zwar nicht alle Patienten im MCI Stadium eine AD, jedoch durchlaufen alle AD-Patienten bis zum Vollbild der Erkrankung ein MCI-ähnliches Stadium. Das MCI Stadium kann demnach auch als ein *Prodromalstadium* der AD verstanden werden ([13](#)). Die jährliche Progressionsrate von MCI zum Vollbild einer Demenz wird mit bis zu 10% angegeben ([12](#)). Die Wahrscheinlichkeit für Personen mit MCI, eine manifeste AD zu entwickeln, ist dabei wesentlich größer als für gesunde Personen des gleichen Alters ([12](#), [39](#)).

Bei aMCI Patienten treten als eine der ersten apparenten Veränderungen isolierte Störungen des episodischen Gedächtnisses auf, während andere kognitive Bereiche noch unauffällig sein können (40). Funktionelle Untersuchungen zeigten verringerte Aktivierungsmuster in den posterioren Regionen des Kortex (bei Objekt-Lokalisierungs-Aufgaben), die über alterstypische Veränderungen hinausgingen (41, 42).

Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung wird deshalb zunehmend auf Früherkennung und frühzeitige Interventionen gelegt. Neben der Diagnostik pathologischer Frühstadien bedeutet dies insbesondere die Erprobung von Strategien der Primärprävention. Hierfür ist die Untersuchung neuer Interventionsansätze und deren Wirkung an gesunden Kontrollprobanden notwendig. Ein Fokus der aktuellen Forschung liegt daher auf der Erprobung möglicher Interventionsansätze bei gesunden älteren Probanden.

1.3 Strategien zum Erhalt der Gedächtnisleistung im Alter

Da bisher keine medikamentösen Therapieoptionen für den Erhalt der Gedächtnisfunktion im Alter oder die Verzögerung eines Krankheitsprogresses (von MCI zu AD) zur Verfügung stehen, wird nach nicht-medikamentösen Strategien für gesunde ältere Menschen und MCI gesucht. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem diätische Maßnahmen und Nahrungsergänzungsmittel (43), körperliche Aktivität (44), kognitive Gedächtnis-Trainings (engl.: *Cognitive Training*, nachfolgend CT genannt) (45-47) sowie nicht-invasive Hirnstimulation (NIHS) (z.B. (31, 48, 49)) und deren Einfluss auf Kognition und Demenz untersucht. Gemeinsam ist den beschriebenen Ansätzen, dass sie möglichst früh, also auch schon bei gesunden älteren Menschen, angewendet werden können.

Die Erforschung und Erprobung des tatsächlichen Potentials solcher nicht-medikamentösen Strategien erfordert weitergehende Studien zu den einzelnen Ansätzen und deren möglicher kombinierter Anwendung (50). In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Kombination von CT und NIHS von großem Interesse, auf die nachfolgend genauer eingegangen wird.

1.3.1 Kognitives Gedächtnistraining (CT)

Die Entwicklung kognitiver Trainingsprogramme ist bisher die am häufigsten verwendete Strategie zur Modulation von Kognitionsproblemen. Bei gesunden älteren Probanden ist CT der am besten erforschte Therapieansatz (47).

CT ist ein neuropsychologisches Verfahren, das zum Ziel hat, durch wiederholtes Einüben von kognitiven Aufgaben die Leistung in bestimmten kognitiven Bereichen zu verbessern. Dieser

Therapieansatz vermittelt Theorie-gestützte Strategien und Fertigkeiten und ist jeweils auf die Verbesserung bestimmter kognitiver Domänen und Funktionen ausgerichtet (47). Man unterscheidet dabei grundsätzlich zwei verschiedene Ansätze: wiederherstellende Strategien, die ehemalige Leistungen und Funktionen auf ein vorheriges Niveau bringen sollen, und kompensatorische Ansätze, die mithilfe neuer Lösungsstrategien alternative Funktionen stärken sollen (47).

CT entstammt ursprünglich aus dem Bereich der Rehabilitations-Forschung, dementsprechend ist dieser Ansatz häufig sehr breit angelegt. Solche Trainings-basierten Lernparadigmen werden derzeit für eine Vielzahl unterschiedlicher Interventionen verwendet, die auf verschiedene kognitive Domänen abzielen, z.B. Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder Exekutiv-Funktionen (51), (46). Um gezielt Trainingseffekte und deren Wirkmechanismen untersuchen zu können, empfiehlt es sich, sich auf eine spezifische Domäne zu fokussieren, um etwaige Effekte eindeutiger interpretieren zu können.

Für den Bereich Gedächtnis gibt es nach Passow et al. (52) Hinweise darauf, dass CT positive Effekte auf das Gedächtnis älterer Erwachsener zu haben scheint, wenn auch diese geringer ausgeprägt sind als bei jungen Erwachsenen (52). Als zugrundeliegende Wirkungsweise wird hierbei die Stärkung neuronaler Netzwerke durch eine wiederholte Aktivierung spezieller neurokognitiver Verbindungen während der Bearbeitung von Aufgaben erachtet (53). Das wiederholte Trainieren solcher Aufgaben kann also dazu beitragen, die Leistung zu verbessern (32).

Mehrere Studien konnten bisher schon Verbesserungen in bestimmten kognitiven Bereichen durch CT aufzeigen (z.B. (54-56)). Die Vielzahl an verwendeten Trainingsprogrammen und untersuchten Zielvariablen (verschiedene kognitive Fertigkeiten) erschwert jedoch die Interpretation der Ergebnisse (46). Auch liegen bisher nur wenige Studien zu Langzeiteffekten von CT (57) bzw. randomisiert-kontrollierte Studien vor (45, 58). Zudem sind solche kognitiven Trainingsprogramme insbesondere in Bezug auf die Studiendurchführung ein recht aufwändiges und daher kostenintensives Verfahren, da es mehrtägiger bzw. mehrwöchiger Trainingsphasen bedarf, was auch zu Problemen bei der Motivation und Compliance der Probanden führen kann (51, 59).

CT zeichnet sich jedoch dadurch aus, dass es sich leicht mit anderen Methoden und Interventionsansätzen kombinieren lässt, allen voran der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial Direct Current Stimulation*, nachfolgend tDCS genannt) ([13](#), [60](#)).

In aktuellen Forschungsprojekten wird daher nach Verfahren gesucht, um die Effizienz von CT noch weiter zu steigern ([61](#)). In diesem Zusammenhang wird die non-invasive Hirnstimulation und speziell tDCS als vielversprechendes adjuvantes Verfahren diskutiert (z.B. ([61](#), [62](#))).

1.3.2 Nicht-invasive Hirnstimulation: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Unter dem Begriff NIHS ist eine Reihe von Methoden zu verstehen, die allesamt non-invasiv durchgeführt werden und transkraniell (durch den Schädel hindurch) eine Wirkung auf darunter befindliche Hirnareale bewirken. Diese Methoden unterscheiden sich hinsichtlich des Funktionsmechanismus z.T. deutlich voneinander, allen gemeinsam ist aber ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil und eine Anwendbarkeit sowohl bei Gesunden als auch psychiatrischen bzw. neurologischen Patienten. Hierzu werden die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die Formen der transkraniellen Elektrostimulation ([63](#)) gezählt, allen voran tDCS.

Bei **TMS** handelt es sich um eine Magnetspule, die tangential zur Gehirnoberfläche angelegt wird und bei Applikation von (repetitiven) Impulsen in der darunter liegenden Großhirnrinde ein elektromagnetisches Feld aufbaut, durch welches das entsprechende Kortexareal angeregt oder gehemmt werden kann (vgl. z.B. ([64](#))). Die Methode erfordert die Einbeziehung eines Elektromyogramms (EMG), da über die motorischen Ruheschwelle die individuelle kortikale Erregbarkeitsschwelle und letztlich die Stimulationsintensität bestimmt wird. Zudem wird für die exakte Positionierung der Spule eine computer-basierte stereotaktische Neuronavigation mittels Infrarotsystem benötigt, welches die Spulenposition in Echtzeit darstellen kann. Ein Vorteil ist die Vereinbarkeit mit MRT-Messungen für Forschungszwecke. Jedoch erfordert dieses Verfahren eine ausführliche Schulung und ist mit hohen Kosten verbunden.

Bei der transkraniellen Elektrostimulation (tES) ([63](#), [65](#)) lassen sich verschiedene Formen unterscheiden: Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die transkranielle Wechselstromstimulation (*transcranial Alternating Current Stimulation*, tACS) und die transkranielle *Random Noise* Stimulation (tRNS).

tDCS basiert auf einer (nichtspezifischen) Aktivierung von unterhalb der Elektrode liegenden Hirnarealen durch einen angelegten Gleichstrom und beeinflusst die neuronale Aktivität durch Depolarisierung bzw. Hyperpolarisierung des Membranpotentials. Hierdurch wird die

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Aktionspotentialen der Neurone erhöht oder herabgesetzt. **tACS** induziert einen Wechselstrom mit definierter Frequenz, der die Aktivität von anvisierten Hirnregionen synchronisieren bzw. desynchronisieren und somit die „Zusammenarbeit“ dieser Regionen verstärken bzw. verringern kann. **tRNS** hingegen beinhaltet einen Wechselstrom von wechselnder, zufälliger Frequenz und gilt als Polaritäts-unabhängig. Aufgrund seines schnell oszillierenden Feldes wird ein exzitatorischer Einfluss von RNS angenommen, der depolarisierend auf Neurone wirkt (66). Auch Kombinationen von tDCS und tACS (die sogenannte „oszillatorische tDCS“) werden derzeit diskutiert (vgl. (53)). Für eine Übersicht siehe Abbildung 2.

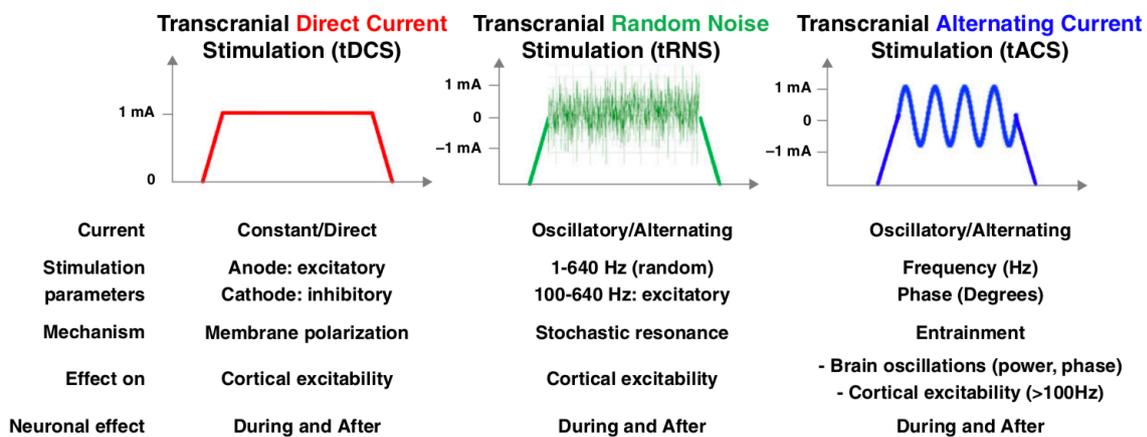


Abbildung 2: Formen der tES. Aus: Santarnecchi et al. (53)

Zu den am besten untersuchten NIHS-Methoden gehören die (repetitive) TMS und tDCS (9). Da die Mehrzahl der Studien zum Einfluss von NIHS auf kognitive Trainings sich zudem auf tDCS bezieht und in der hier vorliegenden Studie in Anlehnung an Flöel et al. (31) der Einfluss von tDCS auf ein kognitives Gedächtnistraining untersucht wurde, liegt der Fokus in dieser Arbeit auf dieser Methode. Die weiteren Verfahren sind der Vollständigkeit halber erwähnt, für eine ausführlichere Übersicht siehe z.B. (53).

Die tDCS ist eine non-invasive Technik der Hirnstimulation, die sich durch praktische und leicht zu erlernende Handhabung auszeichnet. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass es sich um eine methodisch zuverlässige und sichere Methode handelt, die zusätzlich als Placebo- (*sham*) Bedingung anwendbar ist (67). Bei der schmerzfreien und nebenwirkungsarmen Methode können während der Anwendung auf der Kopfhaut vorübergehend Empfindungen wie Kribbelgefühl, Juckreiz, Wärme o.ä. auftreten. Diese Nebenwirkungen können, abhängig vom

individuellen Empfinden, als durchaus störend empfunden werden. Sie werden in den meisten Fällen jedoch nur zu Anfang stärker wahrgenommen und meist gut toleriert. Daher ist tDCS heute ein immer häufiger eingesetztes Verfahren. Zudem ist es als adjuvantes Verfahren problemlos in ***Kombination mit kognitivem Training*** anwendbar (68).

Die tDCS ist ein Verfahren, das bisher am eingehendsten untersucht und erfolgreich eingesetzt wurde, um die kortikale Erregbarkeit und das korrespondierende Ruhemembranpotential vorübergehend zu modulieren (53, 69). Dabei wird ein schwacher Gleichstrom über zwei auf der Kopfhaut platzierte Elektroden appliziert.

Man unterscheidet grundsätzlich zwei verschiedene Stimulationsarten: die anodale und die kathodale Stimulation. Bei der anodalen Stimulation (atDCS) wird ein Strom von der Anode her angelegt, die Elektronen fließen dabei von der positiven Anode zur negativ polarisierten Kathode. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung des elektrischen Feldes unterhalb der Elektrode und somit zu einer vorübergehenden Veränderung des Ruhemembranpotentials der Neuronenmembranen in den Hirnarealen, die sich unterhalb der Stimulationselektrode befinden (69). In der Folge kommt es zu einer niederschweligen Depolarisation der Neuronenmembranen, was die kortikale Erregbarkeit vorübergehend erhöht (70, 71). Bei der kathodalen Stimulation (ktDCS) führt der angelegte Strom im Gegensatz dazu zu einer vorübergehenden Hyperpolarisation der unter der Elektrode befindlichen Neurone, was die Erregbarkeit dieser Hirnregion zeitweilig herabsetzt (69).

Als zugrunde liegender neurophysiologischer Wirkmechanismus wird nach Stagg & Nitsche (72) also **erstens** die *vorübergehende Veränderung des Ruhemembranpotentials einzelner Neurone und Neuronengruppen (online Effekte)* angenommen, die die Wahrscheinlichkeit für Aktionspotentiale durch die eben erwähnte Veränderung des elektrischen Feldes von Kopfhaut und Kortex erhöht.

Zweitens werden durch die erhöhte neuronale Bereitschaft für Aktionspotentiale auch *langfristige Effekte ähnlich einer Langzeitpotenzierung* (long term potentiation, LTP) und Langzeitdepression (LTD), also der synaptischen Modulation, ausgelöst (73), die zu Folgeeffekten führen, die über die Stimulation hinausgehen (74).

So wurden in einigen Studien Effekte der tDCS-Stimulation nicht direkt während oder nach einer Stimulation beobachtet, sondern erst Stunden bis Monate im Anschluss an die Intervention - zu einem Zeitpunkt, an dem keine Membran-polarisierenden Einflüsse mehr zu erwarten sind (z.B. (31, 60)). Ebenso konnte in Studien zu Langzeiteffekten der Stimulation mit tDCS (z.B. (75))

gezeigt werden, dass die Effekte der tDCS-Intervention nach mehrminütiger Stimulationsdauer auch über den Zeitraum der Stimulation hinaus andauern können und somit lang anhaltende Leistungsveränderungen erzielt werden können. Verantwortlich für diese Wirkung ist nach Ansicht einiger Autoren der Einfluss von tDCS auf Gedächtnis-Konsolidierungsprozesse (sogenannte *offline*-Effekte) ([13](#), [49](#), [75](#), [76](#)).¹

Auf Neurotransmitter-Ebene kommt es durch tDCS zur Modulation Glutamat-abhängiger und GABA-abhängiger Übertragung ([72](#)). Als Wirkmechanismus von tDCS konnte auch eine verstärkte Aktivität von NMDA Rezeptoren an den Synapsen festgestellt werden, wodurch die synaptische Übertragung und die neuronale Plastizität erhöht wird ([60](#), [78](#)). Eine ausführliche Übersicht über die angenommenen Wirkungsmodelle der tES bieten Stagg & Nitsche ([72](#)) sowie Fertonani & Miniussi ([66](#)).

Eine Vielzahl von Studien zur Wirkung von tDCS wurde im Rahmen therapeutischer und nicht-therapeutischer Ansätze zur Verbesserung von kognitiver oder motorischer Leistung durchgeführt, z.B. bei Patienten nach Schlaganfall ([48](#), [68](#)). In verschiedenen Studien konnten bereits positive Effekte von tDCS auf die motorische Leistung dargestellt werden ([68](#), [79](#)), wobei vor allem das motorische Lernen durch Stimulation des primären Motorkortex untersucht wurde (z.B. ([75](#), [79](#))).

Flöel et al. ([31](#)) untersuchten hingegen die Effekte von einmaliger atDCS Applikation auf das OLM mithilfe des selbst erarbeiteten Objekt-Lokalisierungs-Lernparadigmas LOCATO ([80](#)) (vgl. Kapitel 2.3.1), das dem Erlernen von Häuser-Positionen auf einem fiktiven, schematisierten Stadtplan dient. Während der Bearbeitung der Computer-basierten OLM-Aufgabe erhielten 20 gesunde ältere Personen eine Applikation von atDCS (20min, 1mA) oder Scheinstimulation (sham) über dem rechten temporo-parietalen Kortex. Nach einem Lerntag mit insgesamt 5 Trainingsblöcken folgte ein direkter Wissensabruf und eine Woche später erfolgte ein zweiter, verzögerter (follow-up) Abruf (engl.: *delayed recall*), um Langzeitergebnisse des kombinierten OLM-Trainings mit simultaner atDCS-Intervention zu überprüfen. Die Studie zeigte, dass sich durch die Anwendung von atDCS während des OLM-Trainings zwar keine Effekte im *unmittelbaren Abruf* nach dem Trainingstag nachweisen ließen, jedoch die Leistungen im *verzögerten Abruf* nach einer Woche signifikant gegenüber der sham-Stimulation verbessert war. Als Schlussfolgerung daraus lässt sich ableiten, dass sich deutlichere Effekte von tDCS

¹ Als weiterer neurophysiologischer Wirkmechanismus wird daher auch ein tDCS- *Einfluss auf Gliazellen* vermutet. Diese machen ca 50% aller Hirnzellen aus und sind direkt an Lernvorgängen und synaptischer Plastizität beteiligt und reagieren zudem noch sensitiver auf Depolarisierung als Neurone ([60](#), [77](#)).

möglicherweise erst nach längerer Zeit und **mehrmaliger Anwendung** von CT und tDCS aufzeigen lassen (vgl. (1, 9, 81)).

Die Mehrzahl bisheriger Studien fokussierte sich indes auf die Untersuchung von CT in Kombination mit einmaliger, kurzfristiger (engl.: *single-session*) tDCS-Applikation. Diese ist einfach in der Anwendung und erfordert keine großen oder aufwendigen Studiendesigns. Die konsistentesten Ergebnisse zu positiven Effekten von tDCS gab es dabei zur anodalen tDCS (82). In einem umfangreichen Review von Horvath et al. (83) wurden alle bis einschließlich Juni 2014 veröffentlichten Publikationen zur single-session Applikation von tDCS gesichtet und auf signifikante Ergebnisse hin untersucht. Die Autoren kamen dabei zu dem Ergebnis, dass tDCS als single-session Applikation keinen sicheren signifikanten Effekt auf kognitive Aufgaben (in den Bereichen Exekutivfunktion, Sprache, Gedächtnis und Gemischtes) bei gesunden älteren Probanden erzielen konnte (83). Für Effekte von mehrtägiger tDCS in Kombination mit CT gibt es bisher hingegen nur wenige Daten. Die Untersuchung des Einflusses von **mehrtägigem kombiniertem Training+Stimulation** soll daher auch Ziel der vorliegenden Studie sein.

1.3.3 Kombination von kognitivem Training und tDCS

Sowohl für CT als auch für tDCS haben sich positive Effekte auf kognitive Leistungen aufzeigen lassen (vgl. vorangegangene Kapitel). Während CT durch wiederholte co-Aktivierung die Verbindungen neuronaler Netzwerke stärkt, kann mittels tDCS die Aktivität bestimmter Hirnregionen auf neuronaler Ebene moduliert und auch (indirekt) assoziierte Netzwerke aktiviert werden (53, 84).

Diese Zusammenhänge konnten auch in fMRT- Studien aufgezeigt werden, bei denen Effekte der direkten tDCS Stimulation auch in Form indirekter Effekte in anatomisch oder funktionell verbundenen Arealen nachgewiesen wurden (85, 86).² Dieser Zusammenhang ist besonders bedeutsam für die Untersuchung von atDCS Effekten auf komplexere kognitive Systeme und Prozesse, wie zum Beispiel des OLM (vgl. Kapitel 1.2.2.), bei dem neben posterioren Kortexarealen auch hippocampale Strukturen beteiligt sind. Es wird angenommen, dass diese unterschiedlichen Wirkmechanismen sich teilweise überschneiden und potenzieren. Somit birgt die Kombination beider Methoden das **Potential synergistischer Effekte** (53). Solche

² So konnten Antonenko et al. (87) in fMRT-Untersuchungen z.B. aufzeigen, dass atDCS bei älteren Erwachsenen zu einer Reduzierung der inter-hemisphärischen funktionellen Konnektivität führt, die mit altersbedingten Defiziten der motorischen und kognitiven Leistung in Verbindung gebracht wird (87, 88). Zudem konnte gezeigt werden, dass sich durch CT des OLM strukturelle Veränderungen der Hippocampus-assoziierten Fornix cerebri aufzeigen lassen (89).

synergistischen Effekte, bei denen sich Trainingseffekte deutlicher oder länger anhaltend nachweisen lassen, könnten sich durch den gleichzeitigen kombinierten Einsatz von CT und tDCS erreichen lassen ([1](#), [90](#)).

Wenige Studien haben bisher den kombinierten Einsatz von CT und tDCS bei älteren Probanden untersucht. Ausgehend von Befunden bei jüngeren Probanden sind jedoch förderliche atDCS-Effekte in verschiedenen Trainingsbereichen beschrieben ([52](#)).

Reis et al. ([75](#)) führten beispielsweise eine Studie zur Wirkung von fünftägigem motorischem Training in Kombination mit atDCS auf die **motorische Leistung** bei gesunden jungen Probanden durch ([75](#)). Die motorische Leistung wurde berechnet aus Geschwindigkeit (engl.: *speed*) und Korrektheit der Antwortreaktion (engl.: *accuracy*). Diese Leistungsmaße wurden für alle 5 Trainingstage, bestehend aus mehreren Lernblöcken, und für die follow-up Untersuchungen zu mehreren Zeitpunkten über 3 Monate erhoben. Als Stimulationsort diente der primäre Motorkortex (M1) und die Stimulation erfolgte simultan zum Training für 20 min (1mA). Die Autoren fanden einen höheren Lernerfolg für die atDCS Gruppe gegenüber der sham-Bedingung am Ende der 5 Lerntage und positive *offline* Effekte (Konsolidierungseffekte über Nacht) für atDCS. Die Vergessens-Rate unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen, jedoch zeigte sich eine bessere Leistung für die atDCS Gruppe auch in den follow-up Tests über 3 Monate. Daraus lässt sich ableiten, dass die mehrtägige kombinierte Anwendung von tDCS und CT zu signifikant positiven Effekten für die Leistung im unmittelbaren und verzögerten Abruf gegenüber der Kontrollbedingung führen kann.

Obwohl hier motorisches Lernen (und nicht das Gedächtnis) an jungen Probanden untersucht wurde, ist die Studie dennoch hoch relevant für die vorliegende Arbeit, da sie den Einfluss von kombiniertem mehrtägigem CT + tDCS untersuchte und zudem verzögerte Effekte der Intervention und offline Effekte über Nacht aufzeigt.

Ein Schwerpunkt bisheriger Studien zum kombinierten Einsatz von CT und tDCS ist im Bereich des **Arbeitsgedächtnisses** zu finden. Auch hier zeigen sich einige Hinweise, dass eine mehrtägige Kombination von CT und tDCS sinnvoll erscheint ([13](#), [52](#)).

So konnten z.B. Park et al. ([91](#)) bei gesunden älteren Probanden zeigen, dass CT über mehrere Tage mit kombinierter atDCS über dem präfrontalen Kortex (PFK, bilateral) im Bereich des verbalen Arbeitsgedächtnis zu positiven Effekten führt, die auch nach 4 Wochen noch nachweisbar sind. Auch Au et al. ([92](#)) zeigten an einer Stichprobe von jungen gesunden

Probanden, dass mehrtägiges visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis-Training in Kombination mit atDCS über dem linken bzw. rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFK) zu atDCS-vermitteltem höherem Lernzuwachs führt, der auch noch nach Monaten stabil war.

Nilsson et al. (93) fanden hingegen nach mehrtägigem CT (Arbeitsgedächtnis) und atDCS über dem linken dlPFK bei gesunden älteren Probanden keinen Unterschied zwischen der Gedächtnisleistung vor (pre-Test) und nach Abschluss des Trainings (post-Test). Eine Übersicht hierzu bietet die nachfolgende Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht - Studienergebnisse zum kombinierten Einsatz von CT und tDCS *

CT (Domäne)	Autor/Jahr	Stichprobe	Studiendesign	Aufgabe	Hirnstimulation Ort, Dauer, Intensität	Trainingsdauer, Stimulationshäufigkeit	Zielvariable	Unmittelbare Effekte	Verzögerte Effekte
Assoziationsgedächtnis (OLM)	Flöel et al., 2012	20 gesunde ältere Erwachsene	cross-over Design, 2 Bedingungen tDCS/sham	OLM Aufgabe (LOCATO)	atDCS, rechter temporo-parietaler Kortex, 20min, 1mA	Einmalige Stimulation (1 Tag atDCS, 1 Tag sham)	Abrufleistung (Prozent korrekt) freier Abruf	Am Ende der Lernphase kein Unterschied zw. Gruppen bzgl. Lernleistung und Abruf	Post-Test nach 1 Woche: Verbesserung im freien Abruf für tDCS ggü. sham
Assoziationsgedächtnis (Gesicht-Namen)	Cotelli et al., 2014	36 AD-Patienten	Parallelgruppen Design, 3 Gruppen: tDCS+CT, sham+CT, tDCS+motor. Training	Gesicht-Name Assoziations-Aufgabe	atDCS, linker dlPFC, 25min, 2mA	10 Trainingstage (5 Tage/Woche)	Abrufleistung (Prozent korrekt)	Post-Test nach 2 Wochen. CT+atDCS und CT+sham signifikant besser als tDCS+motor. Training. Kein Unterschied zw. CT-Gruppen. (Trainings-Effekt, aber kein tDCS Effekt!)	FU 12 nach Wochen. CT+Sham Gruppe besser als Motor. Gruppe. Kein Unterschied zw. atDCS/CT und atDCS+motor. Training. Kein Unterschied zw. CT Gruppen
Assoziationsgedächtnis (Gesicht-Namen)	Leach et al., 2018	Je 48 gesunde ältere + junge Erwachsene	Parallelgruppen Design, 4 Gruppen	Gesicht-Namen Paare	atDS (1,5mA) oder sham tDCS (0,1mA), dlPFC, 25min	Einmalige Stimulation (1 Tag Training + tDCS vs.sham)	Freier Abruf + cued recall (Prozent korrekt)	Nach Lernen: tDCS > sham (Junge + Alte) aber Interaktionseffekt (Stimulation x Alter)	1 Tag nach Lernen: tDCS>sham nur für Gruppe der jungen Pbn signifikant! (Effekt von tDCS moderiert durch Alter). Kein zusätzlicher tDCS-Effekt ggü. sham.
Sprachen Lernen	Meinzer et al., 2014	40 gesunde junge Erwachsene	Parallelgruppen Design, 2 Gruppen	neue / bekannte Objektbilder + Fantasiewort-Paare	atDCS, linker posteriorer temporo-parietaler Übergang, 20min, 1 mA	5 aufeinander folgende Tage	Freier Abruf + cued recall	Bessere Leistung im Wiedererkennen (IR+AFC) für tDCS Gruppe	FU nach 1 Woche. Signifikant bessere Leistung (IR+AFC) unter tDCS ggü. sham
Motorisches Lernen	Reis et al., 2009	36 gesunde junge Erwachsene	Parallelgruppen Design, 3 Gruppen	Aufgabe für Motor. Fähigkeiten	atDCS, primärer Motorkortex (Areal M1), 20min, 1mA	5 aufeinander folgende Trainingstage	Speed-accuracy Verhältnismaß	Signifikant höherer Leistungszuwachs (online+offline Effekte) durch offline Effekte	FU über 3 Monate, mehrere Zeitpunkte. Bessere Leistung nach tDCS ggü. sham.

Einleitung und Fragestellung

Verbales Arbeitsgedächtnis	Park et al., 2014	40 gesunde ältere Erwachsene	Parallel-gruppen Design, 2 Gruppen: tDCS/sham	verbale duale n-back Aufgabe (koreanische Schriftzeichen)	atDCS, bilateral PFK (F3, F4 des 10/20 Systems), atDCS 30min, 2mA vs. sham	5 Tage pro Woche über 2 Wochen (Insg. 10 Einheiten), 30min pro Einheit,	accuracy und speed beim Wiedererkennen	Post-Test 1Tag nach Training. Accuracy beim verbalen WM Test (tDCS Gruppe) sign. gesteigert. Reaktionszeit gesteigert (verglichen mit pre-Test)	FU nach 4 Wochen. Accuracy bis 4 Wochen nach Training gesteigert (tDCS Gruppe), verglichen mit pre-Test
Visuelles Arbeitsgedächtnis	Au et al., 2016	62 gesunde junge Erwachsene	Parallel-gruppen Design, 3 Gruppen: tDCS links, tDCS rechts, sham	visuelle duale n-back Aufgabe	atDCS (linker dIPFK /rechter dIPFK) 25 min, 2mA	7 Trainingstage, unterbrochen durch 2 trainingsfreie Tage (Wochenende)	Lernzuwachs Tag 7 minus Tag1 (Erreichtes n-back Level am Ende eines Trainingstags)	Post Test an Tag 7 Trainingstag: beide tDCS Gruppen signifikant besser als sham	FU nach ca 8 Monaten Höherer Lernzuwachs (Tag8-Tag1) für beide tDCS Gruppen ggü. sham Gruppe
Adaptives Arbeitsgedächtnis	Martin et al., 2013	54 gesunde junge Erwachsene	Parallelgruppen Design, 3 Gruppen: tDCS/CT, sham/CT, nur tDCS	auditive und visuelle duale n-back Aufgabe	atDCS, linker dIPFK, 30min, 2mA	10 aufeinander folgende Tage	Accuracy (hits-false alarm), Schwierigkeit	Online Effekt für Accuracy (tDCS>sham), kein Lernzuwachs (Schwierigkeit), kein Unterschied zw. CT+tDCS und CT+sham beim post-Test	FU nach 1 Monat. Kein Unterschied zw. tDCS und sham.
Arbeitsgedächtnis	Nilsson et al., 2017	123 Gesunde ältere Erwachsene	Parallelgruppen Design, 4 Gruppen (atDCS vs sham, WM Training vs. Kontrolltraining)	umfangreiche kognitive Testbatterie	atDCS: linker dIPFK, F3 des 10/20 Systems, 2mA, 25min (sham: 30sek)	19 Einheiten über 4 Wochen	Pre- und post-Test: Testbatterie mit trainierten + nicht trainierten Aufgaben (je 4 Tage mit je 150min Dauer)	(nicht untersucht)	Post Test 1 Woche nach Training: signifikanter Trainingseffekt (WM Training/Kontrolltraining) auf trainierte Aufgaben. Kein zusätzlicher Effekt von tDCS ggü. sham.
<p>CT= kognitives Training, WM= working memory/Arbeitsgedächtnis, cued recall = Abruf mit Hinweisreizen, dIPFK dorsolateraler Präfrontalkortex, tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation, sham= Scheinstimulation, FU= Follow-up Untersuchung, Pbn= Probanden, ggü= gegenüber. * diese Tabelle bietet einen Forschungs-Überblick und stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit!</p>									

Über den kombinierten Einsatz von **mehrtägigem CT+tDCS** und mögliche synergistische Effekte im Bereich des **episodischen Gedächtnisses** bei gesunden Probanden gibt es bisher kaum Studien.

Für das **Assoziationsgedächtnis** (ebenfalls eine alters-abhängige, Hippocampus-assozierte Gedächtnisleistung des episodischen Gedächtnisses, zu der auch das OLM gehört) liegt bisher nur eine einzige Studie vor, welche die Effekte von mehrtäglichem CT in Kombination mit tDCS untersuchte (1). Cotelli et al. (63) untersuchten Alzheimer Patienten mittels einer visuellen Aufgabe des **Gesicht-Namen-Assoziations-Gedächtnisses** (Erlernen von Gesichter-Namen Paaren). Die Probanden erhielten dabei zeitgleich jeweils für 25 Minuten atDCS (2mA) über dem linken dlPFK. Die Studie beinhaltete insgesamt 10 Termine (in 2 aufeinander folgenden Wochen) und die Leistung wurde jeweils nach Abschluss des Trainings und 3 bzw. 6 Monate danach (Follow-up) erhoben. Es zeigten sich in dieser Studie keine positiven Gedächtnis-Effekte der atDCS+CT Gruppe im Vergleich zur sham+CT-Bedingung, wohl aber Trainingseffekte durch das kognitive Training.

Allerdings ist die Interpretation dieser Befunde aus verschiedenen Gründen erschwert. Zum Einen untersuchten Cotelli et al. (63) AD-Patienten, die sich aufgrund ihrer Krankheitssymptome und neurophysiologisch/anatomischen Korrelate (z.B. AD-typische Verminderung von grauer Substanz, Amyloidablagerungen, etc.) deutlich von gesunden älteren Probanden unterscheiden. Zum Anderen wurde mit der Gesicht-Namen Assoziations-Aufgabe zwar ein Bereich der höheren kognitiven Verarbeitung untersucht, der ebenfalls den Prozess des *bindings* betraf, dieser zielte jedoch nicht auf das OLM ab. Daraus ergab sich zudem ein anderer Stimulationsort (dlPFK). Für Untersuchungen des OLM wurde der rechte temporo-parietale Kortex als Zielstruktur identifiziert, da dieser am Objekt-Lokalisierungs-Lernen beteiligt ist ((23, 29) vgl. Kapitel 1.2.2.) und atDCS-Interventionen über dieser Region in früheren Studien bereits zu Leistungsverbesserungen des OLM führten (31, 94). Schließlich führten Cotelli et al. (63) eine Studie im Parallelgruppen-Design mit 3 verschiedenen Gruppen durch, welche mit 12 Personen pro Gruppe eine relativ kleine Stichprobengröße besaß.

Leach et al. (74) untersuchten ebenfalls Effekte von tDCS bzw. sham auf das Gesicht-Namen-Assoziationsgedächtnis an gesunden jungen und älteren Erwachsenen, allerdings nur mittels *einmaliger* Intervention. Während des Computer-basierten CT wurden 60 Gesicht-Namen-Paare erlernt und die Probanden erhielten entweder atDCS (25min, 1,5mA) oder sham-Stimulation (25min, 0,1mA) über dem linken dlPFK. Darauf folgte ein unmittelbarer Abruf des Gelernten

und einen Tag später ein weiterer Abruf (ohne Stimulation). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass zwar junge und ältere Probanden die Stimuli besser erinnerten, die zweimal präsentiert worden waren (dies spricht für potentiell größere Effekte von längerer Interventionsdauer verglichen mit einmaliger Intervention). Von der tDCS Stimulation profitierten jedoch nur die jüngeren Probanden, nicht aber die älteren.

Als bisher einzige Studie im Bereich des **OLM** hatten Flöel et al. (31) den Effekt von *einmaliger* Kombination von CT und tDCS an einem einzigen Trainingstag bei gesunden älteren Erwachsenen untersucht und verzögert auftretende Effekte durch tDCS beobachtet (vgl. vorheriges Kapitel).

Wie o.g. Studienergebnisse zeigen, ist die **Befundlage** bezüglich der Effekte von kombiniertem CT und tDCS **sehr heterogen**. Selbst dann, wenn man sich auf den kognitiven Bereich beschränkt, erschwert die Vielfalt der untersuchten Domänen (Sprache, Arbeitsgedächtnis, Assoziationsgedächtnis), Zielvariablen (speed, accuracy, Anzahl korrekter Antworten, etc.), Stimulations-Bedingungen (Stimulationsort, Intensität, Dauer, Polarität) sowie der untersuchten Zielgruppen (junge/ ältere, gesunde Probanden oder Patienten) und Studien-Designs (Parallelgruppen-Design vs. Innersubjekt-Design) die Vergleichbarkeit der Ergebnisse:

Während einige Studien positive Effekte einer Kombination von CT und tDCS auf die Lernleistung und Gedächtnisformation bei gesunden Probanden im Vergleich zur sham-Bedingung fanden (im Bereich des Arbeitsgedächtnisses z.B. Park et al. (91), Au et al. (92) und Martin et al. (59), beim motorischen Lernen Reis et al. (75) und im Bereich Sprachen-Lernen Meinzer et al. (61)), konnte dies in anderen Studien nicht bestätigt werden (im Bereich des Arbeitsgedächtnisses z.B. Lally et al. (95) und Nilsson et al. (93) und im Bereich des OLM Külzow et al. (1)).

Als Ursachen für solch heterogene Ergebnisse kommen zunächst Charakteristika der untersuchten **Domäne** in Frage. So müssen Ergebnisse aus einem Untersuchungsbereich (z.B. Arbeitsgedächtnis) nicht automatisch auch für andere Domänen (z.B. Assoziationsgedächtnis) gelten. Vor allem die **Zielgruppe** ist ein entscheidender Faktor. Während Cotelli et al. (63) z.B. keine positiven Effekte von tDCS auf das Assoziationsgedächtnis bei AD-Patienten aufzeigen konnten, gelang dies Leach et al. (74) nur für jüngere Probanden, nicht aber für ältere. Dies zeigt, dass tDCS ein effektives Instrument sein kann, jedoch nicht für alle Populationen in

gleichem Maße, und dass sich positive Ergebnisse bei jüngeren Probanden nicht ohne weiteres auf ältere Gesunde oder (AD-)Patienten übertragen lassen (74, 96, 97).

Als mögliche Ursachen bezüglich älterer Probandengruppen werden vor allem verringerte Neuroplastizität, veränderte Neurotransmitter-Systeme und größere intraindividuelle Variabilität durch den Prozess des Alterns diskutiert (52, 87).

Des Weiteren kommen verschiedene **Aspekte der Stimulation** infrage: So werden auch bei der Verwendung von atDCS teilweise sehr unterschiedliche *Elektrodenpositionen* verwendet, indem die Anode über der Zielregion und die Kathode über der Referenzposition (meist frontal) platziert wird (1) oder beide Elektroden über der Zielregion (bilateral) angebracht werden (2) oder die Referenzelektrode außerhalb des Kopfes (3) platziert wird. Außerdem werden Stimulationen mit unterschiedlichen *Intensitäten* (meist zwischen 1mA und 2mA) und Stimulationsdauern durchgeführt. Nitsche & Paulus (69) konnten zeigen, dass Effekte der tDCS Stimulation über dem Motorkortex länger anhaltend waren bei einer Intensität von 2mA im Vergleich zu 1mA. Eine einfache Erhöhung der Intensität muss jedoch nicht zwangsläufig zu größeren Effekten führen, wie Batsikadze et al. (98) anhand von kathodaler tDCS zeigten.

Auch die **zeitliche Abfolge** von Stimulation und Training variiert erheblich, als einige Studien tDCS *während* der Bearbeitung der Zielaufgabe applizierten (*online*), während andere Protokolle die Stimulation *vor* der Aufgabenbearbeitung einsetzen (*offline*).

Hsu et al. (9) fanden zudem für ältere Erwachsene größere Effekte durch „offline“ Stimulation im Vergleich zu AD-Patienten. Diese sind nach Stagg & Nitsche (72) neben Veränderungen der Membranpolarität auch auf NMDA Rezeptor-Veränderungen und LTP-artige Mechanismen zurückzuführen. Nach Hsu et al. (9) kann daher angenommen werden, dass gesunde ältere Probanden mehr von solchen (LTP-artigen) Mechanismen profitieren, die durch wiederholte und mehrfache Stimulation ausgelöst werden (9, 13).

Das Ziel der vorliegenden Studie sollte es daher sein, die vielversprechenden Ergebnisse früherer Studien (z.B. (31, 75)) erstmalig im Hinblick auf eine Modulation der OLM-Leistung bei älteren Probanden durch die kombinierte, mehrtägige Anwendung von CT+atDCS zu untersuchen.

1.4 Zusammenfassung, Fragestellung und Hypothesen

Die Fähigkeit, Gegenstände und Orte zu erkennen und sich deren Position zu merken (OLM), ist eine zentrale Fähigkeit für einen erfolgreichen Umgang mit vielen Situationen des Alltags. Diese Fähigkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab (31), umso mehr noch bei pathologischen Altersprozessen wie MCI und AD.

Für die Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit im Alter wird CT als protektiver Faktor und präventive Maßnahme diskutiert. Ergebnisse früherer Studien ergaben Hinweise, dass tDCS ein hilfreiches adjuvantes Mittel für die Verbesserung von Gedächtnisfunktionen durch Training darstellen kann (vgl. Kapitel 1.3.3). Interindividuelle Unterschiede werden jedoch häufig berichtet und tragen zur Heterogenität der Ergebnisse bei.

Vielversprechende Befunde aus den Untersuchungen von Flöel et al. (31) zu erst im Verlauf evidenten Effekten von tDCS auf das OLM, von Reis et al. (75) zu langanhaltenden Effekten der kombinierten mehrtägigen Intervention auf das motorische Lernen sowie von Park et al. (91) und Au et al. (92) bezüglich des Arbeitsgedächtnisses lassen die Annahme zu, dass mehrmaliges kognitives Training in Kombination mit atDCS die Trainings-Effekte potenzieren und zu langanhaltenden Gedächtniseffekten im Bereich des OLM führen kann.

Als zentrale Fragestellung und Ziel dieser hier vorliegenden Studie galt es daher herauszufinden, ob die Kombination von **mehrtägigem** kognitivem Training des OLM und gleichzeitiger atDC-Stimulation über mehrere Trainingstage eine Verbesserung der Lern- und Gedächtnisleistung im OLM bei älteren gesunden Probanden hervorruft und ob diese Effekte auch längerfristig nachweisbar sind.

Basierend auf der Studie von Flöel et al. (31) wurde das Objekt-Lokalisierungs-Paradigma LOCATO (31, 80) verwendet, um die OLM-Leistung zu erfassen, das zu einem 3-tägigen Trainingsprogramm weiterentwickelt wurde und als Computer-basiertes Trainingsprogramm einen hohen Standardisierungsgrad aufweist.

Die Gedächtnisleistung wurde sowohl unmittelbar nach jedem Trainingstag als auch vor Beginn des nächsten Trainings (zur Erfassung des Vergessens über Nacht) erhoben sowie einen Tag nach Abschluss des Trainings (post 1) und nach einem Monat (Langzeiteffekte, post 2).

Geprüft wurde in einer pseudo-randomisierten, einfach verblindeten Studie, ob die Kombination von **mehrtägigem** kognitivem Training des OLM und **simultaner** atDCS zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Personen führt, im Vergleich zu kognitivem Training des OLM und Scheinstimulation (im Folgenden abgekürzt als sham). Dabei sollen analog zu den Befunden von Reis et al. ((75) motorisches Lernen) insbesondere positive Effekte von tDCS auf *offline* Effekte (Leistungssteigerung durch Verbesserung der Konsolidierungsprozesse über Nacht) zu erwarten sein.

Angenommen wurde, dass sich eine Verbesserung nicht sofort nach dem ersten Trainingstag, sondern erst im Verlauf des Trainings zeigen würde. Weiterhin wurde angenommen, dass dieser

Vorteil auch nach dem Training über einen längeren Zeitraum (1 Monat nach Training) erhalten bleiben könnte.

Die Hauptannahmen wurden anhand folgender Hypothesen geprüft:

1. tDCS Effekte auf den unmittelbaren Abruf (nach dem Training)

Die wiederholte Kombination von kognitivem Training unter Stimulation führt gegenüber Training unter Scheinstimulation zu einer besseren Gedächtnisleistung (unmittelbarer Abruf nach dem Training) und zeigt sich erst nach mehreren Tagen der Intervention (nach Trainingstag 2, 3; Interaktionseffekt Trainingstag * Stimulation).

$$H0_1: \mu_{\text{atDCS_recall T2,T3}} = \mu_{\text{sham_recall T2,T3}}$$

$$H1_1: \mu_{\text{atDCS_recall T2,T3}} > \mu_{\text{sham_recall T2,T3}}$$

2. tDCS Effekte auf das Vergessen über Nacht (offline Effekt)

Die wiederholte Kombination von kognitivem Training unter Stimulation führt gegenüber Training unter Scheinstimulation zu geringerem Vergessen über Nacht (offline Effekte)

$$H0_2: \mu_{\text{atDCS_offline}} = \mu_{\text{sham_offline}}$$

$$H1_2: \mu_{\text{atDCS_offline}} < \mu_{\text{sham_offline}}$$

3. Länger anhaltende tDCS Effekte

Die wiederholte Kombination von kognitivem Training unter Stimulation führt gegenüber Training unter Scheinstimulation zu einer verbesserten Gedächtnisleistung (höhere Werte im Abruf) beim *verzögerten* Testtermin (post 2), 1 Monat nach dem Training (*delayed recall*).

$$H0_3: \mu_{\text{atDCS_delayed recall}} = \mu_{\text{sham_delayed recall}}$$

$$H1_3: \mu_{\text{atDCS_delayed recall}} > \mu_{\text{sham_delayed recall}}$$

Zusätzlich wurden zu jeder Hypothese post-hoc explorative Kovarianzanalysen durchgeführt. Hierbei wurde untersucht, ob individuelle Faktoren wie Intelligenz, Konsolidierungsleistung, Langzeitgedächtnis und Fähigkeiten im Umgang mit der Testaufgabe auf die angenommenen Zusammenhänge Einfluss nehmen.

2 Methoden

2.1 Überblick

In der vorliegenden Studie wurde ein Gedächtnistraining in Kombination mit Hirn- oder Scheinstimulation mit älteren gesunden Probanden in einem Teilnehmer-verblindeten, randomisierten und Placebo-kontrollierten cross-over Design (Datenerhebung zwischen März 2014 und September 2015) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Die Probanden durchliefen dabei ein 3-tägiges kognitives Training mit einem etablierten (31, 80) assoziativen, visuell-räumlichen Objekt-Lokalisierungs-Lernparadigma (LOCATO) und simultaner Hirn- oder Scheinstimulation. Im Rahmen des kognitiven Trainings (LOCATO30), wurden 30 Abbildungen von Gebäuden auf einem stark schematisierten Stadtplan dargeboten. Die Aufgabe des Probanden war es, sich die Positionen der Gebäude (Objekte) auf dem Stadtplan (Lokalisierung) zu merken, um sie anschließend unmittelbar (nach dem Lernen) oder verzögert wiederzugeben (Abruf).

Vor Trainingsbeginn erfolgte eine ausführliche Baseline-Messung zur Charakterisierung von Probanden- und Stichprobeneigenschaften. Darüber hinaus wurden vor und nach dem Training weitere Leistungen mittels Gedächtnistests erfasst (diese erfassten nicht-trainierte Gedächtnisfunktionen und dienten in der Gesamtstudie der Erhebung etwaiger Transfereffekte). Diese Tests werden im folgenden Abschnitt (2.2 Studienablauf) der Vollständigkeit wegen erwähnt, jedoch wurden nicht alle in der Gesamtstudie erhobenen Variablen im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

Die Studie entsprach den Richtlinien und Anforderungen der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin und wurde in Übereinstimmung mit der *Deklaration von Helsinki* (des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) durchgeführt. Die Erhebung, Auswertung und Archivierung der Daten folgte den Datenschutzbestimmungen des Landes Berlin. Alle Probanden gaben vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und zur Verwendung der Studiendaten zu Forschungszwecken. Eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 300€ wurde nach Abschluss der kompletten Studie (insgesamt 13 Termine von je 1,5-3 Stunden Dauer) ausgezahlt. Die Studie wurde unabhängig von wirtschaftlichen Interessen und/oder Parteien durchgeführt.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Rekrutierung und Ein- und Ausschlusskriterien

An der vorliegenden Studie nahmen im Zeitraum zwischen März 2014 und September 2015 insgesamt 56 gesunde ältere Probanden teil, akquiriert über den Probandenpool des *NeuroCureResearchCenters* (NCRC) der Charité Berlin bzw. über die Gedächtnissprechstunde der Abteilung für Neurologie der Charité Berlin (Campus Charité Mitte), sowie interessierte Zuhörer einer Radiosendung des RBB und Interessenten nach Aushang in Volkshochschulen oder Seniorenvereinen.

Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten 1) Deutsch als Muttersprache, 2) Alter über 50 Jahre, 3) normaler Visus (ggf. korrigiert), 4) Rechts-Händigkeit (definiert als Wert von >40 Punkten im Edinburgh Händigkeitsinventar (99), 5) keine Einnahme von Medikamenten, die das zentrale Nervensystem beeinflussen und 6) normale klinisch-neurologische Untersuchungsbefunde.

Ausschlusskriterien

Als generelle Ausschlusskriterien waren das Vorliegen schwerer internistischer, neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen (wie beispielsweise Epilepsie, vorausgegangener Apoplex, Hirntumore), Erkrankungen, die die Aufmerksamkeitsleistung einschränken, sowie manifeste Demenz nach den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV) und die Einnahme psychoaktiver Medikamente oder (auch gelegentlicher) Drogenabusus definiert. Zusätzlich galten jegliche Kontraindikationen für MRT Untersuchungen oder TMS oder tDCS als weitere Ausschlusskriterien (z.B. Klaustrophobie, Metallimplantate, Herzschrittmacher, Tätowierungen, Schwangerschaft, frühere Schädelfrakturen, frühere Verletzungen oder Operationen am Gehirn).

Für die Gruppe der gesunden älteren Probanden galten weiterhin als Ausschlusskriterien das Vorliegen von 1) Anzeichen von Demenz im *Minimal State Test* (MMST, (100)) mit einem Ergebnis von <26 Punkten, 2) subjektive Gedächtnisdefizite, 3) ein Abweichen vom Mittelwert von >1 Standardabweichung (SD) in den Tests und Subtests der neuropsychologischen Testbatterie CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*, Memory Clinic Basel, www.memoryclinic.ch) hinsichtlich der jeweiligen Normen für Alter, Geschlecht und Bildung, oder 4) Aufmerksamkeitsstörungen.

Die Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte zunächst per Telefon-Screening.

Die Zuteilung auf die Versuchsbedingungen (atDCS oder sham) und die Variation der parallelen LOCATO-Testversionen erfolgte nach einem Teilnehmer-verblindeten, pseudo-randomisierten Verfahren durch die Studienleitung.

2.2.2 Beschreibung der Stichprobe

Von den 56 gesunden älteren Probanden mussten 24 aufgrund verschiedener Umstände von den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen werden: 7 Probanden hatten nach anfänglichem Interesse ihre Meinung geändert oder waren nicht mehr erreichbar, 3 Probanden sagten nach erfolgreichem Studieneinschluss noch nachträglich die weitere Teilnahme ab. In zwei Fällen erfolgte der Ausschluss aufgrund technischer Fehler bei der Untersuchungsdurchführung. 7 Probanden erwiesen sich im Verlauf der Untersuchung als nicht MRT-fähig (z.B. aufgrund von Klaustrophobie). Bei zwei Probanden wiesen die MRT Daten auffällige Befunde auf. Drei weitere Probanden wurden aufgrund auffälliger Befunde in den neuropsychologischen Tests in die Gruppe der MCI – Probanden aufgenommen.

Die verbleibenden 32 gesunden älteren Probanden (22 Frauen, 10 Männer, Altersspanne 53-79 Jahre, Mittleres Alter 67,9 Jahre +/- SD 6,9 Jahre) wurden in der hier vorliegenden Arbeit berücksichtigt.

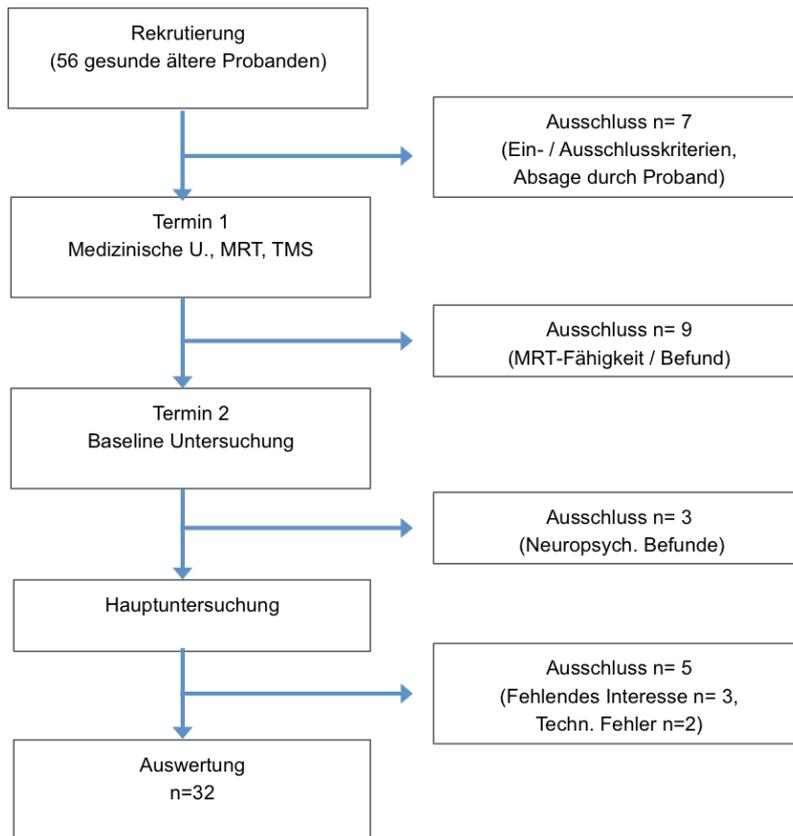


Abbildung 3: Ablaufschema des Probandeneinschlusses

2.2.3 Studienablauf

Insgesamt bestand die Studie aus 13 Terminen pro Proband, die in zwei identischen Studienteilen (siehe Abbildung 4) durchgeführt wurden (Teil 1: Termin 2-7 im ersten Studienteil, Teil 2: Termin 8-13 im zweiten Studienteil) und der Eingangsuntersuchung (Termin 1). Zwischen beiden Studienteilen lag ein Zeitraum von 3 Monaten zur Vermeidung von *carry-over* Effekten. Die Trainingseinheiten erfolgten in jedem Studienteil an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit zusätzlich jeweils einem Tag kognitiver Testungen vor und nach dem 3-tägigen Trainingsblock. Die Eingangsuntersuchungen erfolgten zu Studienbeginn (Termin 1) zur Charakterisierung der Stichprobe (körperliche Untersuchung, MRT, TMS, neuropsychologische Testung, etc).

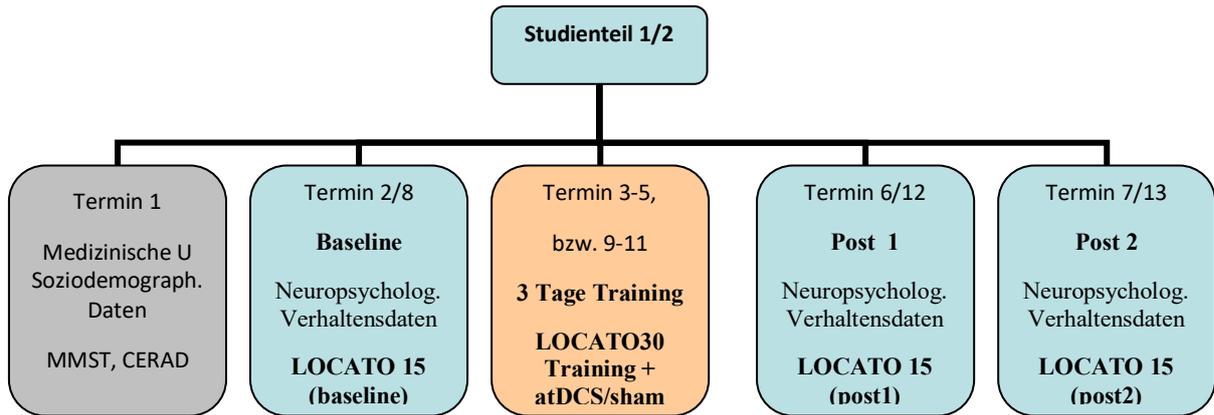


Abbildung 4: Ablaufschema der Studientermine (Studienteil 1 und 2)

Termin 1

Am ersten Studientermin gaben die Teilnehmer ihre schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der Untersuchung.

Anschließend erhielten alle Probanden eine medizinische Untersuchung zum Ausschluss schwerer internistischer Erkrankungen (vgl. Ein-/Ausschlusskriterien). Zudem wurden medizinische und soziodemographische Daten sowie die Händigkeit (*Edinburgh Inventory*, (99)) mittels Fragebögen (Selbst-Auskunft) erhoben. Blutproben wurden zur Bestimmung von genetischen Markern von Demenz gewonnen. Die kognitive Funktionalität wurde mittels der neuropsychologischen Testbatterie CERAD (www.memoryclinic.ch) erfasst, die auch den MMSE (100) beinhaltet. Ebenfalls am ersten Studientermin wurde eine TMS-Untersuchung (Protokoll: gepaarte assoziative Stimulation, *engl.*: PAS) durchgeführt, bei der TMS über dem Motorkortex mit kontralateraler, niedrig-frequenter elektrischer Nervenstimulation kombiniert wird und die Höhe der motorisch evozierten Potentiale (MEP) bestimmt wird. Es erfolgte zusätzlich ein MRT (3 Tesla, Siemens Trio), um im Rahmen der erweiterten Studienauewertung etwaige strukturelle neurologische Korrelate untersuchen zu können und um (atrophische) Veränderungen auszuschließen, die mit der Untersuchung konfundieren würden. Diese Untersuchungen werden im Rahmen weiterer Arbeiten der Arbeitsgruppe betrachtet.

Die folgenden Studien-Termine wurden analog in Studienteil 1 und 2 durchgeführt.

Die Testbedingung des Probanden wurde hierbei gewechselt. Probanden, die im ersten Studienteil Hirnstimulation (atDCS) erhalten hatten, waren im zweiten Studienteil in der sham-Bedingung und umgekehrt. Die Reihenfolge von Stimulations- und sham-Bedingung wurde permutiert und über alle Probanden hinweg ausbalanciert. Die Probanden wurden dabei

kontrolliert (pseudo-randomisiert) einer der beiden Reihenfolgen 1) atDCS-sham oder 2) sham-atDCS zugeordnet. Hierbei wurde auf eine ausgeglichene Geschlechts- und Altersverteilung beider Gruppen geachtet.

Baseline -Messung (Termine 2/8)

Am **zweiten Studientermin** erfolgte die **Baseline-Messung**. Die Probanden bearbeiteten dazu Tests einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie, diese umfasste kognitive und nicht-kognitive Aufgaben.

Zu den **kognitiven** Tests zählten das LOCATO15 Paradigma (eine vereinfachte Version des Trainingsparadigmas, das in Kapitel 2.3 genauer beschrieben wird) und der *Rey Complex Figure Test (RCFT, (101))* als visuell-räumliche Lern- und Gedächtnistests, sowie der *Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, (102))* und der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT, (103)).

Des Weiteren wurden vier Subtests einer computerisierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP,(104)) verwendet: die Subskalen „*Alertness*“ und „*geteilte Aufmerksamkeit*“ des TAP dienten der Erfassung der Reaktion auf visuelle Reize. Zur Testung der Exekutivfunktion wurden die Untertests des TAP *n-back* (Arbeitsgedächtnis) und *Go/NoGo* (zur Erfassung von Hemmungsprozessen) verwendet, sowie der Papier-basierte Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT, (105)). Zudem wurden die visuelle Gedächtnisspanne (Block Tapping-Test (106)) und die numerische Gedächtnisspanne (Wechsler Intelligenztest (107)) getestet. Die **nicht-kognitiven** Tests umfassten Tests und Fragebögen zur Depressivität (*Beck Depression Inventory, BDI, (108)*), zur Stressverarbeitung (SVF120, (109)), zur Lebensqualität (WHOQoL, *WHO Quality of Life, (110)*) und zum allgemeinen Befinden (BSKE (111) und PANAS (112)). In jedem Studienteil beantworteten die Probanden zudem je einmal einen Schlaffragebogen (*Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI, (113)*) und einen Fragebogen zur Erfassung der Leistungsmotivation (*Need for Cognition, NFC, (114)*).

Training (Termin 3-5/ 9-11)

An den **drei aufeinanderfolgenden Trainingstagen** erfolgte das kognitive OLM-Training mit der LOCATO30 Aufgabe (eine genaue Beschreibung hierzu folgt in Kapitel 2.3.1), jeweils entweder unter Hirnstimulation oder Scheinstimulation.

Zunächst wurde an jedem Trainingstermin ein *Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage*, (FAL) durch den Probanden ausgefüllt, der erfragte, ob sich die Probanden an die Vorgaben gehalten hatten, 2 Stunden vor der Untersuchung keinen Kaffee zu trinken und ausreichend zu

schlafen. Es folgte das Anbringen der Messelektroden (Details hierzu siehe Kap. 2.3.2). Jeweils direkt *vor* und *nach* dem Training wurde das momentane Befinden mithilfe des Befindlichkeitsfragebogens (BSKE), erfragt.

Darauf folgte das Training mit dem LOCATO30 Paradigma. Im Anschluss an das Training und den BSKE erfolgte der Abruf des am aktuellen Lerntag Gelernten mit zwei Abrufformaten (Wiedererkennen (IR) und Abruf mit Hinweisreizen (3AFC), Details siehe Kapitel 2.3.1).

Nach jedem Lerntag wurden Anmerkungen des Probanden zum jeweiligen Tag erfragt und ein Fragebogen zur Stimulation (Stimulationswahrnehmung und unerwünschte Nebenwirkungen) erhoben.

An Tag2 und Tag3 des **Trainings** (Termin 4+5 sowie 10+11) erfolgte zusätzlich jeweils *vor* dem Training der Abruf des Gelernten vom Vortag (IR+3AFC).

Post-Test 1 (Termin 6/12).

Am **sechsten Studientermin** erfolgte die **Nacherhebung post1**, und zwar immer genau **einen Tag** nach Abschluss des Trainings. Auch an diesem Termin wurde zunächst die Befindlichkeit mittels FAL und BSKE erfragt. Es folgte der Abruf des Gelernten vom Vortag (Trainingstag 3) aus der LOCATO30 Aufgabe mit beiden Abrufformaten. Im Anschluss daran wurden Anmerkungen des Probanden zu den drei Trainingstagen und zur Stimulation insgesamt (unerwünschte Nebenwirkungen) mittels Fragebogen erfasst. Die weitere Untersuchung beinhaltete post-Messungen zu den Tests der Baselinemessung. Im Einzelnen betraf dies den PANAS, den Block tapping Test, den VLMT und den *Reyfigure* Test sowie den Abruf des LOCATO15. Zusätzlich bearbeiteten die Probanden den NFC Fragebogen zum Kognitionsbedürfnis. Abschließend erhielten alle Probanden ein zweites MRT.

Post-Test 2 (Termin 7/13).

Der **letzte Studientermin** eines jeden Studienteils umfasste die **Nacherhebung post2**, die genau **einen Monat später** stattfand. Diese folgte dem gleichen Schema wie die Messung post1. Im Unterschied zu post1 wurden jedoch bei **post2** anstelle des NFC Fragebogens und des Fragebogens zur Stimulation erneut die Tests WHOQOL und BDI erhoben.

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Lernparadigma LOCATO

Das OLM-Training der vorliegenden Studie erfolgte über das etablierte Trainingsprogramm LOCATO (31, 80), bei dem die Position („Location“) von Gebäuden („Objects“) auf einem schematisierten Stadtplan erlernt und wieder abgerufen werden muss. LOCATO ist ein Computer-basiertes, assoziatives Objekt-Lokalisierungs-Lernparadigma.

Im Rahmen der vorliegenden Trainingsstudie wurde das Paradigma (im Folgenden LOCATO 30 genannt) modifiziert, um es für Wiederholungsmessungen einsetzen zu können. Die Darbietung erfolgte auf Studien-Laptops mit dem Programm „Presentation“ (<https://www.neurobs.com>).

LOCATO 30

Auf einem fiktiven, stark schematisierten und zwei-dimensional dargebotenen Stadtplan werden Fotos von insgesamt 30 verschiedenen Gebäuden (die Originalversion des Paradigmas enthielt 45 items; vgl.(31, 80)) an wechselnden Positionen dargeboten. Aufgabe des Probanden war es, die „richtige“ Position (Zielposition) für das jeweilige Gebäude zu erlernen. Dies geschieht auf der Basis eines statistisches Lernprinzips: jedes Gebäude wird an seiner Zielposition relativ häufiger gezeigt als an den anderen (Distraktor-) Positionen (hier jeweils nur einmal). Das bedeutet, dass mit häufigerer Anzahl an Wiederholungen (Lerndurchgängen) die Wahrscheinlichkeit für das korrekte Erkennen steigt. Der Zielort des einzelnen Gebäudes ist dabei immer exakt derselbe, die Distraktorpositionen sind über die Lernblöcke hinweg niemals dieselben. Die Probanden wurden über das zugrunde liegende Prinzip vorab nicht informiert und erhielten auch keine Rückmeldung über die Richtigkeit ihrer Antworten.

Das Training bestand aus **drei Trainingstagen**. Jeder Trainingstag bestand seinerseits aus je 5 Lerndurchgängen, in denen die Gebäudeposition jeweils nach dem o.g. Muster variiert dargeboten wurde. Pro Lerndurchgang wurden die 30 Gebäude je zweimal an der korrekten Zielposition ($2 \times 30 = 60$) und zweimal ($2 \times 30 = 60$) an einer (jeweils unterschiedlichen) inkorrekten Position (insgesamt 120 Stimuli) für 3 Sekunden gezeigt. Das Inter-Stimulusintervall betrug jeweils 1 Sekunde. Das bedeutet, innerhalb der 4 Sekunden (Präsentation + Inter-Stimulusintervall) mussten die Probanden per Tastendruck auf der Computer-Tastatur entscheiden, ob es sich um die korrekte (JA) oder inkorrekte Position (NEIN) handelte. Die Reihenfolge der Stimuli war zufällig. Über alle 5 Lernblöcke eines Lerntages hinweg wurde die korrekte Gebäude- Positionsverbindung 300 mal, über 3 Lerntage dementsprechend 900 mal

dargeboten, die falsche Position jedoch nur jeweils einmal (dies entspricht einem Verhältnis korrekt zu inkorrekt von 30:1 nach den 3 Lerntagen).

Das LOCATO 30 Paradigma wurde in zwei parallelen Versionen A und B erstellt. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der dargebotenen Stimuli (Version A und B beinhalten verschiedene Sets von Gebäudefotos) und der schematische Stadtplan der Version B ist im Vergleich zur Version A um 180° im Uhrzeigersinn gedreht. Die Vergleichbarkeit dieser parallelen Testversionen war zuvor in einer Voruntersuchung überprüft worden. Die Reihenfolge der Bearbeitung dieser Versionen (Studienteil 1 – Version A; Studienteil 2 – Version B oder anders herum) wurde über die Probanden hinweg ausbalanciert.

Eine Veranschaulichung dieses LOCATO Lernparadigmas zeigt die folgende Abbildung 5:

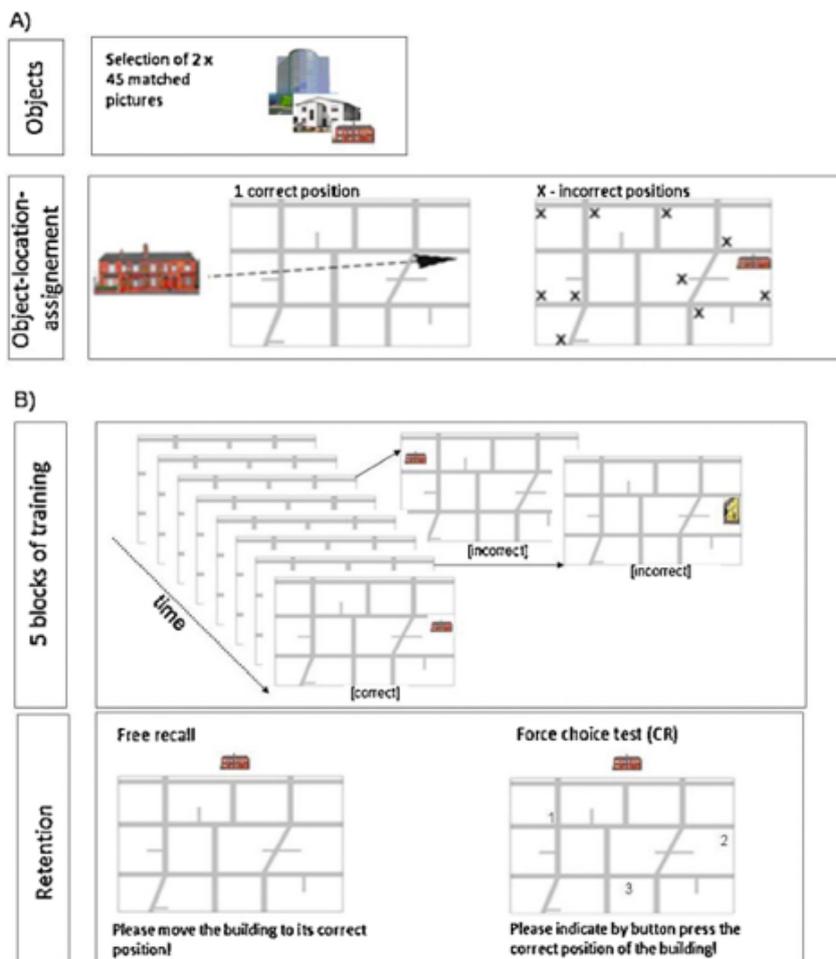


Abbildung 5: LOCATO Lernparadigma mit 45 items (aus: Külzow et al. (80))

Im Anschluss an 5 Lerndurchgänge erfolgte an jedem Lerntag die Gedächtnisprüfung (unmittelbarer Abruf) über einen Gedächtnis-Test. In der Gesamt-Studie wurden, angeregt durch

die Arbeit von Westerberg et al. (38), zwei verschiedene Abrufformate verwendet, die gerade im Hinblick auf MCI Patienten unterschiedlich sensitiv sein sollen. Je 15 der 30 Bilder wurden über einen Abruf-Test mit Hinweisreizen (engl.: *cued-recall*), den *3-Alternative Forced Choice* (3AFC) Test abgerufen und 15 über einen einfachen Wiedererkennungstest (engl.: *item recognition*, IR) erfragt.³ In dieser Arbeit werden nur die Ergebnisse im 3AFC Abruf dargestellt.

Beim 3AFC-Test wird ein Gebäudefoto am oberen Bildschirmrand angezeigt, im Stadtplan sind dazu drei verschiedene Positionen (die korrekte Position und zwei weitere Alternativen) mit den Zahlen 1, 2 und 3 markiert. Der Proband muss nun mit den Zahlentasten (1, 2, 3) auf der Tastatur angeben, auf welcher der drei angebotenen Positionen das Gebäude seinen korrekten Platz hat. (Zum Vergleich: beim IR-Abruf werden 15 Gebäudefotos nacheinander entweder an ihrer korrekten Position gezeigt oder an anderen (neuen) Positionen. Wie beim Lernen entscheidet der Proband hier über Tastendruck (JA/NEIN), ob es sich um die korrekte oder inkorrekte Position handelt).

Im Gegensatz zu den Lerndurchgängen war die Gedächtnis-Abfrage selbstgesteuert (nicht zeitgesteuert), d.h. die nächste Abfrage erfolgte erst, nachdem das vorherige item beantwortet worden war.

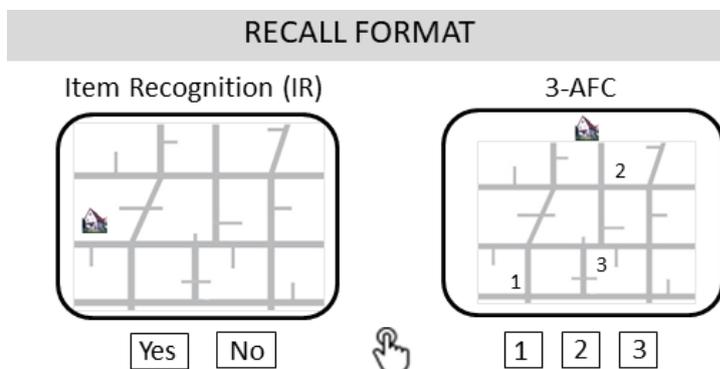


Abbildung 6: Abrufformat (aus: Külzow et al. (1))

LOCATO 15

Die nach der Originalversion LOCATO 45 (31) entsprechend vereinfachte Version (LOCATO 15; (80)) enthält 15 Gebäude-Positionsverbindungen auf einem weniger komplexen Stadtplan,

³ Für IR und 3AFC war zufällig ein Set von je 15 items der 30 Testitems ausgewählt worden, das für die Test-Versionen A und B jeweils getauscht wurde.

die nach dem gleichen Schema erlernt werden müssen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Lernblöcke von ursprünglich 5 für diese Studie auf 3 gekürzt.

Dementsprechend ergeben sich bei LOCATO 15 nur 60 „trials“, in denen die 15 Gebäudefotos zweimal an der korrekten ($2 \times 15 = 30$) und zweimal ($2 \times 15 = 30$) an einer (jeweils unterschiedlichen) inkorrekten Position für 3 Sekunden gezeigt wurden. Das Inter-Stimulusintervall betrug ebenfalls 1 Sekunde. Die Probanden mussten analog zum LOCATO 30 per Tastendruck entscheiden, ob es sich um die korrekte (JA) oder inkorrekte Position (NEIN) handelte. Bei 3 Lernblöcken ergab sich ein Verhältnis von 6:1 (korrekt : inkorrekt). Die Abfrage des Gelernten erfolgte durch einen 3-AFC-Abfrage.

Unterschiede zwischen LOCATO 15 und LOCATO 30 ergaben sich hinsichtlich der unterschiedlichen dargestellten Gebäude, die auch für die verschiedenen Testzeitpunkte (Baseline, post1, post2) jeweils unterschiedlich waren. Der Stadtplan des LOCATO 15 war um 180° gedreht und lag in drei parallelen Versionen A, B und C vor (für die Messzeitpunkte baseline, post 1, post2). Auch diese unterscheiden sich hinsichtlich der dargebotenen Gebäudefotos. Der Stadtplan der Version B ist im Vergleich zu Version A horizontal gespiegelt, der Stadtplan der Version C ist im Vergleich zu Version A vertikal gespiegelt. Die Reihenfolge der dargebotenen Stadtpläne war über die Probanden hinweg ausbalanciert.

Eine Veranschaulichung der beiden Test-Versionen LOCATO 15 und LOCATO 30 zeigt die folgende Abbildung.

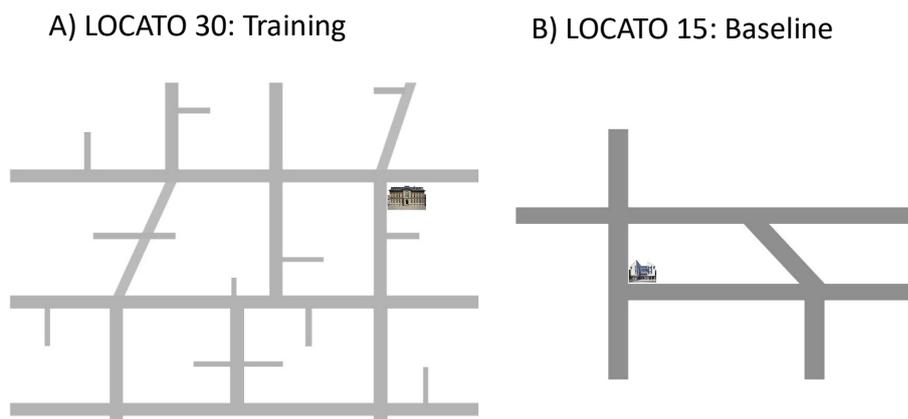


Abbildung 7: Beispielabbildungen der Lernaufgaben von Locato 30 und Locato 15

2.3.2 Anodale transkranielle Gleichstromstimulation (atDCS)

Für die konstante, niedrigschwellige Gleichstrom-Applikation wurde das Batterie-betriebene tDCS-Gerät „DC-Stimulator“ der Firma NeuroConn® (Ilmenau, Deutschland) verwendet. Die

Applikation erfolgte jeweils zu Beginn des OLM-Trainings mittels zweier Elektroden, einer anodalen Stimulationselektrode und einer kathodalen Referenzelektrode. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurde die Haut des Probanden vor Anbringen der Elektroden mit einem Hautdesinfektionsmittel desinfiziert. Die Elektroden wurden in mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Schaumstoff-Schwämmchen (anodale Elektrode 5x7cm; Referenzelektrode 10x10cm) eingebracht und mittels Gummibändern am Kopf des Probanden befestigt. Die Elektrodenplatzierung der anodalen Stimulationselektrode erfolgte (analog zu der Studie von Flöel et al. (31)) über dem rechten temporo-parietalen Kortex, an Elektrodenposition T6 gemäß dem internationalen 10-20 EEG-System. Die Referenzelektrode (10x10cm) wurde über der kontralateralen (linken) Supraorbitalregion angebracht (vgl. (31)). Aufgrund der Größe dieser Elektrode resultiert eine geringe Stimulationsdichte über diesem Areal und bedingt eine ineffektive Stimulation (1, 94, 115). Eine Übersicht über die Elektrodenpositionierung und die Versuchsanordnung bietet Abbildung 8.

Da Effekte von tDCS erst ab einer Stimulationsdauer von mehreren Minuten zu erwarten sind und die Probanden im Rahmen der vorliegenden Teilnehmer-verblindeten Studie nicht bemerken sollten, in welcher Versuchsbedingung sie sich befanden, erfolgte in beiden Versuchsbedingungen (Stimulations- und Kontrollbedingung) eine Stimulation im kontinuierlichen Applikationsmodus (*single-mode*) mit einer Stimulationsstärke von einem Milliampère (1mA). Dabei wurde die Stromstärke jeweils zu Beginn und zum Ende der Stimulation über eine Dauer von 10 Sekunden graduell erhöht bzw. erniedrigt (*fade-in, fade-out*). Auf diese Weise konnte in beiden Versuchsbedingungen das anfängliche, vorübergehende Kribbelgefühl über dem Stimulationsort ausgelöst werden, damit dem Probanden Beginn und Ende der Stimulation möglichst wenig auffielen (vgl. (67)). Für die Stimulationsbedingung wurde eine Stimulationsdauer von 1200 Sekunden (20 Minuten) festgelegt (in etwa bis zum 3.-4. Lernblock der OLM-Aufgabe), wohingegen für die *sham*-Bedingung eine Placebo-ähnliche Stimulationsdauer von nur 30 Sekunden zum Einsatz kam (vgl.(31, 80)). Nach der *fade-out* Phase von 10 Sekunden schaltete sich das Gerät selbständig wieder ab. Der letzte Lernblock (5) des Trainings und der anschließende Wissens-Abruf erfolgten demnach auch in der Stimulationsbedingung ohne Stromapplikation.

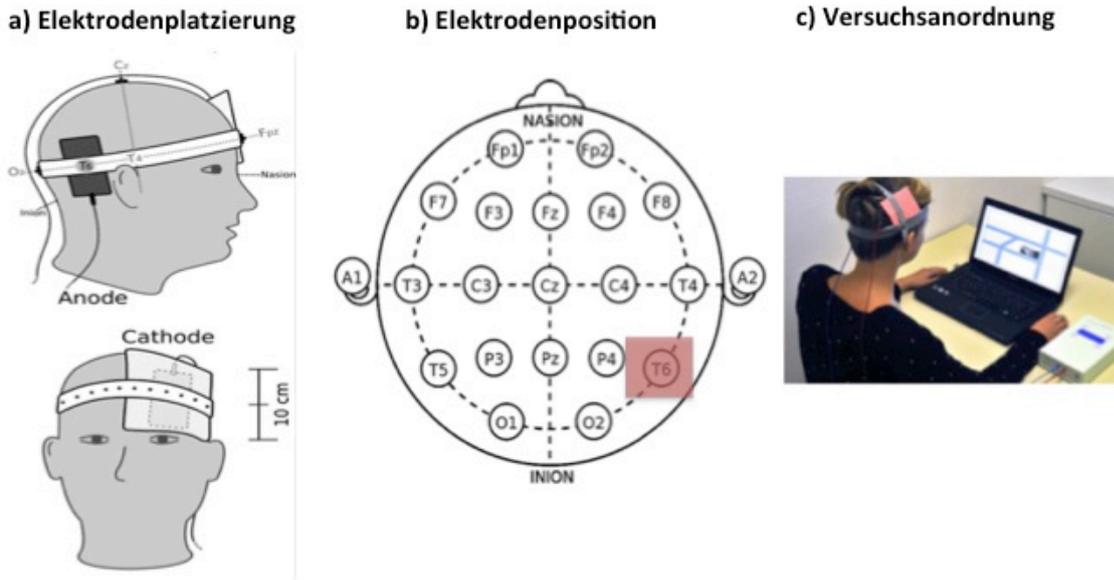


Abbildung 8: Elektrodenposition und Versuchsanordnung. a) Elektrodenplatzierung (aus: Külzow et al. (1)). b) Elektrodenposition T6 nach dem 10/20 System (modifiziert nach Rojas et al. (116)). c) Versuchsanordnung (Foto der AG Prof. Flöel, NRCR Charité Berlin; die Einwilligung zur Verwendung liegt vor).

2.4 Untersuchungsdesign und Variablen

2.4.1 Versuchsplan und zentrale abhängige Variablen

Die vorliegende Studie folgte einem pseudo-randomisierten und in Bezug auf Alter und Geschlecht kontrollierten *cross over* -Versuchsdesign.

In dem Teilnehmer-verblindeten und Placebo-kontrollierten Messwiederholungsdesign wurden die beiden Untersuchungsbedingungen (OLM-Training mit, bzw. ohne Stimulation) in zwei Studienteilen über mehrere Messzeitpunkte (3 Trainingstermine; vgl. Abbildung 3) hinweg nacheinander bei jedem Probanden durchgeführt.

Es lag ein zweifaktorieller Versuchsplan vor, bestehend aus dem Faktor Bedingung (atDCS vs. sham) und dem Faktor Zeit (Zeitpunkt des Gedächtnis-Abruf an mehreren Tagen), dessen Abstufung in Abhängigkeit der analysierten abhängigen Variablen variieren konnte.

Wie Abbildung 9 zeigt, wurde über 3 Tage das LOCATO30-Training appliziert und die Gedächtnisleistung an den 3 Trainingstagen sowie einen Tag (post1) und einen Monat (post2) später erfasst. Das Training erfolgte entweder simultan mit atDCS oder unter sham-Stimulation. Um zusätzlich zum Abruf nach dem Lernen (nL) offline Effekte (Vergessen über Nacht) in Anlehnung an Reis et al. (75) zu quantifizieren, wurde vor jedem neuen Lerntag (vor Lernen, vL) die Gedächtnisleistung erfasst.

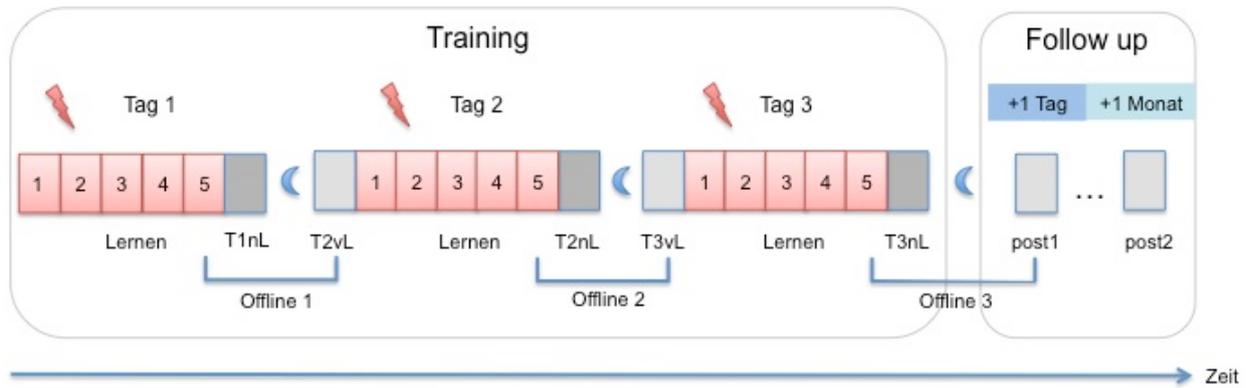


Abbildung 9: Ablaufschema für das LOCATO30 Training und die Follow-up Termine post1 und post2

Als primäre **abhängige Variablen** wurde in dieser Arbeit die Gedächtnis-Leistung im Abruf des LOCATO30 (3AFC) zu den verschiedenen Messzeitpunkten bzw. Tagen (T) nach dem Lernen (T1nL = 1. Trainingstag nach dem Lernen, T2nL= 2. Trainingstag nach dem Lernen, T3nL = 3. Trainingstag nach dem Lernen) und vor dem Lernen (vL) (T2vL= Tag 2 vor dem Lernen; T3vL = Tag 3 vor dem Lernen) sowie nach Trainingsabschluss (post1= 1 Tag später; post2= 1 Monat später) erfasst und über die Anzahl korrekt erinnelter Häuser-Positionen (ausgedrückt in Prozent) quantifiziert.

Die Abrufleistung wurde weiter aggregiert, um verzögerte und offline Effekte im Gedächtnisabruf zu prüfen. Offline Effekte messen die Veränderungen über Nacht (Differenz zwischen Abrufleistung vor einem Training – Lernleistung im letzten Trainingsdurchgang des Vortags).

Die Einstellung des atDCS Gerätes wurde anhand einer Randomisierungsliste vorgenommen. Die Probanden waren dabei pseudo-randomisiert einer der beiden Versuchsbedingungen (1 oder 2, siehe Tabelle 2) und jeweils einer der beiden parallelen LOCATO30 Versionen (A oder B) zugewiesen, um mögliche Reihenfolge-Effekte zu vermeiden.

Tabelle 2: Übersicht: Reihenfolge der Versuchsbedingungen

Reihenfolge	Studienteil 1	Studienteil 2
1	Stimulation (LOCATO 30 + atDCS) (n= 16)	Sham (LOCATO 30 + sham) (n= 16)
2	Sham (LOCATO 30 + sham) (n= 16)	Stimulation (LOCATO 30 + atDCS) (n= 16)
N = 32		

Als **Kontrollvariable** wurde die Kurzversion der LOCATO Aufgabe (LOCATO15) als Baseline-Messung erhoben. LOCATO15 (80) ist in Aufbau und Anforderungen identisch mit der LOCATO30-Aufgabe, enthält jedoch weniger Items und weniger Lerndurchgänge (Details siehe Abschnitt 2.3.1 Lernparadigma Locato). Dieser Test diente der Erfassung der Ausgangsleistung in einer zu LOCATO30 analogen, visuell-räumlichen Aufgabe, als Indikator für die generelle Fähigkeit im Umgang mit der Lernaufgabe.

Des Weiteren wurden als neuropsychologische Tests der Mehrfach-Wortschatztest (MWT) als Indikator für prämorbid Intelligenz, der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) mit den Subskalen „M-Worte“ und „Tiere“ zur Erfassung der formallexikalischen und semantischen Wortflüssigkeit, sowie der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) mit den Lernleistungen im Durchgang 5 (DG5) und 7 (DG7) sowie dem Konsolidierungsindex (DG5 minus DG7) als Marker für die Gedächtniskonsolidierungsleistung erhoben. Diese Variablen dienten der Beschreibung der Stichprobe und zeigten als Kovariaten moderierenden Einfluss auf die zu testenden Zusammenhänge.

In der Gesamtstudie wurden weitere Variablen zur Erfassung von Transfereffekten auf zuvor trainierte und nicht-trainierte Aufgaben erhoben. Diese sind nicht Teil der vorliegenden Arbeit, daher wird im Folgenden auf eine detailliertere Beschreibung verzichtet (hierzu siehe auch Külzow et al. (1)).

2.5 Statistische Analyse

Die Aufbereitung der Rohdaten des Programms LOCATO30 erfolgte mittels Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft Office 2003. Die weitere Bearbeitung, Aggregation und letztlich die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der statistischen Analysesoftware SPSS Statistics 24 und 25 ® von IBM.

2.5.1 Berechnung der abhängigen Variablen

Die Abrufleistung (3AFC) in der LOCATO30 Aufgabe wurde analog zu den Studien von Flöel et al. (31) und Külzow et al. (80) operationalisiert und als Prozentzahl korrekter Antworten für die Messzeitpunkte nach dem Lernen (T1nL, T2nL, T3nL), vor dem Lernen (T2vL, T3vL) und nach dem Training (post1, post2) wie folgt bestimmt:

Um mögliche Rate-Effekte aus den Daten zu bereinigen (Ratewahrscheinlichkeit beim 3AFC Abruf = 1/3), wurde eine Rate-Korrektur (Prozent Richtig_korrigiert, PRk) für alle abhängigen Variablen vorgenommen. Diese berechnete sich wie folgt:

$$PRk_{3AFC} = (\text{Anzahl hits} - (\text{Anzahl Fehler} / \text{Anzahl Antwortalternativen}-1)) / 15 \text{ Aufgaben} * 100.$$

Für den unmittelbaren Abruf nach Abschluss des jeweiligen Lerntages wurden die Variablen PRk_{3AFC_T1nL}, PRk_{3AFC_T2nL}, PRk_{3AFC_T3nL} und für den verzögerten Abruf nach einem Monat die Variable PRk_{3AFC_post2} herangezogen.

Zur Quantifizierung von Offline-Effekten (Vergessen über Nacht) wurde die Differenz zwischen der Abrufleistung vor dem Training und der Lernleistung am Vortag gebildet (siehe Abbildung 9). Für die Lernleistung am Vortag wurde die Leistung im letzten der fünf Lernblöcke (L5) herangezogen. Für die Bestimmung der Lernleistung gingen sowohl korrekt erkannte („hits“) als auch korrekt zurückgewiesene („correct rejections“) Antworten mit ein, ausgedrückt als Prozent Richtig (PR): $PR = ((\text{Anzahl hits} + \text{Anzahl correct rejections})/120)*100$.

Daraus abgeleitet wurden folgende Differenzen gebildet:

$$\text{Offline 1 (Tag2 vor Lernen – Tag1 Lernblock 5): } OFF1 = PRk_{3AFC_T2vL} - PR_{L5T1}$$

$$\text{Offline 2 (Tag3 vor Lernen – Tag2 Lernblock 5): } OFF2 = PRk_{3AFC_T3vL} - PR_{L5T2}$$

$$\text{Offline 3 (post1 – Tag3 Lernblock 5): } OFF3 = PRk_{3AFC_post1} - PR_{L5T3}$$

2.5.2 Datenaggregation und statistische Analyseverfahren zur Prüfung der Hypothesen

Für die Prüfung der Hypothesen wurden die Daten aus den beiden Studienteilen jeweils zu einer atDCS und sham Bedingung aggregiert, unabhängig davon, in welcher Abfolge (1 oder 2) die Daten erhoben wurden.

Dazu wurden alle Variablen der Reihenfolge 1 (Studienteil 1: atDCS, Studienteil 2: sham), die unter der Bedingung atDCS erhoben wurden (hier im Studienteil 1) mit den Daten der Reihenfolge 2 (Studienteil 1: sham, Studienteil 2: atDCS), die ebenfalls unter atDCS erhoben wurden (hier im Studienteil 2), zusammengeführt und als eine neue, aggregierte Variable (_STIM) gespeichert. Genau so wurde mit den Daten verfahren, die unter der Scheinstimulations-Bedingung (_SHAM) erhoben worden waren.

Für die Überprüfung der Hypothese 1 (Effekte auf den *unmittelbaren* Abruf nach dem Lernen) an jedem der drei Trainingstage (T) wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen mit den Innersubjekt-Faktoren BEDINGUNG (atDCS, sham) und ABRUFTAG (T1, T2, T3) berechnet. Als abhängige Variable diente die aggregierte Variable (STIM und SHAM) der Abrufleistung (PRk, ratekorrigiert) an den Trainingstagen T1-3, jeweils *nach* dem Lernen.

PRk_RnL_T1stim/sham, PRk_RnL_T2stim/sham, PRk_RnL_T3stim/sham

Hypothese 2 (*offline* Effekte über Nacht (N) nach dem Lernen) wurde mittels Varianzanalyse für Messwiederholung mit den Innersubjekt-Faktoren BEDINGUNG (atDCS, sham) und NACHT (N1, N2, N3) berechnet.

Es wurden die aggregierten Variablen (STIM/SHAM) der Differenzwerte OFF1_stim/sham, OFF2_stim/sham, OFF3_stim/sham verwendet.

Die Prüfung der Hypothese 3 (*verzögerte/ länger anhaltende* Effekte nach dem Training) erfolgte mittels Varianzanalyse mit den Innersubjekt-Faktoren BEDINGUNG (2: atDCS, sham) und Zeit (2: T3, post2).

Für Trainingstag 3 (T3) wurde die aggregierte (STIM/SHAM) Variable der Lernleistung im letzten Lernblock (L5T3) für die Analyse herangezogen. Als weitere abhängige Variable diente die Abrufleistung im 3AFC Abruf am Termin 5 (post2). Es wurde die ratekorrigierten (PRk), aggregierte (STIM/SHAM) Variable verwendet:

PRk_R_Tag5stim/sham, PR_{L5T3} stim/sham

Alle Annahmen wurden auf einem Alpha-Niveau von 0.05 geprüft. Als Schätzer für die Effektstärke der Varianzanalysen wurde das Partielle Eta-Quadrat berechnet.

Zur Prüfung auf moderierende Variablen wurden post-hoc explorative Kovarianzanalysen durchgeführt. Als Kovariaten wurden hierfür die Testwerte von Tests der Baseline-Untersuchung herangezogen. Dies betraf die allgemeine Fähigkeit im Umgang mit der LOCATO-Aufgabe (Prozentsatz korrekter Antworten der Blöcke 1-3 im LOCATO15, Variable PR_BL1-3_baseLoc15), die Leistung im MWT (MWT_BL) und die Leistung im VLMT (letzter Durchgang DG7_BL und Konsolidierungsindex DG5-DG7_BL).

2.5.3 Voraussetzungen der Signifikanztests

Für die Berechnung der Abrufleistung wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen (GLM, repeated measures) berechnet. Voraussetzungen hierfür sind: Normalverteilung der abhängigen Variablen und Varianzhomogenität der einzelnen Faktorstufen, sowie die Homogenität der Korrelationen zwischen den Faktorstufen (Zirkularitätsannahme) (vgl. z.B. (117)).

Die Überprüfung der (univariaten) Normalverteilung erfolgte über den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Nach Bortz (117) sind Varianzanalysen relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung, bei genügend großen Stichproben und gleichen Stichprobenumfängen. Das Kriterium gleicher Stichprobenumfänge war in dieser Untersuchung erfüllt. Daher wurde auch bei Verstößen gegen die Normalverteilung eine weitere Berechnung (Varianzanalyse) durchgeführt, unter Berücksichtigung der Verteilungscharakteristika in Q-Q-Verteilungsdiagrammen sowie Exzess und Schiefe der Verteilung.

Die Prüfung auf Varianz-Homogenität erfolgte mittels Mauchly-Tests auf Sphärizität. Dieser überprüft die Varianz-Kovarianz-Matrizen auf Homogenität, wobei geprüft wird, ob die Varianzen und die Korrelationen zwischen den einzelnen Stufen der Messwiederholungsfaktoren gleich sind. Der Test gilt für Messwiederholungsdesigns, bei denen mindestens ein Messwiederholungsfaktor mehr als zwei Stufen hat. Die Überprüfung der Voraussetzungen ist den einzelnen Hypothesentests jeweils vorangestellt.

Des Weiteren wurden explorative Kovarianzanalysen zur Prüfung auf moderierende Variablen durchgeführt. Die Voraussetzungen hierfür sind im Wesentlichen gleich denen der Varianzanalysen, zusätzlich gilt die Annahme homogener Steigungen der Regressionen innerhalb der Stichproben (118). Die Kovarianzanalyse ist nach Bortz & Schuster (118) ein sehr robustes Verfahren und Verletzungen der Voraussetzungen führen bei gleich großen Stichprobenumfängen nicht zu einer erhöhten alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit und beeinflussen auch nicht entscheidend die Teststärke. Zu Fehlentscheidungen kommt es erst dann, wenn gleich alle drei Annahmen (gleiche Stichprobengröße, homogene Innerhalb-Regressionen und normalverteilte Residuen) verletzt sind (118). Im vorliegenden Fall waren die Stichproben exakt gleich groß.

T-Tests wurden zum Mittelwertvergleich unabhängiger Stichproben, sowie für post-hoc Untersuchungen von Haupt- und Interaktionseffekten aus den Varianzanalysen (abhängige Stichproben) verwendet. Die statistischen Voraussetzungen für T-Tests sind Intervallskalenniveau der Daten, Normalverteilung der Grundgesamtheit und Varianzhomogenität der Stichproben. Gegenüber Verletzungen dieser Voraussetzungen ist der T-Test relativ robust. Fehlentscheidungen treten vor allem dann auf, wenn sowohl die Varianzen

heterogen als auch die Stichprobenumfänge unterschiedlich sind. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurden Kolmogorov-Smirnov-Tests berechnet.

Bei Bedarf wurden non-parametrische Tests (Chi-Quadrat Test) zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik zur Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Für die vorliegende Studie wurde eine Stichprobe von insgesamt 32 Personen betrachtet. Darunter waren 22 Frauen und 10 Männer, entsprechend 68,7% Frauen und 31,3% Männer. Die Altersspanne betrug 53-79 Jahre, das mittlere Alter lag bei 67,9 Jahren (SD 7,0 Jahre, Median 67,5 Jahre).

Die Probanden hatten eine Ausbildungsdauer von durchschnittlich 15,2 Jahren (SD: 2,8 Jahre, Median: 16 Jahre, N= 31) und einen MMST-Testwert von 26-30 Punkten (AM= 29,1, SD= 1,3; N=32). Der BDI-Testwert lag im Mittel bei 3,3 Punkten (SD=2,7; Median=3, Modus=0; N=31). Der MWT-Test (Test für prämorbid Intelligenz) zeigte einen Mittelwert von 32,9 Punkten (Range: 29-36, SD= 1,8; N=29). Der RWT (Subskalen M-Worte und Tiere) und der VLMT (Lern-Durchgang 5 und 7, sowie der Konsolidierungsindex (DG5 minus DG7)) wurde für die Bestimmung der verbalen Lern- und Gedächtnisleistung erhoben. Als weitere, möglicherweise einflussnehmende Variable (und als Indikator für die Leistung in einer zur LOCATO 30 Aufgabe vergleichbaren Leistung), war die Abrufleistung im LOCATO 15 Test bei der Baseline Untersuchung (Studienteil 1) für beide Untersuchungsgruppen erhoben worden. Dabei wurde der Prozentsatz korrekter Antworten („Prozent Richtige“, PR) über die 3 Lernblöcke hinweg und die gesamte Prozentsumme (BL 1-3) betrachtet. Einen Überblick über die Charakteristika der Gesamtstichprobe bieten die Tabellen 3 und 4.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik Gesamtstichprobe (N=32)

		N	fehlen	Min	Max	MW	Modus	SD
Soziodemograph. Daten	Alter	32	0	53	79	67,9	75	7
	Ausbildungsjahre	31	1	10	20	15,2	16	2,8
	BDI	31	1	0	11	3,3	0	2,7
	MMST	32	0	26	30	29,1	30	1,3
	MWT	29	3	29	36	32,9	33	1,8
Kognitive Daten	RWT M Worte	32	0	9	26	14,8	12	4,7
	RWT Tiere	32	0	12	38	23,6	22	5,9
	VLMT DG5-7*	32	0	-2	7	2,13	0	2,4
	VLMT_DG7	32	0	4	15	10,8	9	3,0
	LOC15 BI1	32	0	35,0	68,3	52,7	61,7	8,8
	LOC15 BI2	32	0	25,0	83,3	57,2	48,3	11,5
	LOC15 BI3	32	0	25,0	90,0	62,3	65,0	12,8
LOC15 BI1-3	32	0	28,9	74,7	57,4	49,4	9,7	

*VLMT DG5-7=Konsolidierungsindex des VLMT (Vergessen durch verzögerten Abruf, DG5 minus DG7).
 Min= Minimum, Max= Maximum, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. RWT=Regensburger Wortflüssigkeitstest. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BI=Lernblöcke 1-3 und BL1-3=Summenscore BI1-3).

Tabelle 4: Häufigkeiten Geschlecht und Bildungsabschluss

N=32		N	Prozent
Geschlecht	Männer	10	31,3
	Frauen	22	68,7
	Gesamt	32	100
Höchster Abschluss	Haupt/ Volksschule	1	3,1
	Mittlere Reife	9	28,1
	Abitur	5	15,6
	Universität	17	53,1
	Gesamt	32	100

Die Variable „Höchster Bildungsabschluss“ zeigt, dass die Probanden sehr gut ausgebildet waren: über die Hälfte der Stichprobe (17 der 32 Probanden) besaß einen Universitätsabschluss (entsprechend 53,1%), weitere 5 Teilnehmer (15,6%) hatten das Abitur und 9 Probanden (28,1%) besaßen die Mittlere Reife.

Die Verwendung der beiden parallelen Testversionen (A und B) des LOCATO30 Paradigmas wurde für alle Probanden über beide Studienteile kontrolliert und war annähernd ausbalanciert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeiten der Locato Testversionen A und B

Studienteil	LOCATO Version	Häufigkeit	Prozent
Studienteil 1	A	15	46,9
	B	17	53,1
Studienteil 2	A	17	53,1
	B	15	46,9

Für eine Übersicht über die Treatmentvariationen siehe Tabelle „Treatmentvariationen“ im Anhang.

Die Wahrnehmung der Stimulation wurde mittels Fragebögen zur Stimulation nach jedem Trainingstag und an post2 erhoben (vergleiche Kapitel 2.2.3). Wie in Külzow et al. (1) beschrieben, standen von 30 der 32 Probanden alle Fragebogen-Daten zur Analyse zur Verfügung. Die Auswertung ergab, dass die Teilnehmer-Verblindung in Bezug auf die Stimulationsbedingung hinreichend gelungen war: 13 der 32 Probanden gaben an, niemals atDCS erhalten zu haben und 8 Teilnehmer glaubten, in beiden Studienteilen atDCS erhalten zu haben (1). Nur 9 Probanden gaben an, einmal in der Stimulationsbedingung gewesen zu sein, wobei nur 7 von ihnen den Studienteil korrekt angeben konnten (1). Querschnittsvergleiche ergaben, dass die Teilnehmer weder im ersten ($\chi^2 = 0,4$) noch im zweiten Studienteil ($\chi^2 = 2$) sicher einschätzen konnten, welcher Bedingung sie angehörten (1). Die Stimulation wurde insgesamt gut vertragen: auf einer 6-stufigen Skala (0= „überhaupt nicht“ bis 6= „extrem“) wurde die Wahrnehmung von unangenehmen Empfindungen durch die Stimulation als „sehr gering“ bewertet (atDCS: MW=0,9, SD=1,2 und sham: MW=0,7, SD=0,9). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($Z=-1,19$) (1).

3.1.2 Beschreibung & Analyse der Teilstichproben der beiden Interventionsreihenfolgen

Die Studie folgte einem cross-over Design, bei dem die Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt wurden und in unterschiedlicher Reihenfolge die zwei Versuchsbedingungen (atDCS und sham) in den beiden Studienteilen durchliefen. Überprüft wurde, ob sich die zwei pseudo-randomisiert gebildeten Reihenfolge-Gruppen zufällig hinsichtlich ihrer Merkmale wie Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, etc. (Kontrollvariablen) unterschieden. Die deskriptive Statistik wurde daher für beide Reihenfolge-Gruppen getrennt betrachtet und zentrale Variablen wurden analysiert. Einen

Ergebnisse

Überblick über die Stichprobenparameter, getrennt nach ihrer Zugehörigkeit zur Reihenfolge (1= atDCS-sham, versus 2= sham-atDCS), bietet Tabelle 6.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der beiden Reihenfolgen (N=16 pro Reihenfolge)

Reihenfolge	Variablen der Baseline	N	fehlen	Min	Max	MW	SD	
1 tDCS-sham	Soziodemograph. Daten	Alter	16	0	55	78	69,1	6,4
		Ausbildungsjahre	15	1	10	20	14,7	3,1
	Kognitive Daten	BDI	16	0	0	6	2,8	2,4
		MMST	16	0	26	30	29,0	1,3
		MWT	14	2	29	35	32,0	2,0
		RWT M-Worte	16	0	10	26	15,8	4,8
		RWT Tiere	16	0	12	38	23,9	6,7
		VLMT DG7	16	0	4	15	9,8	2,7
		VLMT DG5-7*	16	0	-1	7	2,9	2,4
		LOC15 BI1	16	0	35,0	63,3	50,0	8,3
		LOC15 BI2	16	0	25,0	83,3	53,6	8,7
		LOC15 BI3	16	0	25,0	78,3	57,6	12,5
	LOC15 (BI1-3)	16	0	28,9	74,4	53,8	9,9	
	2 sham-tDCS	Soziodemograph. Daten	Alter	16	0	53	79	66,8
Ausbildungsjahre			16	0	11	19	15,7	2,5
Kognitive Daten		BDI	15	1	0	11	3,7	3,1
		MMST	16	0	27	30	29,1	1,3
		MWT	15	1	32	36	33,7	1,2
		RWT M-Worte	16	0	9	23	13,9	4,5
		RWT Tiere	16	0	16	35	23,3	5,2
		VLMT DG7	16	0	7	15	11,8	3,0
		VLMT DG5-7*	16	0	-2	5	1,4	2,3
		LOC15 BI1	16	0	35,0	68,3	55,3	8,8
		LOC15 BI2	16	0	43,3	73,3	60,7	8,7
		LOC15 BI3	16	0	46,7	90,0	67,1	11,6
LOC15 (BI1-3)		16	0	47,2	73,3	61,0	8,3	

*VLMT DG5-7=Konsolidierungsindex des VLMT (Vergessen durch verzögerten Abruf). Min= Minimum, Max= Maximum, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. RWT=Regensburger Wortflüssigkeitstest. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BI=Lernblöcke 1-3 und BL1-3=Summenscore BI1-3)

Beide Reihenfolge-Gruppe (1= atDCS-sham und 2= sham-atDCS) bestanden aus jeweils 16 Probanden, darunter je 5 Männer (31,3%) und 11 Frauen (68,8%). Die Häufigkeitstabelle

Ergebnisse

(Tabelle 7) zeigt, dass beide Reihenfolgen sich jedoch hinsichtlich des erreichten Ausbildungsniveaus unterschieden: häufigster Abschluss in Reihenfolge 1 war die Mittlere Reife (43,8%), in Reihenfolge 2 hingegen ein Universitätsabschluss (68,8%).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung Geschlecht und Bildungsabschluss in den Reihenfolge-Gruppen

Reihenfolge			N	Prozent	
1) tDCS-sham	Geschlecht	Männer	5	31,3	
		Frauen	11	68,8	
		Gesamt	16	100	
	Höchster Abschluss	Haupt/ Volksschule	0	0	
		Mittlere Reife	7	43,8	
		Abitur	3	18,8	
		Universität	6	37,5	
		Gesamt	16	100	
	2) sham-tDCS	Geschlecht	Männer	5	31,3
			Frauen	11	68,8
Gesamt			16	100	
Höchster Abschluss		Haupt/ Volksschule	1	6,3	
		Mittlere Reife	2	12,5	
		Abitur	2	12,5	
		Universität	11	68,8	
		Gesamt	16	100	

Die Betrachtung der deskriptiven Statistik (oben) zeigt, dass sich die Reihenfolge-Gruppen hinsichtlich des Alters leicht unterscheiden. Der Mittelwert lag in Reihenfolge 1 bei 69,06 Jahren (N=16, SD=6,361), in Reihenfolge 2 bei 66,81 (N=16, SD= 7,615) Jahren.

Auch der Testwert des MWT als Schätzer für prämorbid Intelligenzleistung wies zur Baseline Messung unterschiedliche Mittelwerte auf (Reihenfolge 1: MW=32, SD=2,0 N=14 vs. Reihenfolge 2: MW=33,7 SD=1,2 N=15).

Die Subskala „M-Worte“ des RWT erzielte zur Baseline im Mittel in Reihenfolge 1 höhere Werte (MW=15,8 SD=4,8 N=16) als in Reihenfolge 2 (MW=13,9 SD=4,5 N=16), die Werte im letzten Subtest (DG7) des VLMT lagen bei Baseline hingegen in Reihenfolge 2 etwas höher (MW=11,8 SD=3,0 N=16) als in Reihenfolge 1 (MW=9,8 SD=2,7 N=16).

Der Konsolidierungsindex des VLMT (DG5-DG7) weist auf höhere Konsolidierungsleistung (geringere Werte in der Differenz) in Reihenfolge 2 (MW=1,4 SD=2,3 N=16) gegenüber Reihenfolge 1 (MW=2,9 SD=2,4 N=16).

Auch im LOCATO 15 Baseline Test war die Reihenfolge 2 im Mittel besser (Block 1-3: MW=61,0 SD=8,3 N=16) als Reihenfolge 1 (Block 1-3: MW=53,8 SD=9,9 N=16), dies zeigt

sich bereits in Block 1 und Block 2 in der Tendenz und wird in Block 3 und dem Summenscore Bl 1-3 am deutlichsten.

Zur Überprüfung der betrachteten Unterschiede auf statistische Signifikanz wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Die Testung der Voraussetzungen auf Normalverteilung (Kolmogorov–Smirnov Test, K-S-Test) und Varianzgleichheit (Levene-Test) wurden überprüft. Der K-S-Test auf Normalverteilung ergab für die Variablen Ausbildungsdauer (Reihenfolge 2), sowie die RWT Subskala M-Worte, den MWT (Reihenfolge 1) und den Konsolidierungsindex des VLMT (DG5-7, Reihenfolge 2) signifikante Ergebnisse im Sinne von Verstößen gegen die Normalverteilung (vgl. Tabelle 8). Da der T-Test gegen Verstöße der Voraussetzungen relativ robust ist und nach Begutachtung der normalverteilten Q-Q-Diagramme bzgl. der betreffenden Variablen keine schweren Verstöße vorlagen, wurde trotz des K-S-Testergebnisses für diese Variablen ein T-Test berechnet.

Tabelle 8: Test auf Normalverteilung zur Beschreibung der Teilstichproben

Kolmogorov-Smirnov-Test*						
	Ausbildungsjahre_2*	RWT M-Worte_1*	RWT M-Worte_2*	MWT_1*	DG5-7_2*	DG7_2*
N	16	16	16	14	16	16
df	16	16	16	14	16	16
Statistik für Test	,299	,235	,239	,265	,227	,213
Sig.	,000	,019	,015	,008	,027	,052

*Nur signifikante Ergebnisse werden berichtet. 2= Reihenfolge 2, 1= Reihenfolge 1. N= Anzahl Probanden, df= Freiheitsgrade, Sig.= Signifikanz.

Der T-Test wurde bezüglich folgender Variablen durchgeführt: Alter, Ausbildungsdauer, MWT Testwert zur Baseline, RWT Subskala „M-Worte“ bei Baseline, VLMT Wert im letzten Test-Durchgang (DG7) und Konsolidierungsindex (DG5-7) zur Baseline und LOC15 (Block1-3 und Summenscore) bei Baseline Messung (vgl. Tabelle 9).

Im Falle von Varianz-Heterogenität im Levene-Test sind entsprechend adjustierte Werte aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 9: T-Test bei unabhängigen Stichproben zur Beschreibung der Teilstichproben (N= 16 pro Reihenfolge)

	Levene Test auf Varianzgleichheit		T-Test					95% Konfidenzintervall der Differenz	
	F	Sign.	T	df	Sign. 2-seitig	Mittlere Differenz	Standardfehler Mittlere Differenz	Untere	obere
Alter	,809	,375	,912	30	,369	2,250	2,468	-2,790	7,290
Ausbildungsjahre	1,176	,287	-,935	29	,358	-,954	1,021	-3,042	1,133
MWT°	11,983	,002°	-2,641	21,126	,015*	1,667	,631	-2,979	-,355
RWT M-Worte	,084	,774	1,175	30	,249	1,938	1,648	-1,429	5,304
VLMT DG7	1,113	,300	-1,975	30	,057*	-2,000	1,012	-4,068	,068
VLMT DG5-7	0,000	1,000	1,829	30	,077	1,500	,820	-,175	3,175
LOC15 BI1	,074	,788	-1,756	30	,089	-5,312	3,025	-11,490	,865
LOC15 BI2	,414	,525	-1,806	30	,081	-7,083	3,921	-15,091	,925
LOC15 BI3	,060	,808	-2,222	30	,034*	-9,480	4,267	-18,193	-,765
LOC15 BI1-3	,004	,948	-2,260	30	,031*	-7,292	3,227	-13,882	-,702

°Angabe sind die adjustierten Werte bei Varianz-Heterogenität. Sign.= Signifikanz. df= Freiheitsgrade. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. RWT=Regensburger Wortflüssigkeitstest. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BI=Lernblöcke 1-3 und BL1-3=Summenscore BI1-3). *Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

Der T-Test ergab signifikante Unterschiede bezüglich des MWT, des VLMT (DG7) und bezüglich des LOCATO 15 (Lernblock 3 und Summenscore Block 1-3). Der Konsolidierungsindex des VLMT (DG5-7) verfehlte knapp das Alphaniveau von 5% ($p=0,077$). Reihenfolge 2 war somit bereits vor Beginn des Trainings in o.g. Variablen signifikant besser als Reihenfolge 1, auch in der Bearbeitung der analogen Lern-Aufgabe LOCATO15. Bezüglich der anderen getesteten Variablen waren Reihenfolgen 1 und 2 vergleichbar.

Für die Variable „höchster Bildungsabschluss“ wurde ein Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Reihenfolgen berechnet (siehe Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10: Kreuztabelle Variable „höchster Bildungsabschluss“

Reihenfolge	Haupt/Volks-schule	Mittlere Reife	Abitur	Universität	Gesamt
1) tDCS -sham	0	7	3	6	16
2) sham- tDCS	1	2	2	11	16
Gesamt	1	9	5	17	32

Tabelle 11: Chi-Quadrat Test auf signifikante Unterschiede in der Variable „Bildungsabschluss“

Test	Wert	df	Sig.
Chi-Quadrat nach Pearson	5,4*	3	,142
Likelihood-Quotient	6,0	3	,111
Zusammenhang linear mit linear	2,1	1	,143
Anzahl gültiger Fälle	32		

* 6 Zellen (75%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,5. Asymptotische Signifikanz (2-seitig) angezeigt. df= Freiheitsgrade. Sig.= Signifikanz

Der Chi-Quadrat Test ist nicht signifikant, zwischen beiden Reihenfolgen besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausbildungsniveaus.

3.2 Analyse der unmittelbaren Abrufleistung (3AFC) – Hypothese 1

Zur Überprüfung der in Hypothese 1 dargestellten Annahmen über unmittelbare Effekte von kognitivem Training (CT) und atDCS auf die Abrufleistung wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Bedingung x Abruftag berechnet.

3.2.1 Prüfung der Voraussetzung

Tabelle 12: Test auf Normalverteilung der abhängigen Variablen- Hypothese 1

Kolmogorov-Smirnov-Test						
	PRk_RnL ° Tag1 stim	PRk_RnL ° Tag1 sham	PRk_RnL ° Tag2 stim	PRk_RnL ° Tag2 sham	PRk_RnL ° Tag3 stim	PRk_RnL ° Tag3 sham
N	32	32	31	32	32	32
MW	43,4	40,9	56,8	63,4	65,9	67,2
SD	32,3	26,9	29,7	29,8	24,3	29,2
Statistik für Test	,141	,142	,138	,181	,191	,201
Sig. (2-seitig)	,106	,098	,141	,009*	,004*	,002*

°PRk_RnL = Prozent korrekt (ratekorrigiert) erkannter Items beim Abruf (3AFC) nach dem Lernen. MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.= Signifikanz, *Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

Der K-S-Test zeigt für die abhängigen Variablen PRk_RnL_Tag2 sham, PRk_RnL_Tag3 stim und PRk_RnL_Tag3 sham ein signifikantes Ergebnis. Diese Variablen weichen demgemäß von einer Normalverteilung ab (Tabelle 12).

Tabelle 13: Test auf Sphärizität

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approx.Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon/ Greenhouse-Geisser
Testtag	,979	,621	2	,733	,979
Bedingung	1,000	,000	0	.	1,000
Testtag* Bedingung	,852	4,657	2	,097	,871

MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, df= Freiheitsgrade. Sig.= Signifikanz

Der Mauchly-Test auf Sphärizität ist für alle Faktoren (Testtag: Tag1, Tag2, Tag3 und Bedingung: sham, stim) nicht signifikant, Sphärizität kann angenommen werden (Tabelle 13).

3.2.2 Varianzanalyse

Tabelle 14: Deskriptive Statistik zu Hypothese 1 (N= 31)

Bedingung	Tag 1		Tag 2		Tag 3	
	MW	SD	MW	SD	M	SD
atDCS	42,3	32,1	56,8	29,7	64,8	23,9
sham	39,4	25,8	62,6	29,9	66,1	29,1

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Die deskriptive Statistik der abhängigen Variablen (Tabelle 14) zeigt, dass unter beiden Bedingungen (Stimulation und sham) eine Verbesserung der Werte in der Abrufleistung über die 3 Testtage festzustellen ist. Während am ersten Trainingstag unter der Stimulationsbedingung im Mittel eine etwas höhere Leistung beschrieben ist, ist an Trainingstag 2 und 3 die Leistung unter der sham-Bedingung höher, wobei sich beide Bedingungen zum dritten Testtag angleichen. Post-hoc Analysen mittels T-Test für verbundene Stichproben zeigten für keinen der drei Tage signifikante Unterschiede bezüglich der Bedingung (stim vs. sham; vgl. Tabelle 15).

Ergebnisse

Tabelle 15: post-hoc T-Test für abhängige Stichproben zu Hypothese 1

		T-Test für gepaarte Stichproben					95% Konfidenzintervall der Differenz		
		N	MW	SD	T	df	Sig. (2- seitig)	untere	obere
Tag 1	PRk_RnL° Tag1 stim	32	2,5	35,7	,396	31	,695	-10,4	15,4
	PRk_RnL Tag1 sham								
Tag 2	PRk_RnL Tag1 stim	31	-5,8	25,3	-1,3	30	,211	-15,1	3,5
	PRk_RnL Tag1 sham								
Tag 3	PRk_RnL Tag1 stim	32	-1,3	15,6	-0,5	31	,654	-6,9	4,4
	PRk_RnL Tag1 sham								

°PRk_RnL= Prozent korrekt (ratekorrigiert) erkannter Items beim Abruf (3AFC) nach dem Lernen. MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Sig.= Signifikanz

Bei der varianzanalytischen Prüfung der Innersubjekteffekte (Tabelle 16) wird der Faktor Testtag signifikant ($F = 34,2$; $df = 2$; $p < 0,001$), dies entspricht Lerneffekten über die Zeit. Für diesen Effekt ist ein partielles Eta-Quadrat von 0,533 berechnet, was einer großen Effektstärke entspricht. Für den Faktor „Testbedingung“ (stim vs. sham) und die Interaktion der Faktoren wird hingegen kein Effekt signifikant (vgl. Tabelle 16 und Abb. 10). Die Stimulationsbedingung hat demnach keinen Einfluss auf den unmittelbaren Abruf (weder Haupt- noch Interaktionseffekt signifikant), der Lerneffekt ist für beide Bedingungen gleich (Haupteffekt Tag).

Tabelle 16: Ergebnisse der Varianzanalyse zu Hypothese 1 (N=31)

HE Bedingung				HE Tag				IE Bedingung*Tag			
F	df	p	eta	F	df	p	eta	F	df	p	eta
0,2	1	,693	,005	34,2	2	,000*	,533	1,1	2	,336	,036

HE= Haupteffekt, IE= Interaktionseffekt, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, F= Teststatistik, df= Freiheitsgrade, p= Signifikanz, eta= partielles Eta-Quadrat. *Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

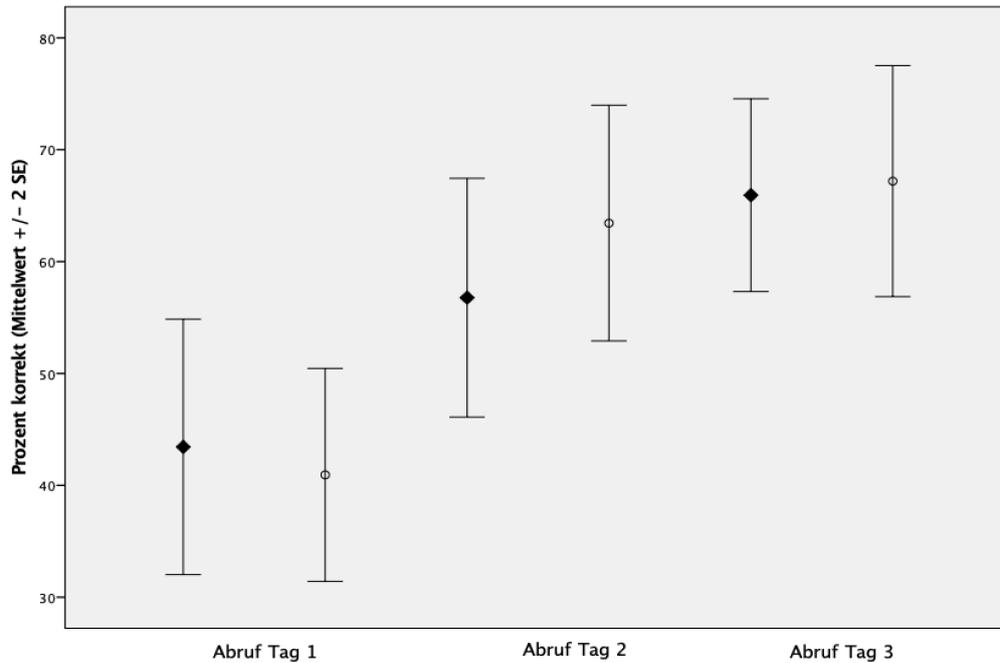


Abbildung 10: Vergleich der unmittelbaren Abrufleistungen an den drei Lerntagen (schwarze Raute: atDCS, weißer Kreis: sham)

3.2.3 Kovarianzanalyse

Um etwaige Effekte der allgemeinen Fähigkeit im Umgang mit der LOCATO-Aufgabe aus den Zusammenhängen der Faktoren Testtag und Interventionsbedingung herauszurechnen, wurde eine Kovarianzanalyse mit der Variablen PR_BL1-3_baseLoc15 als Kovariate berechnet, ebenso wurde mit der Leistung im MWT (Variable MWT_BL) und im VLMT (letzter Lerndurchgang, Variable DG7_BL und dem Konsolidierungsindex, Variable DG5-DG7) verfahren.

Ergebnisse

Tabelle 17: Test auf Sphärizität. Kovarianzanalysen zu Hypothese 1

Kovariate	Innersubjekteffekt	Mauchley W	Approx. Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon /Greenhouse-Geisser
LOC15 BL1-3	Tag	,977	,662	2	,718	,977
	Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
	Tag*Bedingung	,877	3,663	2	,160	,891
MWT	Tag	,972	,706	2	,703	,973
	Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
	Tag*Bedingung	,879	3,213	2	,201	,892
VLMT DG7	Tag	,990	,280	2	,869	,990
	Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
	Tag*Bedingung	,886	3,396	2	,183	,897
VLMT DG5-7	Tag	,996	,113	2	,945	,996
	Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
	Tag*Bedingung	,855	4,402	2	,111	,873

Sig.= Signifikanz. df= Freiheitsgrade. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (DG7 und Konsolidierungsindex DG5-7). LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BL1-3=Summenscore BI1-3)

Nach Prüfung der Voraussetzungen auf Varianzhomogenität, die als gegeben angenommen werden können (siehe Tabelle 17), ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 18):

Ergebnisse

Tabelle 18: Kovarianzanalysen - Prüfung auf Interaktionseffekte zu Hypothese 1

Kovariate		Quadratsumme vom Typ III	df	F	Sig.	Eta
LOC 15 BL1-3	TAG	475,158	2	,769	,468	,026
	TAG* Loc15 BL1-3	178,345	2	,289	,745	,010
	BEDINGUNG	1251,509	1	2,266	,143	,072
	BED* Loc15 BL1-3	1147,851	1	2,127	,155	,068
	TAG* BED	797,888	2	1,557	,219	,051
	TAG* BED* LOC15 BL1-3	1016,895	2	1,948	,147	,064
MWT	TAG	861,572	2	1,345	,270	,049
	TAG* MWT	546,029	2	,852	,432	,032
	BEDINGUNG	4795,268	1	13,017	,001*	,334
	BED* MWT	4804,395	1	13,041	,001*	,334
	TAG* BED	819,534	2	1,492	,234	,054
	TAG* BED* MWT	863,837	2	1,572	,217	,057
VLMT DG7	TAG	82,482	2	,139	,870	,005
	TAG* DG7	918,655	2	1,551	,221	,051
	BEDINGUNG	428,074	1	,737	,398	,025
	BED* DG7	354,740	1	,611	,441	,021
	TAG* BED	1180,935	2	2,378	,102	,076
	TAG* BED* DG7	1479,344	2	2,979	,059	,093
VLMT DG5-7	TAG	18091,355	2	31,971	,000*	,524
	TAG* DG5-7	1681,399	2	2,971	,059	,093
	BEDINGUNG	247,886	1	,449	,508	,015
	BED* DG 5-7	1192,494	1	2,161	,152	,069
	TAG* BED	1101,869	2	2,188	,121	,070
	TAG* BED* DG5-7	1277,135	2	2,537	,088	,080

TAG= Testtag. BED= Bedingung. Sig.= Signifikanz. df= Freiheitsgrade. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. VLMT= verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (DG7 und Konsolidierungsindex DG5-7). LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BL1-3=Summenscore BL1-3). Eta= partielles Eta-Quadrat. *Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

Durch LOCATO15 als Kovariate ergibt sich im Gegensatz zum Ergebnis der Varianzanalyse kein Haupteffekt für den Faktor Testtag. Durch das Herausrechnen der allgemeinen Fähigkeit im Umgang mit der LOCATO-Aufgabe gibt es folglich keinen Lerneffekt.

Durch den MWT als Kovariate ergibt sich ein signifikanter Effekt für den Faktor Bedingung (atDCS vs. sham), während der Faktor Testtag nicht signifikant wird. Die Intelligenzleistung im MWT hat demnach einen moderierenden Einfluss auf den Lerneffekt über die Testtage und auf die Wirkung der Stimulationsbedingung. Reihenfolge-Gruppe 2 (sham-atDCS) hatte bei der Baseline Untersuchung signifikant bessere Leistungen im MWT erzielt (vgl. Tabelle 9). Bereinigt man die Zusammenhänge um die Intelligenzleistung im MWT, so zeigt sich ein

Einfluss des Faktors Stimulationsbedingung auf die Abrufleistung. Das partielle Eta-quadrat spiegelt dabei eine große Effektstärke (Eta= 0,334) wider.

Unter Berücksichtigung von VLMT DG7 wird weder ein Haupt- noch ein Interaktionseffekt von Tag oder Bedingung signifikant. Der Lerneffekt über die Tage wird durch die Langzeit-Erinnerungsleistung (VLMT DG7) moderiert. Durch die Variable VLMT DG5-7 ergibt sich, wie auch varianzanalytisch, ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Tag. Der Faktor Bedingung wird nicht signifikant.

Im direkten Abruf nach den einzelnen Trainingstagen zeigt sich, bei Berücksichtigung der Leistung im MWT als Kovariate, ein signifikanter Leistungsunterschied zwischen beiden Interventionsgruppen (Haupteffekt Bedingung). Entgegen der Annahme aus Hypothese 1 wurden jedoch unter der sham Bedingung bessere Leistungen erzielt als unter atDCS. Die Hypothese 1 wird daher verworfen, die Nullhypothese wird beibehalten.

3.3 Analyse der *offline* Abrufleistung – Hypothese 2

Zur Überprüfung der in Hypothese 2 aufgestellten Annahmen über positiven Einfluss von atDCS auf *offline* Effekte wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Faktoren Bedingung x Nacht berechnet.

3.3.1 Prüfung der Voraussetzungen

Tabelle 19: Test auf Normalverteilung der abhängigen Variablen zu Hypothese 2

Kolmogorov-Smirnov-Test						
	OFF1_stim°	OFF1_sham	OFF2_stim	OFF2_sham	OFF3_stim	OFF3_sham
N	32	32	32	32	32	32
MW	-17,4	-21,5	-18,8	-15,8	-13,1	-14,2
SD	11,6	17,8	15,8	13,4	11,6	15,3
Statistik für Test	,095	,136	,158	,166	,117	,158
Sig. (2-seitig)	,200	,141	,041*	,025*	,200	,040*

°OFF1_stim= Prozent korrekt erkannter Items beim Abruf (Differenz Tag 2 vor Lernen-Tag1 Lernblock5). N= Anzahl Personen MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.= Signifikanz, *Signifikant auf dem Alpha-Niveau von 0,05.

Der K-S-Test zeigt für die abhängigen Variablen OFF2_stim, OFF2_sham und OFF3_sham ein signifikantes Ergebnis. Diese Variablen weichen von der Normalverteilung ab (Tabelle 19).

Ergebnisse

Tabelle 20: Test auf Sphärizität zu Hypothese 2

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approx.Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon/ Greenhouse-Geisser
Testtag	,949	1,568	2	,457	,952
Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
Testtag* Bedingung	,960	1,229	2	,541	,961

df= Freiheitsgrade, Sig.= Signifikanz

Der Mauchly-Test auf Sphärizität ist für alle Faktoren, Messzeitpunkt (Nacht1, Nacht2, Nacht3) und Bedingung (sham, atDCS), nicht signifikant. Sphärizität kann daher angenommen werden (Tabelle 20).

3.3.2 Varianzanalyse

Tabelle 21: Deskriptive Statistik zu Hypothese 2 (N=32)

Bedingung	Tag 1		Tag 2		Tag 3	
	MW°	SD	MW°	SD	MW°	SD
atDCS	-17,4	11,6	-18,8	15,8	-13,1	11,6
sham	-21,5	17,8	-15,8	13,4	-14,2	15,4

°Angabe sind die Differenzen zw. dem Lernerfolg im letzten Lernblock des vorherigen Trainingstages und dem Abruf am folgenden Tag vor dem Training. MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

In der deskriptiven Statistik angegeben sind die Differenzen zwischen dem Lernerfolg im letzten Lernblock des vorherigen Trainingstages und der Leistung im Abruf am nächsten Tag vor dem Training. Größere Differenzbeträge sprechen hier für (in der Summe) größere Vergessenseffekte, positivere Werte bedeuten geringere Vergessenseffekte. Deskriptiv zeigt sich nach der ersten Nacht (OFF1) der größte Unterschied (vgl. Tabelle 21), unter der Bedingung atDCS wurde hier weniger vergessen als unter der Bedingung sham. Von Nacht zu Nacht werden die Differenzbeträge geringer (die Probanden vergessen von Nacht zu Nacht weniger).

Tabelle 22: Ergebnisse der Varianzanalyse zu Hypothese 2 (N=32)

HE Nacht				HE Bedingung				IE Nacht*Bedingung			
F	df	p	eta	F	df	p	eta	F	df	p	eta
3,6	2	,034*	,103	24,3	1	,696	,005	408,3	2	,260	,043

HE= Haupteffekt, IE= Interaktionseffekt, F= Teststatistik, df= Freiheitsgrade, p= Signifikanz, eta= partielles Eta-Quadrat.
*Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

Ergebnisse

Ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Messzeitpunkt „Nacht“ ($F=3,6$; $df= 1$; $p= 0,034$) gibt somit einen Hinweis auf Lerneffekte über Nacht (vgl. Tabelle 22). Das partielle Eta-quadrat spiegelt dabei eine mittlere Effektstärke ($\eta^2= 0,103$) wider. Der Faktor Bedingung (stim vs. sham) und die Interaktion der Faktoren werden hingegen nicht signifikant (vgl. Abbildung 11). Die post hoc Prüfung auf Signifikanz erfolgte mittels T-Test für abhängige Stichproben.

Tabelle 23: post-hoc T-Test für abhängige Stichproben zur Hypothese 2

		T-Test für gepaarte Stichproben					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		T	df	Sig. (2-seitig)	MW	SD	untere	obere
Nacht 1	OFF1_stim	1,4	31	,184°	4,1	16,9	-2,0	10,2
	OFF1_sham							
Nacht 2	OFF2_stim	-1,0	31	,335	-3,0	17,6	-9,4	3,3
	OFF2_sham							
Nacht 3	OFF3_stim	0,4	31	,722	1,1	17,6	-5,2	7,5
	OFF3_sham							

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, T= Teststatistik, df= Freiheitsgrade, Sig.= Signifikanz, °Signifikanzniveau 2-seitig!

Das Ergebnis des T-Tests (Tabelle 23) zeigt für den Paar-Vergleich zu Nacht 1 (stim vs. sham) ein nicht signifikantes Ergebnis (MW= 4,1; SD= 16,9; $p= 0,184$ (2-seitig!)). Da die Hypothese 2 gerichtet formuliert ist (erwartet wurde eine bessere Leistung unter der Bedingung atDCS als unter sham), ist das einseitige Signifikanzniveau ($p=0,09$) zu betrachten und deutet tendenziell auf einen Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen (atDCS>sham) in der ersten Nacht hin, im Sinne einer besseren Konsolidierungs-Leistung unter der Bedingung atDCS. Jedoch verfehlt dieser Effekt knapp das Signifikanzniveau und zeigt sich auch nicht in den weiteren Nächten.

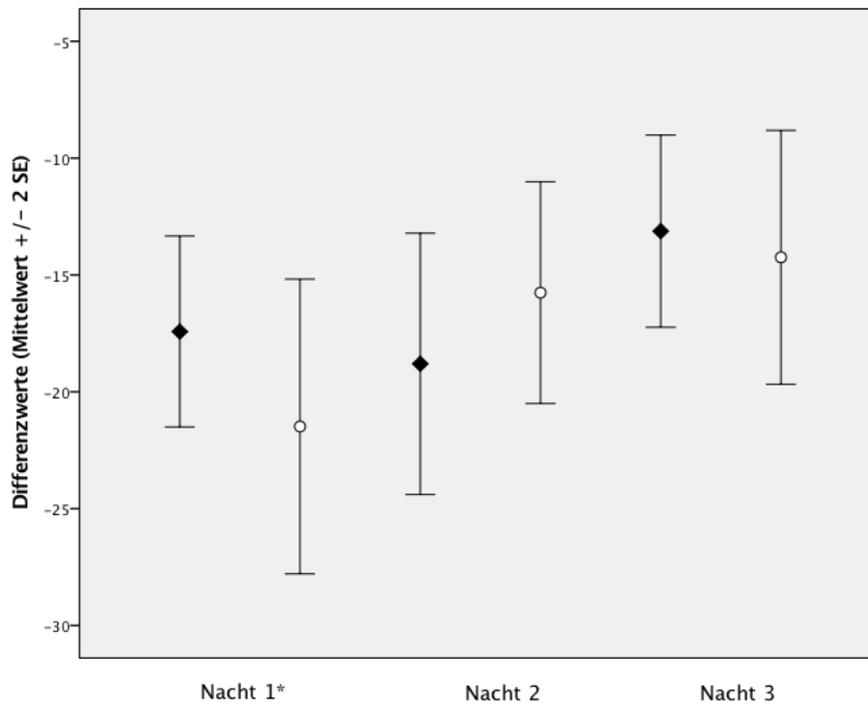


Abbildung 11: Vergessen über Nacht (schwarze Raute: atDCS, weißer Kreis: sham). Angegeben sind die Differenzwerte in Prozent korrekt. *Unterschied nach Nacht 1: geringer Vorteil von atDCS gegenüber sham erkennbar.

3.3.3 Kovarianzanalyse

Zur Prüfung auf moderierende Effekte wurden Kovarianzanalysen bezüglich der Variablen VLMT DG5-7 (Konsolidierungsindex) und MWT berechnet.

Tabelle 24: Test auf Sphärizität. Kovarianzanalysen zu Hypothese 2

Kovariate	Innersubjekteffekt	Mauchley W	Approx. Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon /Greenhouse-Geisser
MWT	Nacht	,967	,873	2	,646	,968
	Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
	Nacht*Bedingung	,977	,607	2	,738	,977
VLMT DG5-7	Nacht	,958	1,257	2	,533	,959
	Bedingung	1,000	0,000	0	,	1,000
	Nacht*Bedingung	,971	,859	2	,651	,972

Sig. = Signifikanz. df= Freiheitsgrade. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (DG7 und Konsolidierungsindex DG5-7). LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BL1-3=Summenscore BI1-3)

Nach Prüfung der Voraussetzungen auf Varianzhomogenität, die als gegeben angenommen werden können (Tabelle 24), ergaben sich folgende Ergebnisse (vgl. Tabelle 25):

Tabelle 25: Kovarianzanalysen zu Hypothese 2

Kovariaten		Quadratsumme vom Typ III	df	F	Sig.	Eta
MWT	Nacht	46,214	2	,149	,862	,005
	Nacht* MWT	57,450	2	,185	,832	,007
	BEDINGUNG	2,364	1	,014	,907	,001
	BED* MWT	1,419	1	,008	,928	,000
	Nacht* BED	132,243	2	,521	,597	,019
	Nacht* BED* MWT	141,888	2	,559	,575	,020
VLMT DG5-7	Nacht	1218,121	2	4,011	,023*	,118
	Nacht* DG5-7	353,821	2	1,165	,318	,037
	BEDINGUNG	487,271	1	3,570	,069	,106
	BED* DG 5-7	759,419	1	5,564	,025*	,156
	Nacht* BED	343,748	2	1,164	,319	,037
	Nacht* BED* DG5-7	330,362	2	1,119	,333	,036

Sig.= Signifikanz. df= Freiheitsgrade. Eta= partielles Eta-Quadrat. BED= Bedingung. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Konsolidierungsindex DG5-7). *Signifikant auf dem Signifikanzniveau 0,05.

Bei Berücksichtigung der Leistung im MWT als Kovariate bleibt kein signifikanter Effekt des Faktors Nacht mehr bestehen (kein Haupteffekt Nacht, kein Haupteffekt Bedingung und kein Interaktionseffekt). Die unterschiedlichen Leistungen unter der Bedingung stim vs. sham nach der ersten Nacht (OFF1) sind demnach durch unterschiedliche Ausprägungen der Kovariate (Intelligenzleistung) zustande gekommen. Unter Eliminierung des Kovariaten-Einflusses unterscheiden die Bedingungen sich demnach nicht in der Gedächtnisleistung über Nacht. Da kein signifikanter Effekt „Bedingung“ erzielt wird, zeigt sich auch kein Effekt der Stimulation.

Dagegen wird durch Berücksichtigung des Konsolidierungsindex (VMLT DG5-7) der Faktor “Nacht” weiterhin signifikant ($F= 4,011$; $df= 2$; $p= 0,023$). Der Faktor „Bedingung“ verfehlt knapp das Signifikanzniveau, zeigt jedoch eine deutliche Tendenz ($F= 3,570$; $df= 1$; $p= 0,069$) und eine mittlere Effektstärke ($\text{Eta}=0,106$). Die Konsolidierungsleistung (VMLT DG5-7) hat demnach einen moderierenden Einfluss auf die Lerneffekte über Nacht (Faktor Nacht) und tendenziell auch auf die Effekte der Stimulation (Faktor Bedingung). Der annähernd signifikante Effekt „Bedingung“ weist darauf hin, dass nach Eliminierung von Unterschieden in der Konsolidierungsleistung auch die Stimulationsbedingung Effekte erzielt.

Der nach Hypothese 2 angenommene Zusammenhang, dass atDCS zu besserer Konsolidierungsleistung über Nacht führt, wurde nur für die erste Nacht in der Tendenz

erkennbar. Nach Nacht 2 und 3 werden in beiden Bedingungen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse erzielt.

Die Hypothese 2 wird daher verworfen, die Nullhypothese wird beibehalten. Die Leistung im Konsolidierungsindex des VLMT (DG5-7) hat einen tendenziell moderierenden Einfluss auf die Effekte der Stimulation.

3.4 Analyse der verzögerten Abrufleistung – Hypothese 3

Zur Überprüfung der in Hypothese 3 erläuterten Annahmen über *verzögerte* Effekte von CT und atDCS auf die Abrufleistung wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (Bedingung x Tag) berechnet.

3.4.1 Prüfung der Voraussetzungen

Tabelle 26: Test auf Normalverteilung der abhängigen Variablen zu Hypothese 3

Kolmogorov-Smirnov-Test				
	PR_BL5T3_stim°	PRk_R_T5_stim	PR_BL5T3_sham	PRk_R_T5_sham
N	32	32	32	30
MW	85,6	24,4	88,0	34,0
SD	12,9	35,2	9,2	29,5
Statistik für Test	,141	,127	,156	,144
Sig. (2-seitig)	,105	,200	,047*	,115

°PR_BL5T3_stim= Prozent korrekt erkannter Items Lernblock5 Tag3. PRk_R_T5_stim = Prozent korrekt erkannter Items beim Abruf an Tag 5 (post2). MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.= Signifikanz. *Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

Der K-S-Test zeigt für die abhängige Variable PR_BL5T3_sham (Prozent korrekter Antworten im letzten Lernblock an Trainingstag 3) ein signifikantes Ergebnis. Diese Variable weicht von der Normalverteilung ab (Tabelle 26).

Tabelle 27: Test auf Sphärizität zu Hypothese 3

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approx. Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon/ Greenhouse-Geisser
Testtag	1,000	,000	0	,	1,000
Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000
Testtag* Bedingung	1,000	,000	0	,	1,000

df= Freiheitsgrade, Sig.= Signifikanz

Der Mauchly-Test auf Sphärizität ist für die Faktoren Messzeitpunkt (Lernblock5_Tag3, post2) und Bedingung (sham, stim), sowie für die Interaktion nicht signifikant, Sphärizität kann daher angenommen werden (Tabelle 27).

3.4.2 Varianzanalyse

Tabelle 28: Deskriptive Statistik zu Hypothese 3 (N=30)

Bedingung	Block 5 Tag3		Tag5 (post2)	
	MW	SD	MW	SD
atDCS	86,4	12,3	25,0	36,1
sham	88,6	8,9	34,0	29,5

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Die deskriptive Statistik (Tabelle 28) zeigt, dass die Abrufleistungen nach der sham Bedingung an beiden Messzeitpunkten (letzter Lernblock des letzten Trainingstages und Abruf an post2, einen Monat später) besser sind, als nach der atDCS-Bedingung.

Tabelle 29: Ergebnisse der Varianzanalyse zu Hypothese 3 (N=30)

HE Bedingung				HE Tag				IE Tag*Bedingung			
F	df	p	eta	F	df	p	eta	F	df	p	eta
3,0	1	,096	,093	205,1	1	,000*	,876	1,4	1	,253	,045

HE= Haupteffekt, IE= Interaktionseffekt, F= Teststatistik, df= Freiheitsgrade, p= Signifikanz, eta= partielles Eta-Quadrat.
*Signifikant auf dem alpha-Niveau von 0,05.

Die Varianzanalyse ergibt einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Messzeitpunkt (F=205,1; df=1; p< 0,001), d.h. in beiden Bedingungen wird über die Zeit bis zur post2-Messung vergessen. In der Tendenz ist ein Effekt des Faktors Stimulationsbedingung (atDCS vs. sham) erkennbar (F= 3,0; df=1; p= 0,096), d.h. nach sham wurde im Mittel weniger vergessen als nach atDCS. Dieser Effekt zeigt eine mittlere Effektstärke (Eta= 0,093), verfehlt jedoch das Signifikanzniveau von 0.05. Die Interaktion Tag*Bedingung wird nicht signifikant (vgl. Tabelle 29 und Abbildung 12).

Ergebnisse

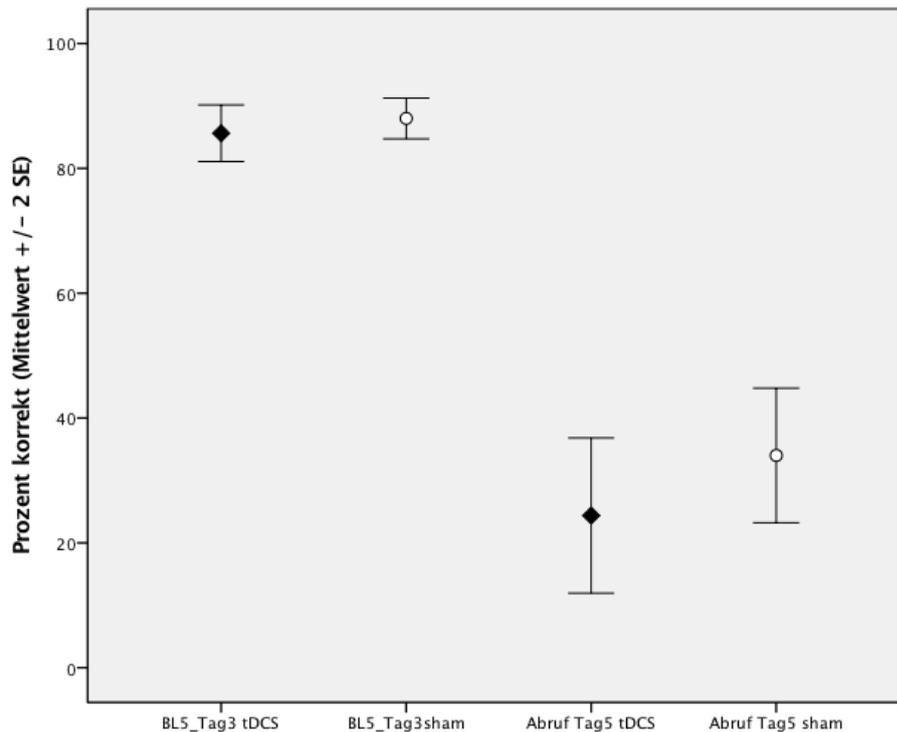


Abbildung 12: Lernleistung an Tag 3 (Lernblock5) und Abrufleistung an post2.

Die post hoc Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen erfolgte mittels T-Test für abhängige Stichproben (Tabelle 30).

Tabelle 30: post-hoc T-Test für abhängige Stichproben zu Hypothese 3

		T-Test für gepaarte Stichproben					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		T	df	Sig. (2-seitig)	MW	SD	untere	obere
Tag3 BL5	BL5T3_stim	-1,951	31	,060(*)	-2,4	6,9	-4,8	,11
	BL5T3_sham							
Post 2	Tag5_stim	-1,487	29	,148	-9,0	33,2	-21,4	3,4
	Tag5_sham							

*BL5T3_stim= Prozent korrekt erkannter Items Lernblock5 Tag3. T5_stim = Prozent korrekt erkannter Items beim Abruf an Tag 5 (post2). MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sig.= Signifikanz MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, T= Teststatistik, df= Freiheitsgrade, Sig.= Signifikanz. *Signifikant auf dem Alphaniveau von 0,05.

Die Ergebnisse des T-Tests (Tabelle 30) zeigen einen signifikanten Unterschied der Leistungen im letzten Lernblock des dritten Trainingstages (BL5Tag3) (T=-1,95 df=31 p=0,060; entsprechend p=0,030 bei einseitiger Testung!). Unter der Bedingung sham wurde mehr gelernt als unter atDCS. In der Tendenz ist auch zum Messzeitpunkt post2 (T= -1,49, df= 29, p=0,148 bei zweiseitiger Testung, entsprechend p= 0,074 bei einseitiger Testung) nach einem Monat ein Unterschied erkennbar. Es wurde auch hier unter sham mehr erinnert als unter atDCS, obgleich dieses Ergebnis nicht auf dem 5%-Niveau signifikant ist.

Hiernach zeigen sich mögliche Hinweise darauf, dass es zu verzögerten Effekten der Intervention kommt, jedoch ist die Leistung nach sham-Stimulation besser als nach atDCS (vgl. Tabelle 28). Die Hypothese 3 wird hiernach abgelehnt, die Nullhypothese wird beibehalten.

3.4.3 Kovarianzanalyse

Zur Prüfung auf moderierende Effekte wurden Kovarianzanalysen bezüglich der Variablen VMLT DG5-7 (Konsolidierungsindex) und MWT berechnet.

Tabelle 31: Test auf Sphärizität Kovarianzanalysen Hypothese 3

Kovariate	Innersubjekteffekt	Mauchley W	Approx. Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon /Greenhouse-Geisser
MWT	Tag	1,000	0,000	0	,	1,000
	Bedingung	1,000	0,000	0	,	1,000
	Tag*Bedingung	1,000	0,000	0	,	1,000
VLMT DG5-7	Tag	1,000	0,000	0	,	1,000
	Bedingung	1,000	0,000	0	,	1,000
	Tag*Bedingung	1,000	0,000	0	,	1,000

Sig.= Signifikanz. df= Freiheitsgrade. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (DG7 und Konsolidierungsindex DG5-7). LOC15= Locato15 Test zur Baseline Messung (BL1-3=Summenscore BI1-3).

Nach Prüfung der Voraussetzungen auf Varianzhomogenität, die als gegeben angenommen werden können (Tabelle 31), ergaben sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 32):

Tabelle 32: Kovarianzanalysen zu Hypothese 3

Kovariate		Quadratsumme vom Typ III	df	F	Sig.	Eta
MWT	Tag	336,555	1	,665	,423	,026
	Tag* MWT	2,002	1	,004	,950	,000
	BEDINGUNG	724,332	1	2,332	,139	,085
	BED* MWT	642,422	1	2,068	,163	,076
	Tag* BED	229,856	1	,847	,366	,033
	Tag* BED* MWT	201,977	1	,744	,396	,029
VLMT DG5-7	Tag	53202,127	1	107,564	,000*	,793
	Tag* DG5-7	425,146	1	,860	,362	,030
	BEDINGUNG	31,203	1	,104	,750	,004
	BED* DG 5-7	783,431	1	2,601	,118	,085
	Tag* BED	19,234	1	,075	,786	,003
	Tag* BED* DG5-7	239,391	1	,935	,342	,032

Sig.= Signifikanz. df= Freiheitsgrade. Eta= partielles Eta-Quadrat. BED= Bedingung. MWT= Mehrfach-Wortschatz-Test. VLMT=verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Konsolidierungsindex DG5-7). *Signifikant auf dem Alpha-Niveau 0,05.

Nach Herauspriorisierung der Einflüsse des Konsolidierungsindex (VLMT_DG5-DG7) ergibt sich ein Haupteffekt des Faktors Tag ($F=107,564$; $df= 1$; $p < 0,001$), wie schon in der Varianzanalyse gesehen. Alle weiteren Faktoren und Interaktionen wurden nicht signifikant. Die Konsolidierungsleistung zeigt demnach keinen zusätzlichen moderierenden Einfluss auf die Intervention.

Nach Eliminierung der Einflüsse der Kovariate MWT-Leistung wird kein Haupteffekt und kein Interaktionseffekt signifikant. Die Kovariate Intelligenzleistung hat demnach den in der Varianzanalyse gefundenen Haupteffekt Tag moderiert.

Der nach Hypothese 3 angenommene Zusammenhang, dass atDCS zu besserer Abrufleistung beim verzögerten Abruf führt, zeigte sich nicht. Die Bedingungen (atDCS vs. sham) unterscheiden sich nicht signifikant beim Abruf an post2 (einen Monat nach dem letzten Training). In der Tendenz ist sogar eher ein gegenteiliger Befund erkennbar. Die Hypothese 3 wird daher verworfen, die Nullhypothese wird beibehalten.

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte die Effekte von kombiniertem mehrtägigem CT des OLM und simultaner atDC-Stimulation über dem rechten temporo-parietalen Kortex, versus CT und sham-Stimulation, auf die OLM-Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Probanden. Untersucht wurde die Leistung im Abruf (3 AFC) unmittelbar nach dem Lernen (T1,2,3), sowie verzögert nach einem Monat (post 2 in Bezug zum letzten Lerndurchgang des letzten Trainingstags) und in Bezug auf das Vergessen über Nacht (offline Effekte als Indikator für Konsolidierung).

Die Ergebnisse der Untersuchung erbrachten keine robusten positiven Effekte durch die Kombination von CT und atDCS. Es ergaben sich Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt von tDCS auf frühe Konsolidierungsprozesse über Nacht nach dem ersten Trainingstag (vergleiche Ergebnisse zu Hypothese 2). Im folgenden Abschnitt werden die Befunde im Hinblick auf die postulierten Hypothesen diskutiert.

Hypothese 1 postulierte für die kombinierte mehrtägige Anwendung von kognitivem Training (mittels LOCATO) und atDCS einen signifikant positiven Effekt auf die *unmittelbare* OLM-Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Menschen am jeweiligen Trainingstag, die insbesondere nach mehreren Tagen der Intervention deutlich würden.

Obwohl über die drei Lerntage hinweg in beiden Interventionsbedingungen (atDCS vs. sham) Leistungssteigerungen erreicht wurden, konnte kein zusätzlicher positiver Effekt auf die Abrufleistung durch atDCS im Vergleich zur sham-Bedingung erzielt werden. Deskriptiv waren die Leistungen in der sham-Bedingung in der Tendenz sogar besser als in der atDCS Bedingung, mit Ausnahme des Abrufs am ersten Trainingstag.

Unter beiden Bedingungen wurde eine Leistungssteigerung über die Trainingstage (unabhängig von Stimulationsbedingung) beobachtet, die auf Trainingseffekte durch das OLM Training mittels LOCATO zurückzuführen ist. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass durch das mehrtägige OLM-Training mit LOCATO eine deutliche Verbesserung im Gedächtnisabruf an den Trainingstagen bei gesunden älteren Menschen erreicht werden kann.

Ausbleibende Effekte in Bezug auf die Stimulationsbedingung können nicht durch Unterschiede der beiden Reihenfolge-Gruppen erklärt werden, da diese in Bezug auf Alter, Bildung, Geschlecht, MMST-Testwert und BDI vergleichbar waren. Auch die post-hoc gefundenen Unterschiede der Teil-Stichproben im LOCATO15 und dem Konsolidierungsindex des VLMT trugen kovarianzanalytisch nicht zur Klärung der Befunde bei. Durch Berücksichtigung der Leistung im MWT als Kovariate konnte gezeigt werden, dass die Intelligenzleistung einen moderierenden Einfluss auf die Effekte der Stimulation ausübt.

Als problematisch könnte sich hierbei das cross-over Studiendesign ausgewirkt haben, das zudem Mehrfach-Testungen beinhaltet. Hierdurch kann es im Vergleich zum Parallelgruppen-Design vermehrt zu Reihenfolgeeffekten kommen, die sich durch Übungs- und Strategieeffekte über die Zeit des Trainings ergeben.

Die Analyse der Baseline-Daten ergab, dass die Gruppe der Reihenfolge 2 (sham-tDCS), die mit der sham-Bedingung begonnen hatte, in einigen Variablen bessere Leistungen erzielte als die Reihenfolge 1 (tDCS-sham). Dies betraf einerseits die Gedächtnisleistung in der LOCATO15, die als vergleichbar konstruierte OLM-Aufgabe als Indikator für die Fähigkeit im Umgang mit der LOCATO30-Aufgabe diente. Auch im MWT, der als Indikator für prämorbid Intelligenz diente, und im Konsolidierungsindex des VLMT zeigte Reihenfolge 2 bessere Leistungen.

Dass diese Gruppe in Studienteil 1 (unter sham Bedingung) bessere Leistungen erzielte als Reihenfolge 1 (im ersten Studienteil unter atDCS Bedingung), könnte zu Verzerrungen im Gesamtergebnis geführt und tatsächliche Effekte der tDCS-Intervention maskiert haben.

So könnten sich im ersten Studienteil potentielle Effekte der atDC-Stimulation (hier Reihenfolge-Gruppe 1) einerseits und die bessere Gesamtleistung (z.B. im MWT-Intelligenztest) der Reihenfolge-Gruppe 2 (in Studienteil 1 unter sham) nivelliert haben.

In weiteren Untersuchungen sollte daher darauf geachtet werden, dass beide Studienarme in Bezug auf Intelligenz und die Fähigkeiten im Umgang mit der Testaufgabe vergleichbar sind. Hierzu wäre z.B. die Bearbeitung einer Testaufgabe im Rahmen des Probanden-Screenings denkbar, das dazu dienen könnte, die Probanden balanciert nach ihrer Ausgangsleistung den Studiengruppen zuzuweisen.

Eine weitere Publikation der gleichen Arbeitsgruppe (vgl. Antonenko et al. (94)) stellte Ergebnisse aus dem ersten Studienteil der Gesamtstudie (vor Wechsel der Stimulationsbedingungen) vor und analysierte dabei die Leistungen der gesunden älteren Erwachsenen (n=20) im Vergleich zu jungen Erwachsenen (hier als Parallelgruppen-Design). In

dieser als Querschnittsstudie angelegten Untersuchung fanden sich signifikant positive Effekte von tDCS gegenüber sham auf den unmittelbaren Abruf nach dem Lernen (und signifikant bessere Ergebnisse der jüngeren Probanden im Vergleich zu den älteren Erwachsenen) sowie auf den Abruf nach einem Tag (post1). Ein positiver Einfluss von atDCS auf den verzögerten Abruf (nach einem Monat, post2) zeigte sich hingegen nicht.

Es ist jedoch zu betonen, dass Antonenko et al. (94) junge und ältere gesunde Erwachsene untersuchten und als Lernmaß MRT-Resting state Untersuchungen zur Baseline und zum 3AFC Abruf an post1 durchführten, wohingegen die vorliegende Arbeit die Leistung im 3AFC Abruf nach jedem Lerntag und an post 2, sowie die Leistung im jeweils letzten Lernblock (5) eines jeden Lerntages bei gesunden älteren Erwachsenen zur Analyse heranzog.

Somit unterscheiden sich beide Studien nicht nur hinsichtlich der betrachteten Daten, Studiendesigns und Stichproben, sondern auch hinsichtlich der Messzeitpunkte. Dies zeigt, dass die gleiche Intervention in Abhängigkeit von der verwendeten Untersuchungsmethode (und Stichprobe) zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann.

Als Gründe für diese unterschiedlichen Befunde kommen einerseits inter-individuelle Unterschiede in Frage, die bei der Stichprobeneinteilung ins Gewicht fallen können, z.B. zufällig unterschiedliche Ausgangsleistungen der Probanden (vgl. Abschnitt oben), oder das Alter der Zielpopulation (vgl. folgende Abschnitte).

Andererseits sind auch intra-individuelle Unterschiede im Rahmen von Langzeitstudien wie der vorliegenden zu berücksichtigen. So ist als Nachteil von Messwiederholungsdesigns im Allgemeinen (und im Besonderen bei Cross-over Studien) das Entstehen von Übungseffekten und Strategie-Lerneffekte möglich, die dazu führen können, dass die Leistungen im Verlauf der Testungen besser werden. Da atDCS eine relativ schwache Form der Intervention darstellt (83), könnten die dezenten Effekte der Stimulation durch starke Lerneffekte überlagert worden sein. Langzeituntersuchungen mit Messwiederholungen bieten gegenüber Querschnittsstudien den Vorteil, beide Formen der Intervention an demselben Kollektiv untersuchen zu können und somit auch bei kleineren Gesamtstichproben umfassende Aussagen treffen zu können. Zudem sind im Allgemeinen Verzerrungen aufgrund intraindividuelle Unterschiede geringer als solche durch inter-individuelle Unterschiede bei Parallelgruppen-Designs (vgl. (119)). Intra-individuelle Effekte im Rahmen von Wiederholungsmessungen sind bisher in der Literatur noch nicht berücksichtigt worden. Eine erneute Untersuchung im Parallelgruppen-Design (mit entsprechend großen Stichprobenumfängen) könnte zur Klärung dieser Frage dienen.

In Hypothese 2 wurde die Annahme aufgestellt, dass sich durch mehrtägige Kombination von CT+tDCS positive *offline* Gedächtnis-Effekte über Nacht aufzeigen lassen, die Probanden also durch die kombinierte Anwendung von CT+tDCS gegenüber der sham Bedingung weniger Vergessens-Effekte über Nacht zeigen.

Erwartungsgemäß nehmen Vergessen-Effekte über die Zeit ab, da das Gelernte einer Konsolidierung unterliegt. So sind in beiden Interventionsbedingungen (atDCS und sham) wie erwartet Vergessens-Effekte über Nacht zu verzeichnen. Diese sind in der ersten Nacht (nach dem ersten Trainingstag bis zum zweiten Tag vor dem Training) am stärksten ausgeprägt und nehmen bis zur dritten Nacht stetig ab. Dies spricht für einen Trainingseffekt.

Allerdings wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Interventionsbedingungen gefunden.

In der post-hoc Untersuchung zeigte sich ein tendenzieller Unterschied zwischen der atDCS und sham Bedingung (atDCS>sham) nach der ersten Nacht. Dieser ist am ehesten im Sinne einer anfänglich besseren Konsolidierung in der atDCS Bedingung zu interpretieren. Allerdings verfehlte dieser Effekt knapp das Signifikanzniveau von 0,05 ($p=0,09$) und blieb über die drei Nächte hinweg nicht bestehen. Nach der dritten Nacht zeigt sich auch rein numerisch kein Unterschied zwischen beiden Bedingungen mehr. Es konnte demnach kein zusätzlicher fördernder Effekt durch tDCS auf offline Konsolidierungsprozesse gefunden werden.

Durch die Hinzunahme des Konsolidierungsindex (DG5-7 des VLMT) als Kovariate bleibt der Lerneffekt über die Zeit auch weiterhin bestehen, zudem zeigt sich für den Faktor „Bedingung“ eine deutliche Tendenz ($p=0,069$). Die Konsolidierungsleistung (VLMT) hat demnach einen tendenziell moderierenden Einfluss auf die Effekte der Stimulation, die als (zumindest teilweise) abhängig von interindividuellen Unterschieden zu betrachten sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen somit teilweise die Befunde von Reis et al. (75), die bereits positive offline Effekte (Konsolidierungseffekte über Nacht) für CT+atDCS nachweisen konnten (vgl. Kap. 1.3.3). Allerdings untersuchten Reis et al. (75) die Wirkung auf die motorische Leistung bei jungen gesunden Probanden, was die Übertragbarkeit der Befunde erschwert. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden dort auch offline Effekte über mehrere Nächte gefunden und eine insgesamt bessere Leistung für die atDCS Gruppe am Ende der 5 Lerntage und in den follow-up Tests über 3 Monate. Die vorliegende Untersuchung ergab hingegen keinen signifikanten Unterschied nach Lerntag 3 (vgl. Hypothese 1) und ein offline Effekt zeigte sich nur für die erste Nacht (Nacht 1) in der Tendenz.

Das vorliegende Ergebnis ist im Einklang mit den Befunden einiger anderer Arbeiten zu betrachten, die ebenfalls – wenn überhaupt – nur frühe Effekte von tDCS ausmachen konnten.

Lally et al. (95) untersuchten in einem doppelblind-Parallelgruppen-Design den Einfluss von atDCS (10min, 1mA, linker dIPFK) auf das Arbeitsgedächtnis (n-back Aufgabe) bei gesunden jungen Probanden an zwei Trainingstagen (24 - 48h Abstand), jeweils während und kurz nach der Stimulation. Während sich ein deutlicher Trainingseffekt für beide Gruppen (sham und tDCS) nachweisen ließ, zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis der atDCS Gruppe nur für die erste Trainingseinheit (während der Stimulation) am ersten Trainingstag, nicht jedoch für die folgende Einheit ohne Stimulation oder eine der beiden (analogen) Einheiten am Tag 2.

Daraus lässt sich ableiten, dass tDCS möglicherweise nur in der ersten / frühen Phase des Lernens und der Konsolidierung positive Effekte zeigt (61, 95).

Ähnliche Befunde fanden sich auch bei Martin et al. (59). An einer Stichprobe von 54 jungen Probanden wurden die Effekte von atDCS+CT (Arbeitsgedächtnis) über 10 Einheiten auf die Leistung in einer audio-visuellen n-back Aufgabe untersucht. Nach Berücksichtigung der Baseline-Leistung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen sham und tDCS. Ohne diese Berücksichtigung fand sich jedoch ein Vorteil der atDCS Bedingung gegenüber sham, die nur in der ersten von 10 Trainingseinheiten signifikant war. Dieses Ergebnis ist insofern konsistent mit den Befunden der vorliegenden Arbeit.

Jedoch gibt es Studien, die die gegensätzliche Beobachtung machten, dass tDCS Effekte bei verzögertem (offline) Abruf noch wesentlich stärker hervortreten, verglichen mit den unmittelbaren Effekten (vgl. folgenden Abschnitt zur Hypothese 3).

Hypothese 3 beschrieb die Annahme, dass es durch die kombinierte mehrtägige Anwendung von CT+tDCS im Vergleich zur sham-Bedingung zu positiven, verzögert auftretenden Effekten auf die OLM-Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Probanden kommt.

In beiden Interventions-Bedingungen wird erwartungsgemäß über die Zeit bis zur post2 Messung vergessen. Ein verzögert auftretender oder länger anhaltender positiver Effekt des kombinierten CT+tDCS Trainings war jedoch nicht zu verzeichnen. Im letzten Lernblock des Trainingstags 3 war die sham-Bedingung sogar signifikant besser als die atDCS-Bedingung. Zum Follow-up Termin einen Monat nach dem letzten Trainingstag (post2) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsbedingungen (atDCS vs. sham) beobachtet werden, im Mittel zeigten

sich jedoch auch hier eher gegenteilige Befunde: in der sham-Bedingung wurde tendenziell weniger vergessen als nach atDCS.

Die Berücksichtigung des Konsolidierungsindex des VLMT als Kovariate trug nicht zur Aufklärung dieser Umstände bei. Die Kovariate MWT zeigte zwar einen moderierenden Einfluss auf den Faktor Testtag, jedoch nicht auf den Faktor Bedingung.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien, bei denen sich Effekte der kombinierten Anwendung von CT und atDCS erst mit einiger Verzögerung zeigten (31) oder noch Tage oder Wochen nach dem Training anhielten (60, 61, 75, 91, 92).

Kritisch zu bemerken ist, dass die Mehrzahl dieser Studien sich auf junge Probanden bezieht (61, 75, 92), dass sie Domänen wie Arbeitsgedächtnis und motorisches Lernen untersuchten (75, 91, 92) oder eintägige Stimulationsprotokolle verwendeten (31, 120).

Antonenko et al. (120) führten kürzlich eine konzeptionell ähnliche cross-over Studie zum verbal-episodischen Gedächtnis bei gesunden älteren Probanden durch. Die Autoren (120) verwendeten ein Lern-Paradigma zum Erlernen von Bild-Pseudowort-Paaren über 5 Lernblöcke und applizierten entweder atDCS über dem linken temporo-parietalen Kortex (1mA, 20min) oder sham. Der Abruf erfolgte sofort nach dem Lernen und erneut nach 20-minütiger Verzögerung. Es zeigte sich, dass die **einmalige** atDCS-Applikation über dem linken temporo-parietalen Kortex im Vergleich zur sham Bedingung zu steileren Lernkurven und besserer Abrufleistung nach dem Lernen führt. Dieser Effekt war bei einem zweiten Abruf (20 min später) noch deutlicher zu finden als beim unmittelbaren Abruf nach dem Lernen.

In der hier vorliegenden Studie wurde hingegen ein mehrtägiges Training (und mehrmalige Stimulation) verwendet und die post-Messungen (post1 und post2) wurden mit größerem Zeitintervall durchgeführt, um Langzeiteffekte zu untersuchen. Es ist möglich, dass sich bei einem zweiten Abruf am ersten Lerntag (T1) ähnliche Effekte wie bei der oben genannten Studie gezeigt hätten. Da es für die sinnvolle (Kosten-Nutzen-effiziente) Anwendung von CT+atDCS Programmen zur Primär- oder Sekundärintervention jedoch längerfristiger Effekte bedarf, ist in dieser Studie bewusst der Zeitraum von einem Monat gewählt worden.

Weiterführende Studien mit Fokus auf optimale Trainingsdauer und Abrufzeitpunkt könnten dazu beitragen zu ermitteln, ob die Wirkung von atDCS auf die Abrufleistung des episodischen Gedächtnisses zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Maximum erreicht.

Des Weiteren fanden Antonenko et al. (120) mittels resting-state fMRT-Messungen zur Baseline-Untersuchung heraus, dass das Ausmaß der tDCS-vermittelten Gedächtnisverbesserung (und somit die Wirksamkeit von tDCS) von der individuellen funktionellen Konnektivität im hippocampalen temporo-parietalen Bereich abhängig zu sein scheint. Dieser individuelle Einflussfaktor wurde in der vorliegenden Studie nicht mitberücksichtigt. Er könnte dazu beitragen, ausbleibende offline-Effekte zu klären.

Auch eine Überlagerung von tDCS-Effekten durch Lerneffekte ist denkbar. Durch die starken Übungseffekte in der vorliegenden Studie gab es möglicherweise eine zu geringe Variabilität in den Abrufdaten, um Effekte von tDCS aufzudecken. Es ist möglich, dass sich subtile Effekte von tDCS, im Sinne von verringerter Vergessens-Rate gegenüber sham, sogar erst nach noch längerem Zeitintervall zeigen. Systematische Untersuchungen mit mehreren langfristigen Abruf-Intervallen liegen bezüglich der OLM-Leistung bisher nicht vor und sollten im Rahmen weiterer Studien berücksichtigt werden.

Andererseits entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie weitgehend den Befunden von Cotelli et al. (63), die ebenfalls keinen positiven Effekt von tDCS+CT für das (Gesichts-Namen) Assoziationsgedächtnis beim Follow-up Test nach 12 Wochen fanden. Im Gegenteil zeigte die Studiengruppe, die CT+sham erhalten hatte, nach 12 Wochen noch bessere Gedächtnisleistungen als die Interventionsgruppe mit CT+ aktiver tDCS Stimulation. Zwar zeigte sich ein Vorteil der beiden CT Studiengruppen gegenüber der dritten Studiengruppe, die tDCS + motorisches Training erhalten hatte (bezogen auf trainierte Aufgaben), ein zusätzlicher positiver Effekt von tDCS ergab sich jedoch nicht.

Cotelli et al. (63) untersuchten ebenfalls einen Hippocampus-assoziierten Gedächtnisbereich, obgleich dieser nicht das OLM testete. Die Studie umfasste eine noch längere Interventionsdauer (10 Trainingstage anstelle von 3 Tagen bei LOCATO), eine höhere Stromintensität (2mA anstelle von 1mA) und eine längere Stimulationsdauer pro Trainingstag (25min anstelle von 20min). Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Autoren nicht das OLM untersuchten, sondern das Gesichts-Namen Assoziationsgedächtnis und damit einhergehend auch einen anderen Stimulationsort (dIPFK) wählten, als in dieser Studie. Zudem erfolgte die Untersuchung im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit AD-Patienten und nicht mit gesunden älteren Menschen. Jedoch ist die Studie von Cotelli et al. (63) bisher die einzige, die einen ähnlichen altersabhängigen und Hippocampus-assoziierten Gedächtnisbereich im Langzeitverlauf untersucht wie die vorliegende Studie.

Nach Ansicht verschiedener Autoren (9, 81, 121) ist eine mehrtägige kombinierte Anwendung von CT+tDCS sinnvoll, um größere und möglicherweise dauerhafte Effekte zu generieren, da sich hierbei positive Effekte akkumulieren können (1). Nach dieser Annahme wurde auch das Studienkonzept der vorliegenden Studie entwickelt.

Ausgehend von den vorliegenden Befunden profitieren die (älteren gesunden) Probanden jedoch nicht von einer kombinierten mehrtägigen CT+atDCS Intervention, zumindest nicht in der hier gewählten Form. Die Ergebnisse lassen hingegen die Frage aufkommen, ob eine sehr kurze Stimulation (ähnlich der sham Bedingung) oder eine einmalige Stimulation (z.B. wie bei Flöel et al. (31) oder Antonenko et al. (120)) gegebenenfalls besser ist als eine mehrtägige und länger dauernde Stimulation.

Effekte von Trainingsdauer und Trainingshäufigkeit sowie der Stimulusintensität sind noch nicht vollständig untersucht und verstanden, insbesondere im Hinblick auf bestimmte Zielpopulationen wie ältere Menschen oder (AD-)Patienten. Individuell angepasste Studien und Stimulationsprotokolle könnten helfen, diese offenen Fragen zu klären.

Es existiert die verbreitete Ansicht, dass ältere Menschen oder AD/MCI-Patienten eher von der atDCS-Intervention profitieren als jüngere Menschen. In einem systematischen Review zeigten Hsu et al. (9), dass sich durch die (zumeist einmalige) NIHS bei AD-Patienten noch größere Effekte aufzeigen ließen als für gesunde ältere Probanden. Die Autoren schlossen darauf, dass NIHS möglicherweise gerade auf die Personen förderlich wirkt, die eine schlechtere Ausgangsleistung haben (9). Als eine mögliche Erklärung kann hierbei die Erreichung von Decken-Effekten bei der Gruppe der ohnehin schon leistungsstärkeren Probanden gesehen werden (9).

So konnten Hummel et al. (122) an einer Stichprobe gesunder älterer Probanden aufzeigen, dass die Probanden umso mehr von der kombinierten tDCS-Trainingstherapie profitierten, je älter sie waren. Hummel et al. (122) verwendeten eine einmalige atDCS Stimulation (1mA, 20min) über dem linken Motorkortex (M1) und untersuchten die motorische Leistung der rechten oberen Extremität. Hierbei wurde auch die Leistung der Baseline-Messung berücksichtigt. Sie fanden eine signifikante Verbesserung der motorischen Leistung gegenüber sham, die mindestens 30min. nach Stimulationsende anhielt. Je älter die Probanden waren, desto größer war die Leistungsverbesserung nach atDCS, bezogen auf die Baseline-Messung.

Auch Fiori et al. (123) fanden altersabhängige Effekte von tDCS auf das verbale Lernen (Pseudowort-Bild Paare) bei gesunden jungen und älteren Probanden. Jeder Proband wurde unter

drei Testbedingungen getestet: unihemisphärisch (atDCS links-temporal, 20min, 2mA) vs. bihemisphärisch (atDCS links-temporal und ktDCS rechts-temporal, je 20min 2mA) vs. sham. Für die Gruppe der jungen Probanden ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den Bedingungen. Für die älteren Probanden zeigte sich hingegen ein Vorteil der unilateralen Stimulation (atDCS) gegenüber sham und eine zusätzliche Überlegenheit der bihemisphärischen Stimulation gegenüber unilateraler atDCS allein.

Die Studienergebnisse im Bereich der mehrtägigen Intervention (Arbeitsgedächtnis) von Leach et al. (74) (vgl. Kapitel 1.3.3) zeigen hingegen, dass jüngere Probanden profitierten, während ältere Probanden und AD-Patienten keine positiven Effekte aus derselben Stimulation erzielten. Auch ausgehend von den Befunden der vorliegenden Arbeit und anderer (z.B. Cotelli et al. (63), vgl. Kapitel 1.3.3) ist die Frage zu stellen, ob die mehrtägige Kombination von CT+tDCS bei älteren Menschen oder MCI/AD-Patienten möglicherweise „zu viel des Guten“ oder gar kontraproduktiv ist und eventuell nur bei jungen gesunden Menschen positive Effekte erzielt.

Dass die Befundlage zur Wirkung von tDCS bei gesunden älteren Menschen und auch Patienten derart uneinheitlich ist, wohingegen jüngere Probanden fast ausnahmslos zu profitieren scheinen, könnte darauf schließen lassen, dass jüngere Menschen mehr kognitive Reserven besitzen, die durch tDCS rekrutiert werden. Es ist denkbar, dass ältere Menschen (oder auch Menschen mit kognitiven Einschränkungen) schlicht nicht über die nötige kognitive Kapazität verfügen, die die (mehrmalige) Stimulation durch tDCS beansprucht. In der Folge würde die kombinierte Anwendung von intensivem Training und gleichzeitiger tDCS eine Überlastung darstellen, die (bei der genannten Personengruppe) zu negativen, oder Null-Effekten führen könnte, wie es in der vorliegenden Studie gezeigt wurde.

Da sich bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren nicht nur funktionelle (97), sondern auch anatomische Unterschiede für das Gehirn ergeben (z.B. in Form von Atrophie-bedingter Reduktion weißer Hirnsubstanz, vermehrter Liquormenge oder geringerer Dichte der Schädelkalotte (vgl. Davis (124))), verändert sich auch der Bereich, der mit tDCS erreicht wird. Hierdurch ergibt sich ein verändertes elektrisches Feld, das möglicherweise weniger effektiv ist als bei jungen Probanden. Somit würden die gleichen Interventionen bei älteren Individuen zu unterschiedlichen neuronalen Prozessen führen (120),(49).

Antonenko et al. (125) konnten anhand von fMRT-Studien nachweisen, dass sich durch anodale tDC-Stimulation über dem sensomotorischen Kortex (Aufgaben-unabhängig) deutliche altersabhängige Unterschiede in der funktionellen (resting-state) Konnektivität auslösen lassen. Die

funktionelle Konnektivität wurde durch atDCS (verglichen mit sham) bei jüngeren Probanden gestärkt, bei älteren hingegen reduziert. Auch eine Umorganisation der Aktivitätsmuster relevanter Bereiche wurde erkennbar. Diese Befunde könnten dazu beitragen, die teils unterschiedliche oder gar gegensätzliche Wirkung von atDCS bei jungen und alten Menschen zu erklären. Jedoch werden hier noch weiterführende Studien benötigt, die neben den rein funktionellen Parametern auch Verhaltensdaten berücksichtigen, um direkte Rückschlüsse auf Leistungsveränderungen durch tDCS zu erlauben ([125](#)).

Die tDC-Stimulation erfolgte in der vorliegenden Studie gleichzeitig („online“) zur kognitiven Lernaufgabe. Nach Hsu et al. ([9](#)) basieren online Effekte von tDCS auf neuronaler Membrandepolarisierung ([72](#)), während Effekte einer „offline“ Stimulation eine zusätzliche Modulation auf NMDA-Rezeptorebene und Mechanismen ähnlich der *Long-term-potential* beinhalten ([126](#)). Die Ergebnisse des kürzlichen Reviews von Hsu et al. ([9](#)) legen nahe, dass eine offline Stimulation (vor der eigentlichen Lernaufgabe) für gesunde Probanden möglicherweise größere Effekte erbringt als eine online Stimulation. Für AD Patienten wurde dagegen ein gegenteiliges Ergebnis gefunden: hier erbrachte die online Stimulation höhere Effektstärken. Eine zukünftige Untersuchung des OLM älterer Probanden könnte mit einem direkten Vergleich von online und offline Stimulation zur Klärung dieser Zusammenhänge beitragen. Schließlich gilt das Alter als ein wesentlicher Faktor für die Effektivität von atDCS ([1](#), [97](#)).

Manenti et al. ([127](#)) führten eine solche vergleichende Analyse zum optimalen Zeitpunkt der atDC-Stimulation in Bezug auf das verbale Gedächtnis älterer Probanden durch. In zwei Parallelgruppen-Studien wurde jeweils an Tag 1 der Untersuchung eine Wortliste in 5 Lerndurchgängen auswendig gelernt. In Studie 1 erfolgte die atDC-Stimulation offline an Tag 2 (nach der Konsolidierung des Gelernten) über dem linken PFC (1,5mA, 15min). In Studie 2 erfolgte die Stimulation simultan zum Lernen an Tag 1 (online, während der Enkodierung). Der freie Abruf des Gelernten erfolgte in beiden Studien jeweils an Tag 3 und Tag 30. Die vergleichende Analyse ergab für Tag 3 eine bessere Gedächtnisleistung der atDCS-Gruppe nach Konsolidierung (mit oder ohne Hinweisreiz; Studie 1) gegenüber der Placebo-Gruppe sowie eine bessere Leistung der atDCS-Gruppe während Enkodierung (Studie 2) gegenüber der sham-Gruppe. Für Tag 30 hingegen war nur die Gruppe atDCS nach Konsolidierung besser als die Vergleichsgruppen (Studie 1). Die Gruppe atDCS während Enkodierung zeigte keine bessere Leistung als die sham-Gruppe (Studie 2). Zudem war die Gruppe atDCS nach Konsolidierung (Studie 1) signifikant besser als die Gruppe atDCS während Enkodierung (Studie 2) und letztere

war die einzige Gruppe, die von Tag 3 zu Tag 30 eine signifikante *Abnahme der Leistung* zeigte (eine Beobachtung, die auch in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden konnte). Dies lässt nach Angabe der Autoren darauf schließen, dass die begünstigenden Effekte von atDCS auf das verbale Gedächtnis auf die Anwendung während einer Phase der Rekonsolidierung zurückzuführen sind (und nicht allein auf Übungseffekte durch wiederholten Abruf) (127). Diese Befunde bekräftigen die Annahme von Hsu et al. (9) über positivere Effekte der offline Stimulation gegenüber online Stimulation bei gesunden Probanden. In der vorliegenden Studie wurde hingegen ein Stimulationsparadigma mit online Stimulation (während der Enkodierung) gewählt. Ausgehend von den o.g. Ergebnissen scheint eine erneute Untersuchung mit vergleichender online/offline Stimulation sinnvoll zur Untersuchung dieses Aspekts.

Da der Abruf in Studie 1 (127) jeweils mit und ohne Hinweisreiz (selber oder unterschiedlicher Testraum) durchgeführt wurde und die Gruppe mit Hinweisreiz signifikant besser abschnitt als die Vergleichsgruppe, wird zudem die Bedeutsamkeit kontextueller Hinweisreize deutlich (127). Dieser Faktor wurde in der vorliegenden Untersuchung bereits berücksichtigt.

Ein weiterer Aspekt aus der Untersuchung von Manenti et al. (127) ist die subjektive Einschätzung des Gedächtnisses. Probanden mit subjektiv schlechterem Gedächtnis (höhere Werte im Fragebogen) vergaßen unter offline Stimulation weniger von Tag 3 zu Tag 30, unter online Stimulation vergaßen sie mehr. Dieser Aspekt ist wichtig, da die subjektiven Gedächtniseinbußen oftmals erste Hinweise auf pathologische Verläufe geben und offline atDCS bei älteren Probanden mit subjektiven Gedächtniseinbußen zu länger anhaltenden positiven Effekten führen könnte (127).

Um die genauen Zusammenhänge und Wirkungen von tDCS-Interventionen bezogen auf die verschiedenen Zielgruppen genauer zu verstehen, ist es also notwendig, spezifische Studiendesigns zu erstellen, die auch individuelle Faktoren wie z.B. das Alter der Probanden berücksichtigen.

Über solche inter-individuellen Faktoren ist bisher noch recht wenig bekannt.

Lopez-Alonso et al. (128) untersuchten die Wirkung von NIHS-Protokollen (u.a. auch atDCS) an einer Stichprobe von 56 jungen gesunden Probanden und fanden große inter-individuelle Unterschiede in der Wirkung. Nach atDC-Stimulation (13min, 1mA) über dem primären Motorkortex (bestimmt durch TMS) wurde über eine Stunde zu festgelegten Zeitpunkten die Amplitude der motorisch evozierten Potentiale gemessen und zu Werten der Baseline-Messung in Beziehung gesetzt. Während für die Gesamtstichprobe keine signifikanten Effekte in den post-

Messungen gefunden wurden, zeigte sich nach Cluster-Analyse eine deutliche Zweiteilung der Stichprobe in „Responder“ (45%) und „Non-responder“ (55%) (128). Dies zeigt, dass auch bezogen auf eine Stichprobe (gesunde junge Probanden) und eine Domäne (MEPs) die Wirksamkeit von tDCS signifikant variieren kann.

Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe (Lopez-Alonso et al. (129)) untersuchte intra-individuelle Unterschiede in der Wirkung von atDCS an einer Stichprobe von 45 jungen gesunden Probanden. In zwei Einheiten (6-12 Monate getrennt) wurden je 13min atDCS über dem Areal M1 appliziert und MEPs als Zielvariable herangezogen. Es zeigte sich, dass in beiden Einheiten 60% bzw. 64% der Probanden die erwartete Reaktion zeigten (Responder waren), wobei die kortikale Erregbarkeit in der ersten halben Stunde nach Stimulation (gemessen als MEPs) am größten war (maximale Erregbarkeit ca. 15 Minuten nach Stimulation). Interessanterweise zeigte sich eine relativ hohe intra-individuelle Reliabilität der Ergebnisse, da 69% der Probanden (78% der Responder) ihr jeweiliges Reaktionsmuster auch beim zweiten Untersuchungszeitpunkt beibehielten. Dies zeigt, dass atDCS (und die anschließende Messung der MEPs) als Test-Einheit dienen könnte, um Responder von Non-Respondern zu unterscheiden. Zukünftige Studiendesigns könnten solche Test-Einheiten im Rahmen der Baseline-Untersuchungen einbeziehen.

Vergleichsweise wenig erforscht sind außerdem individuelle Faktoren und nicht-kognitive Parameter wie zirkadiane Rhythmik und Hormon-Level (97), Persönlichkeitseigenschaften und emotionale Stimmung (97, 130), Motivation (131) und Erwartungen (132) der Probanden als mögliche Einflussfaktoren auf die Wirkung und Wirksamkeit von tDCS.

4.2 Limitationen

Die vorliegende Studie enthält einige methodische Besonderheiten und Schwächen, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

In Bezug auf die Stichprobeneinteilung wird die Randomisierung gemeinhin als Goldstandard betrachtet. In der vorliegenden Studie wurde anstelle der randomisierten Zuteilung eine pseudo-randomisierte (Geschlechts- und Alters-gematchte) Teilung der Gesamtstichprobe gewählt, da dies in Studien mit kleineren Stichproben zu ausgewogeneren Teilstichproben führt als die rein zufällige Zuordnung (vgl. (1)). Eine möglichst ausbalancierte Verteilung dieser Variablen war

für die vorliegende Untersuchung möglicher Effekte von CT und tDCS auf das altersabhängige Objekt-Lokalisierungs-Gedächtnis (vgl. Kapitel OLM) besonders wichtig, da das Alter als einer der Haupt-Einflussfaktoren für die Wirkung von tDCS gilt (97).

Zudem wurde die Studie nicht doppelblind, sondern nur einfach-verblindet durchgeführt. Während die Probanden nicht über die Reihenfolge der Versuchsbedingungen (sham oder tDCS) informiert waren, war dem Versuchsleiter die aktuelle Testvariante bewusst. Dieser Umstand war Gründen der Personal- und Ressourcenknappheit geschuldet. Da jedoch das Training und der Abruf computerbasiert erfolgten und der Testleiter hinsichtlich der Durchführungsstandards gut geschult war, ist der Einfluss von Testleiter-Effekten als gering einzuschätzen. Wie in Külzow et al. (1) berichtet, zeigte die Analyse der Teilnehmer-Befragung zur Stimulation, dass die Probanden nicht einschätzen konnten, ob sie atDCS oder die Scheinstimulation erhalten hatten. 13 Probanden glaubten sogar, niemals eine aktive Stimulation erhalten zu haben (vgl. Kapitel 3.1.1), die Teilnehmer-Verblindung kann somit als erfolgreich betrachtet werden (1).

Als Limitation dieser Studie ist weiterhin anzuführen, dass das Studiendesign keine „echte“ Kontrollgruppe beinhaltete. Es wurde ein Vergleich der echten Intervention (CT+tDCS) und der Scheinstimulationsbedingung (CT+sham) durchgeführt. Bei der Scheinstimulation erfolgte jeweils zu Beginn und Ende des Trainings - analog zur Interventionsbedingung - eine Stimulation mit auf-, bzw. absteigender Intensität. Die Gesamtdauer der Stromapplikation betrug insgesamt ca. 30 Sekunden, bei der Interventionsbedingung hingegen 1200 Sekunden (20min).

Eine „echte“ Kontrollgruppe (mit CT, aber ohne Stimulation) wäre in Bezug auf die Teilnehmer-Verblindung problematisch, da hierbei das Kribbelgefühl zu Beginn der Stimulation fehlt. Eine Kontrollgruppe ohne OLM-Training, die nur atDCS erhielt, hätte hingegen bedeutet, dass hierbei auch keine Erhebung der Leistungsmaße mittels 3AFC-Abruf hätte erfolgen können, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt hätte. Jedoch ist zu bemerken, dass auch Studien mit einem solchen Kontrollarm (z.B. Cotelli et al. (63)) keine Effekte der Stimulation mit tDCS+CT nachweisen konnten, die über die Effekte des reinen Trainings hinausgehen⁴.

Auch auf eine Kontrollgruppe, die kathodale tDCS oder nur atDCS (ohne zusätzliches CT) erhielt, wurde verzichtet. Um dies zu realisieren, hätte ein weiterer Studienarm hinzugefügt werden müssen, bei dem die Probanden anstelle der kombinierten Anwendung von CT und

⁴ In dieser Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden CT Gruppen (sham vs. tDCS), sondern nur ein Unterschied zwischen den Gruppen „CT+sham“ und „motorisches Training +tDCS“ sowie zwischen „CT +tDCS“ und „motorisches Training+tDCS“.

atDCS z.B. CT mit ktDCS (oder nur ktDCS) oder nur atDCS erhalten hätten. Da das Gesamtprojekt jedoch neben der Untersuchung von gesunden älteren Probanden auch MCI Patienten und gesunde jüngere Probanden beinhaltete, waren die finanziellen und personellen Ressourcen hierfür nicht verfügbar. Selbiges gilt für eine Vergleichsgruppe mit kontralateralem Stimulationsort oder der Stimulation einer Kontrollregion.

Als weitere Einschränkung ist zu erwähnen, dass die Studie keine neurophysiologischen Korrelate (z.B. EEG) beinhaltete, um objektivierbare Daten für den Einfluss von tDCS auf die Hirnaktivität während der Stimulation zu erhalten, z.B. zum Ausschluss von tDCS non-Respondern (vgl. (128, 129)). Dies ist dem ohnehin schon großen Studienumfang im Rahmen der Gesamtstudie geschuldet. Eine erneute Untersuchung mit Erhebung dieser Parameter könnte objektivierbare Daten zur Baseline-Untersuchung und im Verlauf des Trainings nutzen, um Hinweise auf Responder/Non-Responder und tDCS-Effektivität zu erhalten.

Der Stimulationsort wurde in der vorliegenden Studie analog der Untersuchung von Flöel et al. (31) als allgemeiner Stimulationsort für die Untersuchung der OLM-Leistung festgelegt (vgl. Kap. 1.2.2, Kap. 1.3.3 und 2.3.2). Er wurde nicht individualisiert bestimmt, vor allem, was den vermutlichen Stromfluss angeht. Hier könnte durch eine individualisierte Modellierung, z.B. mittels strukturell-anatomischer MRT-Daten (vgl. Antonenko et al. (133)) eine individualisierte Stimulation erreicht werden, die möglicherweise zu eindeutigeren Ergebnissen geführt hätte.

Antonenko et al. (133) untersuchten mittels resting-state fMRT die Auswirkungen von tDCS (15min, 1mA, linker sensomotorischer Kortex, Areal SM1) bzw. sham auf neurophysiologische Marker und funktionelle Konnektivität bei jungen Probanden. Mittels strukturell-anatomischer MRT-Daten wurden realistische Kopf-Modelle erstellt, anhand derer eine individuelle Positionierung der tDCS-Elektroden erfolgen konnte, getrennt für atDCS und ktDCS. Basierend auf diesen Daten erfolgte eine Berechnung des durch tDCS induzierten elektrischen Feldes.

Eine geringfügige Veränderung der Elektrodenpositionen führte dabei zu Veränderungen des elektrischen Feldes. Im Vergleich zu sham führte tDCS einerseits zu einer Reduktion der GABA-Konzentration (ermittelt durch Magnetresonanzspektroskopie) und hiermit zu einer Erhöhung der neuronalen Plastizität. Andererseits wurde mittels fMRT-Daten auch eine Verstärkung des sensomotorischen Netzwerks ermittelt. Beide Parameter zeigten eine signifikant positive Beziehung zur ermittelten Stärke des elektrischen Feldes. Dies deutet darauf hin, dass höhere elektrische Feldstärken mit höherer Plastizität im Stimulationsgebiet verbunden sind (133).

Des Weiteren erfolgte die tDC-Stimulation in der vorliegenden Studie ausschließlich mit einer Intensität von 1 mA. Auf eine Variation mit weiteren Intensitäten wurde im Rahmen dieser Untersuchung aus Gründen des Studienumfangs und -designs verzichtet. Diese Intensität liegt zwar im allgemein empfohlenen Bereich von 0,5-2mA, in Anbetracht dessen, dass tDCS eine vergleichsweise schwache Form der Stimulation darstellt (83), ist es jedoch möglich, dass die Stimulationsintensität von 1mA zu gering ist, um sichere Effekte hervorzurufen. Nach Krause & Cohen Kadosh (97) zeigen sich über Studien hinweg deutliche Unterschiede im kognitiven Outcome unter Verwendung von 1 bzw. 2 mA. Demgegenüber steht jedoch das Ergebnis der Studie Flöel et al. (31) und zahlreicher anderer, die mit derselben Intensität bereits positive Effekte auslösen konnten.

Jamil et al. (96) untersuchten systematisch die Effekte unterschiedlicher tDCS-Intensitäten (0,5 bis 2mA, anodal und kathodal) mittels TMS auf die Erregbarkeit des Motorkortex bei jungen Probanden und fanden dabei nicht-lineare Zusammenhänge zw. Intensität und Erregbarkeit. Ausgehend von dieser Studie gehören die Bereiche 0,5 und 1mA zu den Intensitäten, die bei atDCS die stärksten Effekte erzielen. Künftige Studien sollten daher die Einflussfaktoren Stimulationsdauer und -intensität auf kombinierte tDCS/CT-Trainings bei älteren Menschen genauer untersuchen.

Dieselbe Studie fand zudem inter-individuelle Unterschiede in der Sensitivität für TMS als tDCS-moderierenden Faktor. Eine Untersuchung der TMS Sensitivität könnte im Rahmen von Baseline-Untersuchungen bei künftigen Studien einbezogen werden, um moderierende Effekte aufzuklären.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Trotz der zunehmenden Anzahl an tDCS-Studien ist bisher noch immer wenig bekannt über die genaue Wirkung von tDCS bei gesunden älteren Probanden und insbesondere über die Kombination tDCS+CT (97).

Zudem erschweren Unterschiede im Studiendesign, (Cross-over vs. Parallelgruppen), Charakteristika der Stimulation (Stimulationsart, Stimulationsort, Stimulationsintensität), der getesteten (kognitiven) Domäne und der Zielgruppe die Vergleichbarkeit und tragen zur heterogenen Studienlage bei. Speziell bezogen auf das OLM als altersabhängigen und stark alltagsrelevanten Gedächtnisbereich, gibt es bisher kaum empirische Studien. Außerdem

untersuchen die meisten Studien zwar kurzzeitige Effekte von tDCS und/oder CT, die wenigsten jedoch untersuchten auch Langzeiteffekte der Intervention in systematischen Trainingsstudien. Hierzu hat die vorliegende Arbeit einen Beitrag geleistet.

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass die vorliegende Studie mit dem verwendeten Stimulations- und Trainingsprotokoll keine überzeugenden Hinweise auf förderliche Effekte der kombinierten mehrtägigen Anwendung von CT+tDCS auf die OLM-Leistung bei gesunden älteren Probanden auffinden konnte.

Individuell angepasste Studienprotokolle (bezogen auf Stimulation und Training), könnten helfen, Effekte von tDCS+CT für bestimmte Zielgruppen und Gedächtnisbereiche aufzuklären. Hierzu zählt eine systematische Untersuchung von Effekten durch das Studiendesign, die Stimulationsdauer, -intensität und -lokalisierung sowie den Zeitpunkt der Applikation (während oder vor der Lernaufgabe) und den Zeitpunkt des Abrufs.

Auch die Suche nach weiteren individuellen Einflussfaktoren sollte weiter vorangetrieben werden, um die Methode zu optimieren. Hierbei ist insbesondere ein Einbezug nicht-kognitiver Variablen interessant, die einen moderierenden Einfluss haben könnten, z.B. individuelle Faktoren wie Alter, Responder-Status ([96](#)), Motivation ([131](#)) und Erwartungen ([132](#)).

Weiterführende Studien diesbezüglich sind nötig, um mögliche positive Effekte von tDCS für zentrale alltagsrelevante Gedächtnisbereiche wie das OLM zu untersuchen. Dies könnte dazu beitragen, einen potentiellen Ansatz der Primär- und Sekundärintervention für gesunde ältere Menschen zu erforschen und somit ein erfolgreiches Altern zu unterstützen.

Literaturverzeichnis

1. Külzow N, Cavalcanti de Sousa AV, Cesarz M, Hanke JM, Günsberg A, Harder S, Koblitz S, Grittner U, Flöel A. No Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Multiple Sessions of Object-Location-Memory Training in Healthy Older Adults. *Front Neurosci.* 2018;11:746.
2. United Nations - Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2017 - Highlights 2017 [20.08.2019]. Available from: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf.
3. World Health Organization. World report on ageing and health 2015 [20.08.2019]. Available from: <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>.
4. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C. Disability and cognitive impairment in the elderly. *Disabil Rehabil.* 1997;19(5):175-93.
5. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010;464(7288):529-35.
6. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4).
7. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):23.
8. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011;7(1):80-93.
9. Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2015;36(8):2348-59.
10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung 2015 [20.08.2019]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg233474.
11. Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN. Neurodegenerative diseases. *IARC scientific publications.* 2011(163):407-19.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion - Januar 2016): DGPPN, DGN; 2016 [20.08.2019]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.

13. Prehn K, Floel A. Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:355.
14. Bredenkamp J. Gedächtnis: Wirtz, M.A. (Hrsg.); 2019 [20.08.2019]. Available from: <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/gedaechtnis/>.
15. Bartsch T. Störungen der Gedächtnisfunktion.: Springer; 2015.
16. Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 100 years of consolidation--remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem.* 1999;6(2):77-87.
17. Piefke M, Fink GR. Gedächtnis. In: Schneider F, Fink GR, editors. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. ed. Heidelberg, Berlin 2013. p. 398.
18. Piefke M, Markowitsch HJ. Gedächtnisbildung und-umbildung. In: Schloffer H, Prang E, Frick-Salzmann A, editors. Gedächtnistraining Theoretische und praktische Grundlagen. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 27-33.
19. Bucur B, Madden DJ, Spaniol J, Provenzale JM, Cabeza R, White LE, Huettel SA. Age-related slowing of memory retrieval: contributions of perceptual speed and cerebral white matter integrity. *Neurobiol Aging.* 2008;29(7):1070-9.
20. Iachini I, Iavarone A, Senese VP, Ruotolo F, Ruggiero G. Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Curr Aging Sci.* 2009;2(1):43-59.
21. Kessels R, Hobbel D, Postma A. Aging, context memory and binding: A comparison of "what, where and when" in young and older adults. *International Journal of Neuroscience.* 2007;117(6):795-810.
22. Luo L, Craik FI. Aging and memory: a cognitive approach. *Can J Psychiatry.* 2008;53(6):346-53.
23. Postma A, Kessels RP, van Asselen M. How the brain remembers and forgets where things are: the neurocognition of object-location memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1339-45.
24. Postma A, Kessels RPC, Van Asselen M. The Neuropsychology of Object-Location Memory. In: Allen GL, editor. *Human spatial memory: remembering where.* Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2004. p. 143-60.
25. Kesner RP, Lee I, Gilbert P. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neurosci.* 2004;15(5):333-51.
26. Gilbert PE, Kesner RP. Memory for objects and their locations: the role of the hippocampus in retention of object-place associations. *Neurobiol Learn Mem.* 2004;81(1):39-45.
27. O'Keefe J, Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map:* Oxford University Press; 1978 [20.08.2019]. Available from: <http://www.cognitivemap.net/HCMpdf/HCMComplete.pdf>.
28. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(1):41-50.

29. Kesner RP. The posterior parietal cortex and long-term memory representation of spatial information. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;91(2):197-206.
30. Owen AM, Milner B, Petrides M, Evans AC. Memory for object features versus memory for object location: a positron-emission tomography study of encoding and retrieval processes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(17):9212-7.
31. Floel A, Suttrop W, Kohl O, Kurten J, Lohmann H, Breitenstein C, Knecht S. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging.* 2012;33(8):1682-9.
32. Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. 2007 [cited 20.08.2019]. In: *Brain Aging Models, Methods, and Mechanisms* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, [cited 20.08.2019]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/49727031_Changes_in_Cognitive_Function_in_Human_Aging.
33. Kessels RP, Hobbel D, Postma A. Aging, context memory and binding: a comparison of "what, where and when" in young and older adults. *Int J Neurosci.* 2007;117(6):795-810.
34. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):737-52.
35. Chalfonte BL, Johnson MK. Feature memory and binding in young and older adults. *Mem Cognit.* 1996;24(4):403-16.
36. Kukolja J, Thiel CM, Wilms M, Mirzazade S, Fink GR. Ageing-related changes of neural activity associated with spatial contextual memory. *Neurobiol Aging.* 2009;30(4):630-45.
37. Aisen PS. Treatment for MCI: is the evidence sufficient? *Neurology.* 2008;70(22):2020-1.
38. Westerberg CE, Paller KA, Weintraub S, Mesulam MM, Holdstock JS, Mayes AR, Reber PJ. When memory does not fail: familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology.* 2006;20(2):193-205.
39. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology.* 2002;59(10):1594-9.
40. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
41. Chee MW, Goh JO, Venkatraman V, Tan JC, Gutchess A, Sutton B, Hebrank A, Leshikar E, Park D. Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *J Cogn Neurosci.* 2006;18(4):495-507.

42. Yassa MA, Lacy JW, Stark SM, Albert MS, Gallagher M, Stark CE. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus*. 2011;21(9):968-79.
43. Farias GA, Guzman-Martinez L, Delgado C, Maccioni RB. Nutraceuticals: a novel concept in prevention and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):357-67.
44. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol*. 2010;67(1):80-6.
45. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(4):281-96.
46. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):263-75.
47. Simon SS, Yokomizo JE, Bottino CM. Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1163-78.
48. Floel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 3:934-47.
49. Perceval G, Floel A, Meinzer M. Can transcranial direct current stimulation counteract age-associated functional impairment? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:157-72.
50. Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA, Oliveri M, Pascual-Leone A, Paulus W, Priori A, Walsh V. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul*. 2008;1(4):326-36.
51. Elmasry J, Loo C, Martin D. A systematic review of transcranial electrical stimulation combined with cognitive training. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(3):263-78.
52. Passow S, Thurm F, Li SC. Activating Developmental Reserve Capacity Via Cognitive Training or Non-invasive Brain Stimulation: Potentials for Promoting Fronto-Parietal and Hippocampal-Striatal Network Functions in Old Age. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:33.
53. Santarnecchi E, Brem A-K, Levenbaum E, Thompson T, Pascual-Leone A. Enhancing cognition using transcranial electrical stimulation. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2015;4(C):171-78.
54. Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E, Ong B, Burton C, Price S, Phillips M, Storey E. Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(7):730-6.
55. Giuli C, Papa R, Lattanzio F, Postacchini D. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. *Rejuvenation Res*. 2016;19(6):485-94.

56. Golino MTS, Flores Mendoza C, Golino HF. Effects of Cognitive Training on Cognitive Performance of Healthy Older Adults. *Span J Psychol.* 2017;20:E39.
57. Zaudig M. "Leichte kognitive Beeinträchtigung" im Alter. In: Förstl H, editor. *Demenzen in Theorie und Praxis.* 3., aktualisierte und überarb. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Berlin u.a. : Springer; 2011. p. S. 25-46.
58. Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(1):57-66.
59. Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Player MJ, Sachdev P, Loo CK. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *The international journal of neuropsychopharmacology.* 2013;16(9):1927-36.
60. Au J, Karsten C, Buschkuehl M, Jaeggi SM. Optimizing Transcranial Direct Current Stimulation Protocols to Promote Long-Term Learning. *J Cogn Enhanc.* 2017;1(1):65-72.
61. Meinzer M, Jahnigen S, Copland DA, Darkow R, Grittner U, Avirame K, Rodriguez AD, Lindenberg R, Floel A. Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex.* 2014;50:137-47.
62. Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Loo CK. Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Exp Brain Res.* 2014;232(10):3345-51.
63. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Rosini S, Ferrari C, Zanetti O, Miniussi C. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:38.
64. Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):243-51.
65. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Rosini S, Ferrari C, Zanetti O, Miniussi C. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2014;6:38.
66. Fertonani A, Miniussi C. Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry.* 2017;23(2):109-23.
67. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):845-50.
68. Reis J, Fritsch B. Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(6):590-6.
69. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527 Pt 3:633-9.

70. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*. 2003;15(4):619-26.
71. Giordano J, Bikson M, Kappenman ES, Clark VP, Coslett HB, Hamblin MR, Hamilton R, Jankord R, Kozumbo WJ, McKinley RA, Nitsche MA, Reilly JP, Richardson J, Wurzman R, Calabrese E. Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. Dose Response. 2017;15(1):1559325816685467.
72. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2011;17(1):37-53.
73. Freitas C, Mondragon-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol*. 2011;46(8):611-27.
74. Leach RC, McCurdy MP, Trumbo MC, Matzen LE, Leshikar ED. Differential Age Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Associative Memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018.
75. Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(5):1590-5.
76. Sandrini M, Manenti R, Brambilla M, Cobelli C, Cohen LG, Cotelli M. Older adults get episodic memory boosting from noninvasive stimulation of prefrontal cortex during learning. *Neurobiol Aging*. 2016;39:210-16.
77. Ruohonen J, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(10):2006-9.
78. Fox D. Neuroscience: Brain buzz. *Nature*. 2011;472(7342):156.
79. Zimmerman M, Nitsch M, Giraux P, Gerloff C, Cohen LG, Hummel FC. Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. *Ann Neurol*. 2013;73(1):10-5.
80. Kulzow N, Kerti L, Witte VA, Kopp U, Breitenstein C, Floel A. An object location memory paradigm for older adults with and without mild cognitive impairment. *J Neurosci Methods*. 2014;237:16-25.
81. Nilsson J, Lebedev AV, Lovden M. No Significant Effect of Prefrontal tDCS on Working Memory Performance in Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:230.
82. Kuo MF, Nitsche MA. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci*. 2012;43(3):192-9.
83. Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia*. 2015;66:213-36.

84. Shafi MM, Westover MB, Fox MD, Pascual-Leone A. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *The European journal of neuroscience*. 2012;35(6):805-25.
85. Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*. 2011;55(2):590-6.
86. Meinzer M, Antonenko D, Lindenberg R, Hetzer S, Ulm L, Avirame K, Flaisch T, Floel A. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *J Neurosci*. 2012;32(5):1859-66.
87. Antonenko D, Schubert F, Bohm F, Ittermann B, Aydin S, Hayek D, Grittner U, Floel A. tDCS-Induced Modulation of GABA Levels and Resting-State Functional Connectivity in Older Adults. *J Neurosci*. 2017;37(15):4065-73.
88. Antonenko D, Brauer J, Meinzer M, Fengler A, Kerti L, Friederici AD, Floel A. Functional and structural syntax networks in aging. *Neuroimage*. 2013;83:513-23.
89. Antonenko D, Kulzow N, Cesarz ME, Schindler K, Grittner U, Floel A. Hippocampal Pathway Plasticity Is Associated with the Ability to Form Novel Memories in Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:61.
90. Ditye T, Jacobson L, Walsh V, Lavidor M. Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training. *Exp Brain Res*. 2012;219(3):363-8.
91. Park SH, Seo JH, Kim YH, Ko MH. Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport*. 2014;25(2):122-6.
92. Au J, Katz B, Buschkuehl M, Bunarjo K, Senger T, Zabel C, Jaeggi SM, Jonides J. Enhancing Working Memory Training with Transcranial Direct Current Stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2016;28(9):1419-32.
93. Nilsson J, Lebedev AV, Rydstrom A, Lovden M. Direct-Current Stimulation Does Little to Improve the Outcome of Working Memory Training in Older Adults. *Psychol Sci*. 2017;28(7):907-20.
94. Antonenko D, Kulzow N, Sousa A, Prehn K, Grittner U, Floel A. Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiol Aging*. 2018;61:245-54.
95. Lally N, Nord CL, Walsh V, Roiser JP. Does excitatory fronto-extracerebral tDCS lead to improved working memory performance? *F1000Res*. 2013;2:219.
96. Jamil A, Batsikadze G, Kuo HI, Labruna L, Hasan A, Paulus W, Nitsche MA. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2017;595(4):1273-88.
97. Krause B, Cohen Kadosh R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:25.

98. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol.* 2013;591(7):1987-2000.
99. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113.
100. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research.* 1975;12(3):189-98.
101. Knight JA, Kaplan E. *The handbook of Rey-Osterrieth Complex Figure Usage: Clinical and Research Applications.* FL: Lutz, Psychological Assessment Resources, Inc.; 2003.
102. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz; 2001. 81 S. p.
103. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. 5. unveränderte Auflage ed. Balingen: Spitta; 2005.
104. Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.7. Herzogenrath: PSYTEST Verlag; 2002.
105. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe; 2000.
106. Kessels RPC, van Zandvoort MJE, Postma A, Kappelle LJ, de Haan EHF. The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and Normative Data. *Applied Neuropsychology.* 2000;7(4):252-58.
107. Härting C, Markowitsch H, Neufeld H, Calabrese P, Dejerini J, Deisinger K, al. e. Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung; WMS-R. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Göttingen: Hogrefe; 2000.
108. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. Bern: Hans Huber; 2001.
109. Erdmann G, Janke W. Stressverarbeitungfragebogen: Stress, Stressverarbeitung und Ihre Erfassung durch ein Mehrdimensionales Testsystem. Göttingen: Hogrefe; 2008.
110. Angermeyer R, Kilian R, Matschinger H. Handbuch für die deutschsprachigen Versionen der WHO Instrumente zu Erfassung von Lebensqualität. Göttingen: Hogrefe; 2000.
111. Janke W, Hüppe M, Erdmann G. Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE): Handanweisung. Würzburg, Lübeck, Berlin: Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie; 2002.
112. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1988;54:1063-70.

113. Buyusse DJ, Reynolds CFI, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28:193-213.
114. Bless H, Fellhauer RF, Bohner G, Schwarz N. Need for Cognition: Eine Skala zur Erfassung von Engagement und Freude bei Denkaufgaben. In: Zentrum für Umfragen MuA-ZE, editor. ZUMA Arbeitsbericht (1991/06). Mannheim 1991.
115. Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2007;97(4):3109-17.
116. Rojas GM, Alvarez C, Montoya CE, de la Iglesia-Vaya M, Cisternas JE, Galvez M. Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position As Seed. *Front Neurosci*. 2018;12:235.
117. Bortz J. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 6 ed. Heidelberg: Springer; 2005.
118. Bortz J, Schuster C. Kovarianzanalyse. Statistik für Human und Sozialwissenschaftler. 7 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 305-23.
119. Schumacher M, Schulgen G. Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 2 ed. Berlin: Springer; 2007.
120. Antonenko D, Hayek D, Netzband J, Grittner U, Flöel A. tDCS-induced episodic memory enhancement and its association with functional network coupling in older adults. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2273.
121. Holland R, Leff AP, Josephs O, Galea JM, Desikan M, Price CJ, Rothwell JC, Crinion J. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol*. 2011;21(16):1403-7.
122. Hummel FC, Heise K, Celnik P, Floel A, Gerloff C, Cohen LG. Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiol Aging*. 2010;31(12):2160-8.
123. Fiori V, Nitsche M, Iasevoli L, Cucuzza G, Caltagirone C, Marangolo P. Differential effects of bihemispheric and unihemispheric transcranial direct current stimulation in young and elderly adults in verbal learning. *Behavioural Brain Research*. 2017;321:170-75.
124. Davis NJ. Brain Stimulation for Cognitive Enhancement in the Older Person: State of the Art and Future Directions. *Journal of Cognitive Enhancement*. 2017;1(3):337-44.
125. Antonenko D, Nierhaus T, Meinzer M, Prehn K, Thielscher A, Ittermann B, Flöel A. Age-dependent effects of brain stimulation on network centrality. *NeuroImage*. 2018;176:71-82.
126. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002;125(Pt 10):2238-47.

127. Manenti R, Sandrini M, Brambilla M, Cotelli M. The optimal timing of stimulation to induce long-lasting positive effects on episodic memory in physiological aging. *Behavioural Brain Research*. 2016;311:81-86.
128. Lopez-Alonso V, Cheeran B, Rio-Rodriguez D, Fernandez-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*. 2014;7(3):372-80.
129. Lopez-Alonso V, Fernandez-Del-Olmo M, Costantini A, Gonzalez-Henriquez JJ, Cheeran B. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(12):2342-7.
130. Sarkar A, Dowker A, Cohen Kadosh R. Cognitive enhancement or cognitive cost: trait-specific outcomes of brain stimulation in the case of mathematics anxiety. *J Neurosci*. 2014;34(50):16605-10.
131. Jones KT, Gozenman F, Berryhill ME. The strategy and motivational influences on the beneficial effect of neurostimulation: a tDCS and fNIRS study. *Neuroimage*. 2015;105:238-47.
132. Rabipour S, Wu AD, Davidson PSR, Iacoboni M. Expectations may influence the effects of transcranial direct current stimulation. *Neuropsychologia*. 2018;119:524-34.
133. Antonenko D, Thielscher A, Saturnino GB, Aydin S, Ittermann B, Grittner U, Flöel A. Towards precise brain stimulation: Is electric field simulation related to neuromodulation? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2019;12(5):1159-68.

Anhang

Variation der Treatment-Kombinationen

Locato-Version (A/B) und Testbedingung (atDC-Stimulation/ sham)

Probanden ID	Studienteil 1	Studienteil 2	Testvariante
002	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
005	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
006	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
010	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
011	Locato B	Locato A	3
	stim	sham	
012	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
014	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
015	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
016	Locato B	Locato A	3
	stim	sham	
017	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	
018	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	
020	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	
022	Locato B	Locato A	3
	stim	sham	
025	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
027	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	
028	Locato B	Locato A	3

Anhang

	stim	sham	
030	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
031	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
032	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	
033	Locato B	Locato A	3
	Stim	sham	
034	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
042	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
043	Locato B	Locato A	3
	stim	sham	
044	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
045	Locato A	Locato B	1
	stim	sham	
048	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
049	Locato B	Locato A	3
	stim	sham	
052	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
053	Locato B	Locato A	3
	stim	sham	
054	Locato B	Locato A	4
	sham	stim	
055	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	
056	Locato A	Locato B	2
	sham	stim	

Anzahl der einzelnen Testvarianten in Summe:

Variante 1	Variante 2	Variante 3	Variante 4
8x	7x	8x	9x

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alida J. Günsberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Kognitives Training und nicht-invasive Hirnstimulation – Effekte einer kombinierten, mehrtägigen Intervention auf die räumlich-visuelle Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Erwachsenen“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Diese Arbeit ist im Rahmen eines Projekts angefertigt worden, aus dem mehrere Publikationen hervorgingen.

Alida J. Günsberg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Külzow N, Cavalcanti de Sousa AV, Cesarz M, Hanke JM, Günsberg A, Harder S, Koblitz S, Grittner U, Flöel A. No Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Multiple Sessions of Object-Location-Memory Training in Healthy Older Adults. *Front Neurosci.* 2018;11:746.

Beitrag im Einzelnen:

Alida J. Günsberg war beteiligt an der

- Erhebung des Primärdatensatzes (u.a. Probandenverwaltung und -Einbestellung, Durchführung von neuropsychologischen und nicht-kognitiven Erhebungen, sowie der LOCATO-Trainings)
- Datenbearbeitung (Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Studien-Datenbank)
- Aufbereitung und Auswertung der erhobenen Daten
- sowie der schriftlichen Abfassung/Korrektur des Manuskripts.

Publikation 2

Antonenko D, Kulzow N, Sousa A, Prehn K, Grittner U, Floel A. Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiol Aging.* 2018;61:245-54.

Beitrag im Einzelnen:

Alida J. Günsberg war beteiligt an der

- Erhebung des Primärdatensatzes (u.a. Probandenverwaltung und -Einbestellung, Durchführung von neuropsychologischen und nicht-kognitiven Erhebungen, sowie der LOCATO-Trainings)
- Datenbearbeitung (Aufbau, Korrektur und Aktualisierung der Studien-Datenbank)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- Publikation 1: Külzow N, Cavalcanti de Sousa AV, Cesarz M, Hanke JM, **Günsberg A**, Harder S, Koblitz S, Grittner U, Flöel A. No Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Multiple Sessions of Object-Location-Memory Training in Healthy Older Adults. *Front Neurosci.* 2018;11:746.
- Publikation 2: Külzow N, Voigt H, Cavalcanti de Sousa AV, Hanke J, **Günsberg A**, Koblitz S, et al. editors. Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung durch kognitives Training und simultaner nicht-invasiver Hirnstimulation: Welche Faktoren wirken modulierend? Posterbeitrag. 61 Jahrestagung der DGKN 2017 27.-29.April; Leipzig.
- Publikation 3: Swierzy M, Faber S, Nachira D, **Günsberg A**, Rückert JC, Ismail M. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for the treatment of thoracic emergencies. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 31):S3720-s25.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr.med. Agnes Flöel, in deren Arbeitsgruppe für Kognitive Neurologie der Charité diese Publikation entstehen konnte, für die Bereitstellung des Themas und die fachliche und formale Begutachtung dieser Arbeit. Ein großer Dank gilt Dr.phil. Nadine Külzow für die großartige Zusammenarbeit im Rahmen der Projektarbeit und ihre wertvolle Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die durch ihre Mitwirkung an dem Forschungsprojekt diese Promotionsarbeit ermöglicht haben.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich jederzeit durch ihr Interesse, ihre Hilfsbereitschaft und ihren Zuspruch unterstützten.