

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

## DISSERTATION

Mechanismen tDCS-induzierter Lernverbesserung  
– der Einfluss Serotonins

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helena Stengl

aus Wien

Datum der Promotion: 13.12.2019

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in

Prehn, K., Stengl, H., Grittner, U., Kosiolek, R., Olschlager, A., Weidemann, A., & Floel, A. (2017). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Serotonergic Enhancement on Memory Performance in Young and Older Adults. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 551-561. doi:10.1038/npp.2016.170.

# Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis .....	4
II. Tabellenverzeichnis .....	5
III. Abbildungsverzeichnis .....	6
IV. Abstract .....	7
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1. Lernen und Gedächtnis .....	10
1.2. Object location memory .....	12
1.3. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	14
1.4. Serotonin und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) .....	17
1.5. Die Kombination aus atDCS und SSRI .....	22
1.6. Ziele und Hypothesen .....	23
<b>2. Methoden und Materialien .....</b>	<b>25</b>
2.1. Methoden .....	25
2.1.1. Probanden .....	25
2.1.3. Neuropsychologische und medizinische Untersuchung .....	27
2.1.4. Studiendesign und Ablauf .....	28
2.2. Materialien .....	30
2.2.1. Neuropsychologische Tests und Fragebögen .....	30
2.2.2. atDCS .....	31
2.2.3. SSRI .....	33
2.2.4. Das Lernparadigma LOCATO .....	33
2.3. Datenaufbereitung und Datenanalyse .....	38
2.3.1. Datenaufbereitung .....	38
2.3.2. Datenanalyse .....	38
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1. Neuropsychologische Testung .....	43
3.2. Allgemeine Effekte von atDCS und SSRI sowie deskriptive Statistik .....	45
3.2.1. Verträglichkeit der Interventionen .....	45
3.2.2. Deskriptive Statistik .....	46
3.3. Effekte durch atDCS und SSRI auf den direkten Abruf (Primärhypothese) .....	51
3.4. Effekte durch atDCS und SSRI auf die späteren Abrufe (Sekundärziele) .....	55
3.5. Einflüsse auf die Abrufleistungen .....	56
3.6. Effekte durch atDCS und SSRI auf die Lernleistung im Training .....	58
3.7. Analyse weiterer Einflussfaktoren auf Abruf- und Lernleistungen .....	60
3.7.1. Geschlecht, Paradigma-Version und Stimmung .....	60
3.7.2. Auswertung bei reduzierter Stichprobengröße .....	64
3.7.3. Korrelationsanalysen .....	66
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>70</b>
4.1. Zusammenfassung .....	70
4.2. Einfluss auf die direkte Abrufleistung .....	71
4.3. Einfluss auf die verzögerten Abrufe .....	76
4.4. Vergleich mit früheren Ergebnissen der Arbeitsgruppe .....	79
4.5. Einfluss auf die Lernleistung im Training .....	81
4.6. Weitere Einflussfaktoren auf Lern- und Gedächtnisleistungen .....	82
4.7. Limitationen der Studie .....	85
4.8. Fazit und Ausblicke .....	88
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>6. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung .....</b>	<b>99</b>

<b>6.1. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>99</b>
<b>6.2. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>99</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>101</b>
<b>8. Publikationsliste.....</b>	<b>103</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>104</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

---

<b>AD</b>	Alzheimer Demenz
<b>a-/c-tDCS</b>	anodale/Kathodale transkranielle Gleichstromstimulation
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>LOCATO</b>	Name des Lernparadigmas
<b>LTD</b>	Langzeitdepression ( <i>long term depression</i> )
<b>LTP</b>	Langzeitpotenzierung ( <i>long term potentiation</i> )
<b>MCI</b>	<i>Mild cognitive Impairment</i> ; Vorstufe der Demenz
<b>MEP</b>	Motorisch evozierte Potentiale
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NMDA</b>	N-methyl-D-Asparat
<b>OML</b>	Objekt-Lokalisationsgedächtnis ( <i>object location memory</i> )
<b>SD</b>	Standardabweichung ( <i>standart deviation</i> )
<b>SERT</b>	Serotoninrücktransporter (serotonin reuptake transporter)
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSRI</b>	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
<b>TMS</b>	Transkranielle Magnetstimulation

---

## II. Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle 1</b>	Ein- und Ausschlusskriterien der LESO-Studie.....	26
<b>Tabelle 2</b>	Tests und Fragebögen der Neuropsychologischen Untersuchung.....	30
<b>Tabelle 3</b>	Wertung der Antwortmöglichkeiten im Training.....	36
<b>Tabelle 4</b>	Ergebnisse der Neuropsychologischen Testung .....	44
<b>Tabelle 5</b>	Deskriptive Statistik: Mittelwerte (SD) des direkten Abrufs, der späteren Abrufe und des Trainings für die einzelnen Interventionsbedingungen und Gruppen.....	50
<b>Tabelle 6</b>	Post-hoc Untersuchungen der Interventionsbedingungen, n=40.....	53
<b>Tabelle 7</b>	Allgemeine Effekte der Interventionen Medikation und Stimulation .....	54
<b>Tabelle 8</b>	Einfluss der Interventionsbedingungen auf Stimmungs-veränderungen .....	63
<b>Tabelle 9</b>	Post-hoc Untersuchung der Interventionsbedingungen, n=30.....	65

---

### III. Abbildungsverzeichnis

---

<b>Abbildung 1</b>	Ablauf einer Visite .....	29
<b>Abbildung 2</b>	Rechte temporoparietale Stimulationsposition .....	32
<b>Abbildung 3</b>	LOCATO .....	35
<b>Abbildung 4</b>	LOCATO Abruf .....	37
<b>Abbildung 5</b>	Übersicht eingeschlossene Probanden .....	42
<b>Abbildung 6</b>	Durchschnittlicher Verlauf der Abruf-Scores innerhalb der Visiten .....	47
<b>Abbildung 7</b>	Mittelwerte der Lernleistungen beider Probandengruppen in den Trainingsblöcken .....	48
<b>Abbildung 8</b>	Einfluss der Interventionen SSRI und atDCS auf die Gedächtnisleistung gemessen anhand des direkten Abrufes (Prehn et al., 2017) .....	52
<b>Abbildung 9</b>	Einfluss der Visite auf die Leistung im direkten Abruf (Deskriptive Statistik) .....	57
<b>Abbildung 10</b>	Einfluss der Visite auf die Lernleistung (Deskriptive Statistik) .....	59
<b>Abbildung 11</b>	Einfluss der Stadtplanversion auf die Abrufleistung .....	61
<b>Abbildung 12</b>	Einfluss der Stadtplanversion auf die Lernleistung im Training .....	61
<b>Abbildung 13</b>	Korrelationsanalysen der neuropsychologischen Untersuchung .....	68

---

## IV. Abstract

**Einleitung:** Lernen und Gedächtnis sind wesentliche Voraussetzungen für ein selbstständiges Leben. Die Fähigkeit neue Informationen und Fertigkeiten zu erlernen, verarbeiten und wieder abzurufen ist individuell sehr unterschiedlich, unterliegt im Laufe des Alterns einem gewissen physiologischen Abbau und kann durch verschiedenste Faktoren und Maßnahmen beeinflusst werden. Die anodale transkranielle Gleichstromstimulation (atDCS) als nicht-invasive und gut verträgliche Methode hat sich bereits als vielversprechender Ansatz der Lern- und Gedächtnismodulation hervorgetan. Bisher ist deren Effekt jedoch eher gering und von kurzer Dauer. Der Botenstoff Serotonin spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen des Menschen. In vorausgehenden Studien konnte ein Einfluss des Serotonins auf die durch tDCS generierte Neuroplastizität gezeigt werden. Ob Serotonin die Effekte der atDCS auf die Lern- und Gedächtnisleistung ebenfalls positiv beeinflussen kann, ist jedoch noch unklar.

**Methoden:** In einer doppelt-verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie im Cross-over-Design untersuchten wir den Effekt der Kombination von atDCS mit dem SSRI Citalopram (1 x 20mg) auf die Lern- und Gedächtnisleistung bei insgesamt 40 gesunden jungen und älteren Probanden. Objektiviert wurde dies anhand der computerbasierten visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe ‚LOCATO‘. Die Stimulation per atDCS (20 Minuten, 1mA) erfolgte über dem rechten temporo-parietalen Cortex. Jeder Proband durchlief vier Versuchsbedingungen (SSRI+atDCS, SSRI+Sham, Placebo+atDCS und Placebo+Sham). Getestet wurde die Gedächtnisleistung in einem direkten Abruf nach dem Training sowie in drei späteren Abrufen.

**Ergebnisse:** Die Probanden schnitten im direkten Abruf in der Kombinationsbedingung SSRI+atDCS signifikant besser ab als in den Vergleichsbedingungen Placebo+atDCS sowie Placebo+Sham. Auch für die Medikation allgemein (SSRI vs. Placebo) konnte ein signifikanter positiver Einfluss auf die Gedächtnisleistung gezeigt werden. Bis auf einen Trend zeigte sich jedoch kein länger anhaltender Effekt in den späteren Abrufen. Auch für atDCS alleine konnte kein signifikanter positiver Einfluss nachgewiesen werden.

**Diskussion:** Zwar konnte die tatsächliche Gedächtnisleistung bei gesunden jungen und älteren Probanden nur leicht gesteigert werden, jedoch ließ sich der signifikant

positive Effekt bereits durch eine einmalige Anwendung der Kombination von atDCS mit dem SSRI Citalopram erreichen. Weiterführende größere Studien sind nun notwendig um diesen vielversprechenden Ansatz der Lern- und Gedächtnisverbesserung eingehend zu untersuchen. Es sollte getestet werden, ob sich der Effekt durch eine längere SSRI-Gabe und serielle Stimulation ausbauen lässt. Ebenso sollte die Methode bei Probanden mit bereits bestehenden Gedächtniseinschränkungen wie beispielsweise einem MCI (mild cognitive impairment) untersucht werden.

## **Abstract**

**Introduction:** Learning and memory are key prerequisites for a self-reliant life. The ability to learn, process and recall new information and skills differs from person to person, and there is a certain physiological decline of those capacities throughout time. Furthermore, this ability can be influenced by various factors and procedures. For example, the anodal transcranial direct current stimulation (atDCS) as a non-invasive and easy to apply method seems to be a promising approach for memory and learning enhancement. Until now effectiveness and duration of tDCS are rather limited though. In addition, the second messenger serotonin has an important effect on learning and memory in humans. Previous studies have also shown a relevant influence of serotonin on the atDCS-induced neuroplasticity. Whether it is also able to enhance the effects of atDCS on learning and memory is yet to be determined.

**Methods:** We studied the effects of the combination of atDCS and the SSRI Citalopram on learning and memory performance in a double-blinded randomised placebo controlled trial. 40 young and older healthy adults participated in this study. The outcome was measured using the computer based object location learning task LOCATO. A 20-minute stimulation over the right temporoparietal cortex (1 mA) was applied. Using a cross-over design, each participant went through a series of four test conditions (SSRI+atDCS, SSRI+Sham, Placebo+atDCS and Placebo+Sham). The memory performance was measured by an immediate recall, representing our primary outcome, as well as three delayed cued recalls.

**Results:** In the test condition SSRI+atDCS participants achieved significantly higher immediate recall scores (primary outcome) compared to Placebo+atDCS, as well as Placebo+Sham. We also found a significant effect on the memory performance of

medication in general (SSRI vs. Placebo). Except for one trend, however, no persistent effect on the memory performance could be shown in the delayed recalls. The same holds for the application of atDCS alone.

**Discussion:** Even though the absolute effect on the memory enhancement was small, we were able to show a significant improvement by a one-time application of atDCS and the SSRI Citalopram. Further studies are needed to investigate the great potential of serotonergic enhancement on the atDCS-induced memory improvement. One possible direction would be to examine the effect of longitudinal stimulation or repeated SSRI application. Furthermore, the intervention should be tested in participants already suffering from a mild cognitive impairment or dementia.

# **1. Einleitung**

## **1.1. Lernen und Gedächtnis**

Lernen und Gedächtnis sind wesentliche Voraussetzungen für ein selbstständiges Leben. Von frühester Kindheit an bis ins hohe Alter erlernt ein Mensch permanent neue Informationen und Fertigkeiten und ruft gelernte Inhalte bei Bedarf wieder ab. Diese Fähigkeit wandelt sich jedoch mit dem Älterwerden und eine gewisse Abnahme der Lern- und Gedächtnisleistungen im Alter stellt einen normalen Prozess dar (Bishop, Lu, & Yankner, 2010). Alles was jedoch über diesen physiologischen Abbau hinausgeht, somit also pathologisch ist, limitiert und hindert eine reibungslose Interaktion mit der Umwelt. Dies kann bis hin zur schweren Demenz führen, bei der es letztendlich zu einem vollständigen Verlust der räumlichen, zeitlichen, situativen und sogar persönlichen Orientierung kommen kann.

Dementielle Syndrome generell und die Alzheimer-Demenz (AD) insbesondere gehören zu den wichtigsten Ursachen von Pflegebedürftigkeit und Lebensqualitätsverlust im Alter (Qiu, Kivipelto, & von Strauss, 2009). Sie führen zu einer hohen Belastung sowohl für den Patienten selber als auch für seine Angehörigen. Demenzen, als Erkrankungen vorwiegend des höheren Alters, nehmen im Zuge des demographischen Wandels kontinuierlich in ihrer Prävalenz zu (Langbaum et al., 2013). Es wird geschätzt, dass momentan weltweit circa 44 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt sind. Sollte in den kommenden Jahren kein Durchbruch in der Therapie gelingen, wird vermutet, dass sich die Anzahl bis zum Jahre 2050 mehr als verdreifacht (Lane, Hardy, & Schott, 2017).

Von allen Formen der Demenz ist die Alzheimer Demenz mit Abstand die Häufigste (Ballard et al., 2011). Man geht davon aus, dass die AD ungefähr 50-75 Prozent der Demenzfälle ausmacht (Lane et al., 2017). Sie tritt vor Allem im fortgeschrittenen Alter auf und die Prävalenz bei über 85jährigen in den Vereinigten Staaten wird auf ca. 50% geschätzt (Bishop et al., 2010). Andere Formen des dementiellen Erkrankungsspektrums sind beispielsweise die Vaskuläre Demenz, die Frontotemporale Demenz oder die Lewy-Body-Demenz.

Nicht nur die Anzahl an Demenzpatienten wird durch den demografischen Wandel in den kommenden Jahren steigen, sondern auch die Anzahl jener Menschen, welche

leichte kognitive Einschränkungen (englisch: *mild cognitive impairment* = MCI) aufweisen. Das MCI wird als ‚Zwischenstufe‘ zwischen normalem Altern und der Demenz angesehen. Menschen mit MCI weisen einen stärkeren kognitiven Verfall auf als es ihrem Alter entsprechend wäre, zeigen aber noch keine typischen Demenz-Symptome und sind daher in ihrem Alltag noch nicht eingeschränkt (Simon, Yokomizo, & Bottino, 2012). Das MCI gilt als starker Risikofaktor für die Alzheimer Demenz. Menschen mit einem MCI haben ein jährliches Risiko von ungefähr 12% eine manifeste Alzheimer-Erkrankung zu entwickeln, was deutlich über dem Risiko von 1-2% eines nicht von MCI betroffenen älteren Menschen liegt (Petersen, 2004). Die Therapiemöglichkeiten der Alzheimerdemenz sind bis heute sehr limitiert und die Therapieansätze stellen keinen kurativen, sondern einen symptomatischen Ansatz dar (Lane et al., 2017). Zwar sind zur medikamentösen Therapie Cholinesterasehemmer wie beispielsweise Donezepil, Galantamin und Rivastigmin für leichte bis mittelschwere Demenz und der NMDA-Rezeptorantagonist Memantine (N-Methyl-D-Aspartat, NMDA) für die mittelschwere bis schwere Demenz zugelassen (Scheltens et al., 2016; Schneider et al., 2014), jedoch ist ihre Einnahme mit Nebenwirkungen behaftet und ihre Wirkung auf die Kognition ist begrenzt (Lane et al., 2017). Durch ihre regelmäßige Einnahme kann die Progression der dementiellen Erkrankung nicht gestoppt, jedoch die kognitive Leistung und das Zurechtkommen im Alltag im ersten Therapiejahr etwas stabilisiert werden (Bond et al., 2012; Scheltens et al., 2016). Diese Medikamente sind allerdings bei MCI nicht wirksam und dementsprechend auch nicht dafür empfohlen (Strohle et al., 2015). Viele neue medikamentöse Ansätze, wie beispielsweise Pharmaka, welche sich gegen das Amyloid richten, wurden in den letzten Jahren getestet, allerdings ohne durchschlagenden Erfolg (Scheltens et al., 2016).

Aus Mangel eines kurativen Ansatzes besteht die Notwendigkeit, neue Strategien auch auf dem Gebiet der nicht-pharmakologischen Prävention der Demenz und des MCI zu entwickeln sowie nach Möglichkeiten einer Verzögerung der Manifestation der Erkrankung zu suchen (Teixeira et al., 2012). Ziel ist es, den gefährdeten und betroffenen Menschen eine möglichst lange Zeit der Selbstständigkeit und hohen Lebensqualität zu ermöglichen. Man vermutet, dass gerade das Stadium des MCI für beeinflussende Maßnahmen gut geeignet sei, da das Gehirn zu diesem Zeitpunkt noch keine so ausgeprägten irreparablen Schäden aufweist, wie es bei Patienten mit manifester Alzheimer Demenz der Fall ist (Langbaum et al., 2013).

Nicht-pharmakologische Ansätze für Therapie und Prävention von Demenzerkrankungen und deren Vorstufen wurden bereits in vielen Studien untersucht. So ließ sich beispielsweise ein positiver Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten durch spezifische Ernährung, Gedächtnistraining, körperliche Aktivität, nicht-invasive-Gehirnstimulation oder durch die Reduktion von Risikofaktoren wie das Rauchen zeigen (Brem, Ran, & Pascual-Leone, 2013; Daviglus et al., 2011; Li et al., 2011; Prehn & Floel, 2015; Strohle et al., 2015; Teixeira et al., 2012).

Ein Bereich, der als sehr belastend empfunden wird, wenn er nicht mehr reibungslos funktioniert, ist das Objekt-Lokalisations-Gedächtnis. So wird von älteren Menschen mit Kognitionsdefiziten als eines der häufigsten Probleme im Alltag angegeben, dass sie Schwierigkeiten haben Sachen wiederzufinden (Schmand, Jonker, Hooijer, & Lindeboom, 1996).

## **1.2.Object location memory**

Das Räumliche Gedächtnis und mit diesem das Objekt-Lokalisations-Gedächtnis (englisch: object location memory = OLM) sind ein wesentlicher Bestandteil der menschlichen kognitiven Fähigkeiten. Sie sind essentiell um sich orientieren und in neuer Umgebung zurechtzufinden zu können (Kessels, de Haan, Kappelle, & Postma, 2002). Das OLM als Teil des räumlichen Gedächtnisses (spatial memory) wird als ein spezieller Bereich des episodischen Gedächtnisses angesehen (Kessels, Rijken, Joosten-Weyn Banningh, Van Schuylenborgh, & Olde Rikkert, 2010; Postma, Kessels, & van Asselen, 2008).

Durch das OLM werden die Beziehungen zwischen Objekten und ihrer Lokalisation verinnerlicht. Man benötigt es permanent im Alltag, sei es um die Position von Gegenständen zu erinnern und diese wiederzufinden oder um sich selber anhand von memorisierten Objekten im dreidimensionalen Raum zu orientieren. Dies kann beispielsweise die Suche nach der Brille oder dem Schlüssel sein, oder sich zu merken wo der nächste Briefkasten ist.

Postma et al. gehen davon aus, dass das OLM funktionell in mindestens drei voneinander unterschiedliche Prozesse oder Schritte aufgeteilt werden kann (Postma et al., 2008; van Asselen, Kessels, Kappelle, & Postma, 2008).

Zum einen kommt es zur Objekt-Verarbeitung (*object processing*), bei welcher der Gegenstand als Solcher erkannt werden und sodann gemerkt werden muss. Zum anderen wird die räumliche Information verarbeitet (*spacial location processing*). Dies kann anhand zweier verschiedener räumlicher Systeme erfolgen, welche als ‚kategorisch‘ (*categorical spatial representation*) einerseits und ‚koordiniert‘ (*coordininal spatial representation*) andererseits beschrieben werden (van Asselen et al., 2008). Bei Ersterem liegt eine eher relative, globale räumliche Information vor. Beispielsweise ‚das Brot steht links neben der Butter auf dem Tisch‘. Beim zweiten System liegt hingegen eine präzise metrische räumliche Information vor, welche auch für motorische Handlungen benutzt werden kann, wie beispielsweise die Tastatur auf dem eigenen Mobiltelefon. Im dritten Schritt (dem *object location binding*) werden die Informationen über das Objekt mit den räumlichen Informationen verknüpft.

Diese drei Prozesse, das *object processing*, das *spacial location processing* und das *object location binding*, sind komplexe kognitive Fähigkeiten. Sie involvieren mehrere teils unterschiedliche Gehirnareale und können dadurch auch selektive Störungen beispielsweise nach fokalen Läsionen aufweisen (Kessels et al., 2002; van Asselen et al., 2008). Für den ersten Schritt, dem *object processing* scheinen besonders Strukturen wie der dorsolaterale präfrontale Cortex, der posteriore parietale Cortex und der rechte Temporallappen relevant zu sein, die räumlichen Informationen (*spacial location processing*) beanspruchen vor Allem, je nach Art, den rechten und linken posterioren parietalen Cortex. Für die Verknüpfung, dem *object location binding*, scheint besonders der Hippocampus essentiell zu sein (Postma et al., 2008). Das Alter hat einen wesentlichen Einfluss auf die Leistungen des räumlichen Gedächtnisses sowie des OLM. Im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses kommt es zu einer relevanten Abnahme dieser Fähigkeiten (Postma et al., 2008). Bei pathologischen Prozessen wie MCI oder AD scheint dies sogar frühzeitig und in beschleunigtem Maße vonstatten zu gehen (Sapkota, van der Linde, Lamichhane, Upadhyaya, & Pardhan, 2017). So schnitten beispielsweise in einer Studie von Kessels et al. Patienten mit MCI in einer kognitiven Aufgabe, welche das OLM testet, signifikant schlechter ab als eine gesunde Kontrollgruppe. Patienten mit Alzheimer Demenz schnitten wiederum signifikant schlechter ab, als die MCI-Patienten (Kessels et al., 2010). Flöel et al. haben 2012 ein computerbasiertes visuell-räumliches Lernparadigma (LOCATO) entwickelt und validiert, welches erlaubt das

OLM zu testen und zu trainieren. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die Leistung des OLM bei gesunden älteren Probanden durch eine Intervention mittels transkranieller Gleichstromstimulation positiv beeinflussen lässt (Floel et al., 2012; Kulzow et al., 2014).

### **1.3. Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Ein vielversprechender Ansatz die Kognition zu beeinflussen und eine bereits häufig eingesetzte Interventions- und Therapieoption ist die transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation: tDCS*). Da die tDCS kostengünstig, die Applikation einfach und schmerzfrei ist und sie ein exzellentes Sicherheitsprofil ausweist, hat diese Methode ein hohes Potential für klinische Anwendungen und wird in der Forschung immer häufiger eingesetzt (Filmer, Dux, & Mattingley, 2014; Shin, Foerster, & Nitsche, 2015).

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist eine nicht-invasive Art der Hirn-Stimulation, bei welcher durch einen schwachen transkraniellen Gleichstrom die kortikale Erregbarkeit moduliert werden kann. Bei der tDCS werden zwei Elektroden (Anode und Kathode) auf der Kopfhaut angebracht und darüber ein leichter Gleichstrom (0,5-2,0 mA) appliziert, welcher so die darunterliegenden Gehirnareale stimuliert. Je nach Fragestellung wird dafür eine bestimmte Region des Kopfes gewählt und die spezifische Stelle beispielsweise mithilfe des internationalen EEG Elektroden-Systems aufgefunden (Woods et al., 2016). Die Dauer der Stimulation beeinflusst die Länge der messbaren Effekte, wird aber meist innerhalb eines Zeitraums von bis zu 30 Minuten gewählt (Shin et al., 2015). Obwohl zur Anwendung von tDCS stets Anode und Kathode nötig sind, werden im Allgemeinen die Ausdrücke *anodale transkranielle Gleichstromstimulation (atDCS)* und *kathodale transkranielle Gleichstromstimulation (ctDCS)* benutzt, um sich auf den ausgelösten Effekt eines Gehirnareals durch die Stimulation (Exzitation bei der Anode und Inhibition bei der Kathode) zu beziehen (Prehn & Floel, 2015). Neben anodaler und kathodaler tDCS sind auch andere Stimulationsprotokolle möglich wie beispielsweise die *transcranial alternating current stimulation (tACS)* oder die *transcranial random noise stimulation (tRNS)* (Woods et al., 2016).

Der genaue Wirkmechanismus der tDCS ist noch nicht in allen Teilen endgültig verstanden. Man weiß jedoch, dass unterschiedliche Prozesse wesentlich für den Effekt der Stimulation sind. Durch die Gleichstromapplikation kommt es zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials der kortikalen Neurone (Nitsche & Paulus, 2000; Woods et al., 2016). Dabei werden allerdings keine Aktionspotentiale direkt ausgelöst, wodurch sich die tDCS beispielsweise von der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) unterscheidet. Vielmehr kommt es durch die Stimulation zu Änderungen von Ionenkonzentrationen und die Wahrscheinlichkeit wird erhöht, dass einfallende Aktionspotentiale wiederum zur Generierung postsynaptischer Entladungen führen (Nitsche & Paulus, 2000).

Neben der Beeinflussung des Ruhemembranpotentials und damit der Senkung der Schwelle der Neurone gegenüber einfallenden Erregungen gibt es einen weiteren Wirkmechanismus der tDCS. Dieser beeinflusst die neuronale Plastizität durch Effekte, die einer Langzeitpotenzierung (LTP) beziehungsweise Langzeitdepression (LTD) entsprechen (Filmer et al., 2014; Stagg & Nitsche, 2011). So kommt es bei der LTP zu einer permanenten Verstärkung der synaptischen Übertragung, welche über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen anhalten kann. Umgekehrt kommt es bei der Langzeitdepression zu einer anhaltenden Abschwächung der Signalübertragung. Man geht davon aus, dass LTP durch die exzitatorische Wirkung unter der Anode hervorgerufen wird, während LTD durch inhibitorische Wirkung unter der Kathode entsteht (Prehn & Floel, 2015).

Durch die flexiblen Positionierungsmöglichkeiten der Elektroden ergeben sich viele verschiedene Applikationsmöglichkeiten (Utz, Dimova, Oppenlander, & Kerkhoff, 2010). Zudem eignet sich die tDCS durch ihre einfache Anwendung und Flexibilität sehr gut zur Kombination mit anderen Interventionen oder Untersuchungen. So können beispielsweise bildgebende Verfahren wie das funktions-MRT (fMRT) während der tDCS-Applikation angewendet werden oder andere neurophysiologische Untersuchungen wie die Elektroenzephalographie (EEG) oder die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) mit der tDCS kombiniert werden (Meinzer et al., 2015; Nitsche et al., 2009; Woods et al., 2016). Außerdem können Probanden während der tDCS-Anwendung gut motorische oder kognitive Trainings und Aufgaben ausführen (Filmer et al., 2014; Utz et al., 2010)

So wurde die Methode der tDCS auch innerhalb der Arbeitsgruppe bereits mehrfach mit verschiedenen kognitiven Trainings kombiniert (Floel, Rosser, Michka, Knecht, &

Breitenstein, 2008; Floel et al., 2012; Meinzer et al., 2014). Beispielsweise wurde der Einfluss von atDCS auf die Lern- und Gedächtnisleistungen im Lernparadigma LOCATO, welches das OLM testet, an gesunden älteren Probanden erfolgreich getestet (Floel et al., 2012). Als Stimulationsort wurde hierbei der rechte temporoparietale-Cortex gewählt, welcher mit der Modulation des Objekt-Lokalisationsgedächtnisses assoziiert ist (Cho & Kesner, 1996; Floel et al., 2012; Kesner, 2009).

Ein weiterer großer Vorteil bei der tDCS ist die Möglichkeit eine ‚Schein-Stimulation‘ (*sham-stimulation*) durchzuführen. Hierdurch empfindet der Proband die gleichen Sensationen (z.B. ein Kribbeln der Kopfhaut) wie bei einer richtigen Stimulation, wodurch ein Versuchs-Setting mit Verblindung des Probanden gewährleistet werden kann. Durch Aktivierung des tDCS-Gerätes über Codes ist zudem zusätzlich die Verblindung des Versuchsleiters möglich (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006).

Die Methode der transkraniellen Gleichstromstimulation wurde im Bereich der Neurowissenschaften bereits in vielen Studien mit sehr unterschiedlichen Fragestellungen und an diversen Probandengruppen eingesetzt. Auch hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten wurden die Auswirkungen der tDCS in vielen verschiedenen Studien untersucht. So ließ sich eine signifikante Auswirkung der nichtinvasiven Gehirnstimulation beispielsweise in Bereichen wie Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, Arbeitsgedächtnis, Lernen und Langzeitgedächtnis, Emotionen, Sprache, motorische Fähigkeiten oder Entscheidungsfindung zeigen (Brem et al., 2013; Coffman, Clark, & Parasuraman, 2014; K. T. Jones, Stephens, Alam, Bikson, & Berryhill, 2015; Shin et al., 2015; Summers, Kang, & Cauraugh, 2016).

Gerade im Hinblick auf die Möglichkeit der Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen durch die tDCS bei gesunden aber auch bei Demenz- oder MCI-Patienten wurden viele Untersuchungen durchgeführt und vielversprechende Ergebnisse erzielt (Hsu, Ku, Zanto, & Gazzaley, 2015; Prehn & Floel, 2015; Summers et al., 2016; Zimmerman et al., 2013). Dennoch muss angemerkt werden, dass in diesem Bereich auch über inkonsistente Ergebnisse in der Literatur berichtet wurde oder die Effekte teils nur von kürzerer Dauer waren (Horvath, Forte, & Carter, 2015).

Auch im klinischen Bereich gab es bereits viele Studien, welche positive Effekte einer transkraniellen Gleichstromstimulation bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie, Demenzen und deren

Vorstufe, Epilepsien oder Parkinson gezeigt haben (Brunoni et al., 2014; Brunoni et al., 2013; Floel, 2014; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, & Schlaug, 2010; Meinzer et al., 2015; Shin et al., 2015).

Es wurde festgestellt, dass die Mechanismen, welche durch tDCS ausgelöst werden, pharmakologisch beeinflussbar sind. So wurde beispielsweise eine Veränderung der Effekte der tDCS durch Serotonin, Dopamin oder den NMDA-Rezeptorblocker Dextromethorphan beobachtet (Kuo et al., 2015; Monte-Silva, Liebetanz, Grundey, Paulus, & Nitsche, 2010; Nitsche et al., 2009).

#### **1.4. Serotonin und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Serotonin als wichtiger, an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligter Botenstoff stellt einen vielversprechenden Ansatzpunkt dar um die durch tDCS generierte Neuromodulation zu beeinflussen. Die Beteiligung Serotonins an kognitiven Prozessen ist lange bekannt und der Serotoninhaushalt ist bei vielen Erkrankungen, insbesondere psychiatrischen, das Ziel pharmakologischer Therapien (Bezchlibnyk-Butler, Aleksic, & Kennedy, 2000; Cowen & Sherwood, 2013; Kostev, Rex, Eith, & Heilmaier, 2014). Auch in dieser Studie soll nun der Einfluss des Serotonins auf die kognitive Leistung durch eine pharmakologische Modulation des Serotoninhaushaltes untersucht werden.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) ist ein biogenes Amin und wird, wie die Katecholamine, zu den Monoamintransmittern gezählt. Es wurde erstmalig in den 1930er-Jahren von Vittorio Erspamer aus der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes isoliert und ‚Enteramin‘ genannt (Erspamer & Vialli, 1951). Den Namen ‚Serotonin‘ erhielt der Stoff aufgrund seiner gefäßkontrahierenden Wirkung (Rapport, Green, & Page, 1948). Betty Twarog entdeckt im weiteren Verlauf erstmalig die Anwesenheit von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn (Twarog & Page, 1953).

Im menschlichen Organismus befindet sich Serotonin nur zu einem minimalen Anteil im zentralen Nervensystem (ZNS). Etwa 98% befindet sich außerhalb des ZNS im Magen-Darm-Trakt, in Thrombozyten und diversen anderen Organen, wobei jedoch ca. 90% in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut lokalisiert sind (Gershon, 2013).

Im Gehirn befinden sich die serotonergen Neurone primär in den Raphe-Kernen, welche sich entlang der Medianlinie des Hirnstamms erstrecken und Teil der *formatio reticularis* sind. Man unterscheidet den rostralen Raphe-Komplex, welcher zu diversen Strukturen im Diencephalon und Vorderhirn wie dem Cortex, Stiatum, Amygdala oder Hippocampus projiziert vom kaudalen Raphe-Komplex, welcher Efferenzen zum Rückenmark führt (Gellynck et al., 2013).

Die Synthese des Serotonins erfolgt beim Menschen über zwei Schritte aus der Aminosäure L-Tryptophan. Der geschwindigkeitsbestimmende erste Reaktionsschritt wird dabei durch die Tryptophan-Hydroxylase (TPH) katalysiert, der zweite Schritt durch die aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase. Da Serotonin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, findet auch im ZNS eine Synthese von Serotonin in den serotonergen Neuronen statt. Dort wird das Serotonin in Vesikeln gespeichert und bei Eintreffen eines Aktionspotentials in den synaptischen Spalt ausgeschüttet (Kriegebaum, Gutknecht, Schmitt, Lesch, & Reif, 2010).

Die Wirkung des Neurotransmitters Serotonin entfaltet sich über die 5-HT-Rezeptoren. Es sind beim Menschen sieben verschiedene Rezeptorfamilien (5-HT1 bis 5-HT7) mit vierzehn verschiedenen Subtypen (Filip & Bader, 2009) bekannt, welche prä- und postsynaptisch lokalisiert sind. Bei allen 5-HT-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, außer bei den 5-HT3-Rezeptoren, welche Ionenkanäle sind (Barnes & Sharp, 1999). Die hohe Komplexität des serotonergen Systems wird noch dadurch verstärkt, dass an ein und demselben Neuron verschiedene, teils gegensätzlich wirkende Rezeptoren lokalisiert sein können (Kriegebaum et al., 2010). Für viele von ihnen konnte ein Einfluss auf kognitive Prozesse wie Lernen und Gedächtnis nachgewiesen werden (Meneses, 1999). Von besonderem Interesse und Zielstruktur vieler Studien ist dabei der 5HT-1A Rezeptor (Ogren et al., 2008). Jener weist eine starke Ausprägung in Bereichen auf, welche wesentlich mit Lernen- und Gedächtnis assoziiert sind, wie dem präfrontalen Cortex, dem Septum und dem Hippocampus (Cowen & Sherwood, 2013; Hall et al., 1997; Verdurand & Zimmer, 2017). Er reguliert serotonerge Neurone über Autorezeptoren und beeinflusst die Funktion verschiedener Neurotransmittersysteme über postsynaptische Rezeptoren (Ogren et al., 2008).

Über den Serotonintransporter (serotonin reuptake transporter; SERT), welcher an der präsynaptischen Membran lokalisiert ist, wird im weiteren Verlauf das freie, ausgeschüttete extrazelluläre Serotonin zurück in das Neuron transportiert, wodurch

der SERT essentiell für die Terminierung der serotonergen Neurotransmission ist. Das wiederaufgenommene Serotonin wird sodann entweder zurück in ein Vesikel transportiert oder durch die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut (Kriegebaum et al., 2010).

Serotonin beeinflusst im menschlichen Körper verschiedene Organsysteme und Abläufe. So hat es beispielsweise Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem, den Magen-Darm-Trakt oder die Blutgerinnung (Kriegebaum et al., 2010). Im ZNS beeinflusst und reguliert es ebenfalls eine Vielzahl physiologischer Abläufe wie beispielsweise das Schmerzempfinden, Schlaf- und Essverhalten, Thermoregulation, die Stimmung oder Emotionen wie Angst und Aggression (Filip & Bader, 2009; Glick, 2015). Aufgrund seiner multiplen und essentiellen Funktionen sind verschiedene Störungsbilder und Krankheiten mit einer pathologischen Veränderung des Serotoninsystems im ZNS assoziiert. Hierzu zählen beispielsweise Angst- und Panikstörungen, Zwangsstörungen, Migräne, Essstörungen und vor allem affektive Störungen wie Depressionen (Filip & Bader, 2009; Liu et al., 2011; Naughton, Mulrooney, & Leonard, 2000; Nutt, 2002).

Weiterhin ist bekannt, dass Serotonin eine wichtige Rolle bei kognitiven Prozessen wie dem Lernen oder dem Kurz- und Langzeitgedächtnis spielt (Buhot, Martin, & Segu, 2000; Cowen & Sherwood, 2013; Meneses, 1999; Meneses & Liy-Salmeron, 2012; Ogren et al., 2008; Rodriguez, Noristani, & Verkhatsky, 2012; Seyedabadi, Fakhfour, Ramezani, Mehr, & Rahimian, 2014). Bei Untersuchungen des Einflusses von Serotonin auf Lernen und Gedächtnis wurde das serotonerge System durch eine Vielzahl verschiedener Methoden beeinflusst. Über die Restriktion, Gabe und Modulation von L-Tryptophan, über Agonisten und Antagonisten der Serotoninrezeptoren oder über Beeinflussung des Serotonintransporters SERT, um nur einige zu nennen (Cowen & Sherwood, 2013; Meneses, 1999). So konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden, dass eine Restriktion der Serotonin-Vorstufe L-Tryptophan in der Ernährung sowohl im Tierversuch, als auch beim Menschen zu Störungen und Veränderungen des Kurz- und Langzeitgedächtnis führen (Mendelsohn, Riedel, & Sambeth, 2009). Im Gegenzug konnte durch zusätzliche orale Gabe und Injektionen von L-Tryptophan Gedächtnisleistungen wie beispielsweise das räumliche Gedächtnis bei Ratten verbessert werden (Rodriguez et al., 2012).

Generell wird vermutet, dass Serotonin seinen Einfluss im Gehirn - und somit auch auf Lernen und Gedächtnis - als Botenstoff des zentralen Nervensystems über einen Effekt auf die Neuroplastizität vermittelt (Gu, 2002). So konnte in Schnittuntersuchungen gezeigt werden, dass Serotonin zu Veränderungen der Neuroplastizität über eine Beeinflussung von Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression führt (Batsikadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013; Huang & Kandel, 2007; Nitsche et al., 2009) (Bliss, Goddard, & Riives, 1983). Die Beeinflussung hängt von einer Vielzahl von Faktoren wie Rezeptorart, Aufgabentyp, Dauer, Art und Konzentration der Serotoninspiegel ab (Kuo et al., 2015). Ein Anstieg postsynaptischer Calciumkonzentrationen ist ein wichtiges Signal für die Induktion von Langzeit-Plastizität in Synapsen und es wird vermutet, dass Serotonin seinen Einfluss auf LTP und LTD über spannungsaktivierte Calciumkanäle vermittelt (Normann & Clark, 2005).

Zur Untersuchung der Wirkung Serotonins auf kognitive Prozesse wurden verschiedene Methoden angewandt um die Konzentration des Monoamins zu beeinflussen. So konnte ein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistungen mithilfe der Gabe von Serotoninwiederaufnahmehemmern (englisch: selective serotonin reuptake inhibitors = SSRIs) erzeugt werden. In einer Studie von Harmer et al. zeigte sich z.B. eine verstärkte Gedächtniskonsolidierung und verbesserte Leistung im Langzeitgedächtnis bei gesunden Probanden unter der Gabe eines SSRI (Harmer, Bhagwagar, Cowen, & Goodwin, 2002). Auch für viele Serotoninrezeptoren konnte beispielsweise mittels Agonisten und Antagonisten eine Beteiligung an Lern- und Gedächtnisprozessen gezeigt werden (Cowen & Sherwood, 2013; Meneses, 1999; Ogren et al., 2008).

In Übereinstimmung damit wurde festgestellt, dass ein regelmäßiger Konsum der Droge MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin, ‚Ecstasy‘), welche langanhaltende Entleerungen von Serotonin aus den Synapsen bewirkt und bei starkem Konsum insbesondere auf serotonerge Neuronen toxisch wirkt, bei langfristigem Missbrauch zu ausgeprägten und anhaltenden Gedächtnisstörungen führt (Reneman et al., 2006).

Bei Gedächtnisstörungen wie der Alzheimer-Demenz wurde in verschiedenen bildgebenden Studien eine starke Veränderung der Serotonin-Rezeptor-Dichte bei betroffenen Patienten festgestellt (Verdurand & Zimmer, 2017). Ebenso zeigten post-mortem-Untersuchungen von AD-betroffenen Gehirnen eine reduzierte Konzentration

an extrazellulärem Serotonin sowie ein vermindertes Vorkommen von Serotoninrezeptoren in diversen Gehirnarealen (Rodriguez et al., 2012), was die Beteiligung Serotonins an Gedächtnisprozessen verdeutlicht. Im Umkehrschluss konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sich eine Gabe von SSRI positiv auf die Gedächtnisleistung von Demenzpatienten auswirkt (Mossello et al., 2008; Rodriguez et al., 2012). Es muss jedoch angemerkt werden, dass andere Studien diese Ergebnisse nicht replizieren konnten (H. E. Jones, Joshi, Shenkin, & Mead, 2016).

SSRIs werden vielfältig benutzt, um den Effekt erhöhter Serotoninspiegel im ZNS auf verschiedenste Bereiche und Prozesse zu untersuchen (Dumont, de Visser, Cohen, van Gerven, & Biomarker Working Group of the German Association for Applied Human, 2005). Die als Antidepressiva wirksamen und weltweit vielfach eingesetzten Selektiven Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer haben den Serotonintransporter (SERT) als Zielstruktur. Durch die Blockade dieses Rezeptors wird der Rücktransport durch die präsynaptische Membran des ausgeschütteten Serotonins verhindert und so seine Konzentration im synaptischen Spalt erhöht.

Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer sind inzwischen die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva seit ihrer Einführung in den späten 80er-Jahren (Kostev et al., 2014). Im Gegensatz zu früheren Antidepressiva binden sie andere Monoamintransporter als den SERT nicht, oder nur schwach, weswegen sie als ‚selektiv‘ bezeichnet werden. Aus diesem Grund haben sie im Vergleich zu früheren Antidepressiva wie z.B. den Trizyklischen Antidepressiva auch verhältnismäßig wenige unerwünschte Wirkungen und werden besser vertragen (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000). Zu den SSRI gehören Medikamente wie Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin oder Fluvoxamin. Sie werden außer für die Behandlung der Depression beispielsweise auch bei Angst-, Panik-, Zwangs- oder Essstörungen sowie bei Posttraumatischer Belastungsstörung angewendet (Kostev et al., 2014; Vaswani, Linda, & Ramesh, 2003).

Citalopram wirkt dabei am spezifischsten auf das Serotonin-System, da es von allen SSRIs die höchste Selektivität für die Hemmung des Serotonin-Rücktransports im Vergleich zum Noradrenalin-Rücktransport hat. Bei oraler Aufnahme wird es nahezu vollständig über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 80% und die maximale Plasmakonzentration wird nach ungefähr zwei Stunden erreicht (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000). Es konnte

festgestellt werden, dass bereits nach einmaliger Gabe von SSRI die Serotoninkonzentration in diversen Regionen wie dem frontalen Cortex, dem Hippocampus, den Raphekernen oder dem Striatum ansteigt, also fürs Lernen und Gedächtnis relevanten Regionen (Invernizzi, Velasco, Bramante, Longo, & Samanin, 1997).

### **1.5. Die Kombination aus atDCS und SSRI**

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist eine vielversprechende Methode um Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisfähigkeiten beim Menschen zu nehmen. Allerdings sind die Effekte oft nur vorübergehend und eher diskret ausgeprägt. Gerade mit dem Ziel der Anwendung von tDCS als nicht-invasives Werkzeug zur Beeinflussung und möglicherweise zur Vorbeugung des kognitiven Abbaus wären jedoch stärkere und permanentere Effekte notwendig. Es gilt somit Methoden zu finden, die Wirkung von tDCS zu modulieren.

Serotonin als neuromodulatorischer Botenstoff spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen (Meneses, 1999; Ogren et al., 2008; Seyedabadi et al., 2014). Als Hintergrund wird dabei ein Einfluss auf die Neuroplastizität vermutet, wobei dabei die Induktion beziehungsweise Modulation von Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Huang & Kandel, 2007; Kuo et al., 2015). Die transkranielle Gleichstromstimulation scheint ebenfalls die Neuroplastizität beeinflussen zu können und neben der direkten Modulation des Ruhemembranpotentials konnte man als längerfristigen Effekt die Generierung von LTP- beziehungsweise LTD-ähnlichen Veränderungen beobachten (Nitsche & Paulus, 2000; Stagg & Nitsche, 2011). In beiden Fällen, bei Serotonin als Neurotransmitter sowie der tDCS als Methode der Hirnstimulation, scheint Beeinflussung der neuronalen Plastizität also über einen ähnlichen Weg, nämlich der LTP und LTD, zu erfolgen. Langzeitpotenzierung und –depression wiederum stellen die Grundlage von Lern- und Gedächtnisprozessen dar. Die Vermutung liegt also nahe, dass beide Komponenten, Serotonin und tDCS, möglicherweise einen synergistischen Einfluss auf die Neuroplastizität und in der Folge auch auf kognitive Prozesse haben könnten.

Nitsche et al konnten 2009 bereits in einer Studie zeigen, dass Serotonin die durch tDCS hervorgerufene neuronale Plastizität im menschlichen Motorcortex beeinflusst. Es handelte sich dabei um eine einseitig verblindete, Placebo-kontrollierte und randomisierte Crossover-Studie, in welcher junge gesunde Probanden unter einmaliger Einnahme von 20mg Citalopram beziehungsweise Placebo eine anodale oder kathodale transkranielle Gleichstromstimulation erhielten. Die Neuroplastizität wurde durch Bestimmung der Exzitabilität des Motorcortex mithilfe transkranieller Magnetstimulation (TMS) untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass die durch Citalopram erhöhte serotonerge Aktivität die Wirkung der atDCS auf die kortikale Erregbarkeit verstärkt und verlängert (Nitsche et al., 2009).

Unklar ist bis jetzt noch, ob und inwiefern sich diese Ergebnisse auch auf den kognitiven Bereich übertragen lassen. Es gilt zu untersuchen, ob die Einflüsse durch tDCS auf Lernen und Gedächtnis von Serotonin abhängig beziehungsweise durch Serotonin modulierbar sind. In dieser Studie soll deswegen untersucht werden, ob sich die Kombination von SSRI und atDCS - im Vergleich zu alleiniger atDCS-Applikation - zu einer Verstärkung und Verlängerung der Lern- und Gedächtnisleistung in einem kognitiven Test, dem Lernparadigma LOCATO, führt.

## **1.6. Ziele und Hypothesen**

In der Studie soll der Einfluss des SSRI Citalopram und der anodalen tDCS auf die Lern- und Gedächtnisleistungen bei gesunden jungen und älteren Probanden untersucht werden. Dies wird anhand der etablierten computergestützten visuell-räumlichen Lernaufgabe „LOCATO“ objektiviert. Die Leistung wird gemessen anhand der Ergebnisse im sogenannten Abruf-Score, welcher direkt nach dem Training erhoben wird.

Das Primäres Ziel der durchgeführten Studie ist es, bei gesunden Probanden zu untersuchen, ob die Wirkung von tDCS auf die Lernfähigkeit, gemessen anhand der Abrufleistung direkt nach der visuell-räumlichen Lernaufgabe (LOCATO), durch die gleichzeitige Gabe eines SSRIs verstärkt werden kann.

**Primäre Hypothese: Die Gabe eines SSRI zusätzlich zu atDCS führt zu einer Verstärkung der Wirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung**

Um die längerfristigen Einflüsse der SSRIs und atDCS zu untersuchen werden weitere verzögerte Abrufe zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Hier soll untersucht werden, ob die Gedächtnisleistung auch langfristiger durch die Kombination aus SSRI und atDCS verbessert werden kann.

**Sekundäre Hypothese: Die Gabe eines SSRI zusätzlich zu atDCS führt zu einer verlängerten Wirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung.**

Weiterhin soll als tertiäres Ziel untersucht werden, ob auch die beiden Interventionsarten (SSRI und atDCS) für sich alleine bereits zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnisleistung im Vergleich zur Kontrollbedingung mit Placebo und Scheinstimulation führen.

**Tertiäre Hypothese: Die Gedächtnisleistung verbessert sich signifikant durch atDCS sowie SSRI als alleinige Interventionen im Vergleich zur Kontrollbedingung.**

## **2. Methoden und Materialien**

### **2.1. Methoden**

#### **2.1.1. Probanden**

In die Studie wurden insgesamt 40 gesunde Probanden in nicht vorab definiertem Geschlechterverhältnis eingeschlossen. Zwanzig aus der Altersklasse 18 - 35 Jahre sowie 20 aus der Altersklasse 50-80 Jahre. Die jüngere Gruppe bestand aus 12 Frauen und 8 Männern, der Altersdurchschnitt betrug 23,5 Jahre (SD = 3.8). Die ältere Probandengruppe (11 Frauen und 9 Männer) wies eine Altersspanne von 55-77 Jahre und einen Altersdurchschnitt von 65,85 Jahren (SD = 6.95) auf. Bei der älteren Stichprobe war eine Probandin aus persönlichen Gründen gezwungen ihre Teilnahme im Verlauf der Studie abubrechen, sodass insgesamt n=39 Probanden die komplette Studie durchliefen und abschlossen.

Die Rekrutierung erfolgte durch Aushänge auf dem Universitäts- und Klinikgelände, in Bibliotheken und Seniorenfreizeitstätten, per E-Mail über Studenten-Verteiler-Listen sowie per telefonischer Kontaktaufnahme mit Personen, welche sich im Vorfeld bei der Arbeitsgruppe auf Zeitungsartikel oder Inserate mit Interesse an einer Studienteilnahme gemeldet hatten.

Zu Beginn erfolgte eine telefonische Information über den Studienablauf und -inhalt sowie ein Screening hinsichtlich all jener Ein- und Ausschlusskriterien, welche sich vorab erfragen ließen. Es folgte die Übersendung einer detaillierten schriftlichen Probandeninformation. Bei Eignung und bestehendem Interesse an der Studienteilnahme wurde sodann ein Termin zur Eingangsuntersuchung festgesetzt.

Die Studie wurde registriert <https://clinicaltrials.gov> (NCT02092974) und die Durchführung erfolgte gemäß den ethischen Richtlinien für die medizinische Forschung am Menschen der Deklaration von Helsinki (World Medical, 2013). Das Votum der Ethik-Kommission des Landes Berlin, die Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin (LaGeSo; EudraCT: 2013 004821 10) lagen vor.

Um für die Studienteilnahme geeignet zu sein galten verpflichtende Ein- und Ausschlusskriterien, welche vorab im Telefonscreening und in der Eingangsvsited V0 überprüft wurden (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der LESO-Studie**

---

**Einschlusskriterien**

---

- Rechtshänder
  - unauffällige neuropsychologische Untersuchung
  - Einwilligungsfähigkeit
  - durchgeführte Aufklärung und schriftliche Einwilligung
  - keine relevanten pathologischen Befunde im MRT des Kopfes (im Rahmen der Studie durchgeführt)
  - Alter: 18-35 Jahre (junge Probanden), 50-80 Jahre (ältere Probanden)
  - hocheffektive Kontrazeption bei Frauen („junge Probanden“) (definiert als Pearl Index < 1), bzw. glaubhafte Abstinenz von heterosexuellen Kontakten
- 

---

**Ausschlusskriterien**

---

- schwere internistische oder psychiatrische Erkrankungen; insbesondere Probanden mit bestehenden oder in der Vergangenheit aufgetretenen Depressionen oder Suizidgedanken
  - Epilepsie
  - Kognitive Einschränkungen (<2 SD unter altersadjustierter Norm in der neuropsychologischen Testung)
  - Eine gleichzeitige Einnahme von Serotoninvorstufen (Tryptophan und 5-HTP) oder MAO-Hemmern
  - Gleichzeitige Einnahme von Tramadol oder Triptanen
  - Gleichzeitige Einnahme von Pimozid oder Linezolid
  - Gleichzeitige Einnahme von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
  - Long-QT-Syndrom (anamnestisch oder im aktuellen EKG)
-

- 
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
  - Klaustrophobie oder metallische Implantate, Herzschrittmacher oder Tattoos aufgrund der Nicht-Durchführbarkeit des MRTs
  - Schwangerschaft oder Stillzeit
  - Teilnahme an jeglicher medikamentös-interventionellen klinischen Studie innerhalb des letzten Monats oder während der gesamten Studiendauer
  - Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation
  - Probanden, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
  - fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Studiendaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- 

### **2.1.3. Neuropsychologische und medizinische Untersuchung**

Zu Beginn der Eingangsuntersuchung (Visite V0) wurde der genaue Studienablauf und eventuelle offene Fragen seitens des Probanden besprochen. Es erfolgte eine nochmalige Aufklärung durch den Studienarzt über Studieninhalte, mögliche Risiken und über die MRT-Untersuchung. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch Proband und Studienarzt folgten die medizinische Untersuchung sowie die neuropsychologische Testung.

Die medizinische Untersuchung umfasste eine Anamnese mit Schwerpunkt auf Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme. Neben der Messung von Größe, Gewicht und Blutdruck erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Erfassung des internistischen und neurologischen Status. Eine venöse Blutentnahme diente der Bestimmung der Kalium- und Magnesiumwerte.

Des Weiteren wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) angefertigt, welches dem Ausschluss eines vorher nicht bekannten Long-QT-Syndroms und anderer Herzrhythmusstörungen diente. Die Auswertung des EKG erfolgte durch einen Studienarzt/-ärztin der Arbeitsgruppe.

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes wurde durchgeführt und durch einen Neuroradiologen auf pathologische Befunde beurteilt. Die MRT-Untersuchung

fand mit einem Gerät der Marke Siemens (32- Channel, 3 Tesla MRT) im Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) statt.

Der zweite Teil der Eingangsuntersuchung bestand aus der Neuropsychologischen Testung. Hier wurden mithilfe von Fragebögen nicht-kognitive Funktionsbereiche, wie beispielsweise Affekt, Stress- und Schlafverhalten untersucht. Des Weiteren erfolgten diverse Tests zu kognitiven Bereichen wie z.B. Aufmerksamkeit und Reaktion, Kurz- und Langzeitgedächtnis oder räumlich-visueller Wahrnehmung (siehe Abschnitt Materialien).

An der Eingangsuntersuchung nahmen insgesamt n=48 Personen teil, von denen anschließend acht von einer Studienteilnahme ausgeschlossen werden mussten, da sie die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllten. Bei zwei Personen zeigte sich in der neuropsychologischen Testung ein Mild cognitive Impairment (MCI), drei Personen wiesen pathologische Befunde in der MRT-Untersuchung auf, in zwei Fällen ergab sich in der EKG-Untersuchung eine kardiale Kontraindikation und bei einer Person führte ein zuvor nicht angegebenes metallisches Implantat als MRT-Kontraindikation zum Ausschluss.

#### **2.1.4. Studiendesign und Ablauf**

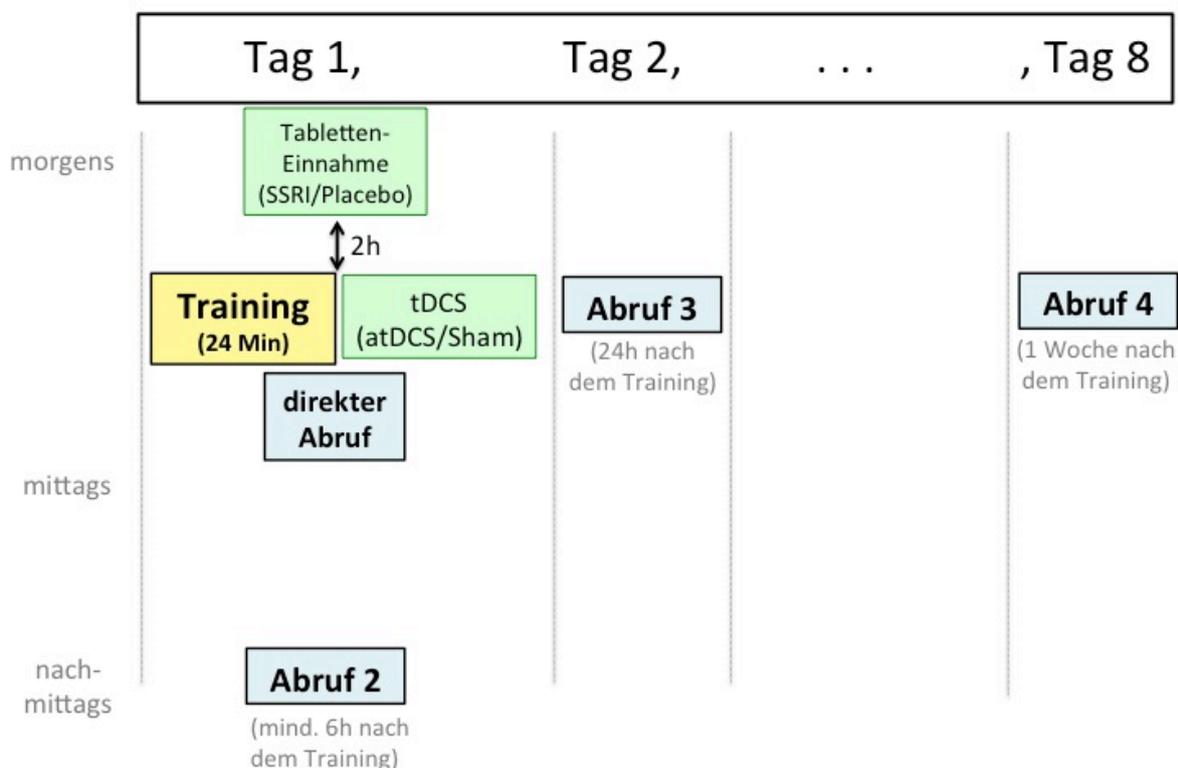
Ergaben sich durch die Ergebnisse der Eingangsuntersuchung keine Ausschlussgründe wurde der Proband in die Studie aufgenommen und erhielt eine Randomisierungsnummer. Die erste Visite (V1) wurde sodann innerhalb eines zeitlichen Abstands von maximal zwei Wochen nach der Eingangsuntersuchung (V0) begonnen um eine Validität und Aktualität der Ergebnisse des Screenings zu garantieren.

Die komplette Studie unterteilte sich in vier Blöcke (Visite V1 bis V4), die der Proband entsprechend des vorliegenden Forschungsdesigns der Cross-Over-Studie nacheinander alle durchlief. Jede Visite beinhaltete eine der vier Versuchsbedingungen. Jene Versuchsbedingungen waren A = *SSRI und atDCS*, B = *SSRI und Sham-Stimulation*, C = *Placebo und atDCS* sowie die Kontrollbedingung D = *Placebo und Sham-Stimulation*. Um Reihenfolgeeffekten vorzubeugen wurden die Probanden randomisiert einer von vier Sequenzgruppen nach dem Williams-Design zugeteilt (Williams, 1949).

Der Ablauf einer Visite entsprach einem festen Schema (siehe Abbildung 1). Sie begann mit der morgendlichen Einnahme der Studienmedikation zwei Stunden vor dem Beginn des Trainings. Das tDCS-Gerät wurde rechtzeitig angebracht, sodass die Stimulation pünktlich zusammen mit dem Lernprogramm LOCATO zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation begonnen werden konnte. Das tDCS-Gerät wurde dabei mittels eines Codes gestartet. Je nach Versuchsbedingung handelte es sich um die ‚richtige‘ 20-minütige atDCS-Stimulation oder die Sham-Stimulation. Das LOCATO-Training bestand aus drei Lernblöcke á acht Minuten. Nach dem Training schloss sich der direkte Abruf an (Abruf 1). Vor und nach dem Training erfolgte stets noch eine kurze Selbstbeurteilung der Stimmung des Probanden per VAMS-Fragebogen (Visual analogue mood scales, (Stern, 1996)). Am Nachmittag desselben Tages (mindestens sechs Stunden nach der Trainingssitzung) fand der zweite Abruf statt (Abruf 2), am Morgen des folgenden Tages der dritte (Abruf 3) und eine Woche nach dem Training der vierte und letzte Abruf der Visite (Abruf 4).

Eine Visite bestand somit aus vier Terminen (dem Training mit direkten Abruf sowie die drei verzögerten Abrufe 2 - 4) und ging insgesamt über acht Tage (z.B. von Montag bis zum nächsten Montag).

**Abbildung 1: Ablauf einer Visite**



Nach dem gleichen Schema durchlief jeder Proband alle vier Visiten (V1-V4), welche mit einem Abstand von zwei bis vier Wochen aufeinander folgten. Dieser Mindestabstand diente der ‚wash-out-Phase‘, welche bei Studien im Cross-over-Design notwendig ist um eventuell mögliche Carry-over Effekte zu vermeiden. Inklusive der Eingangsuntersuchung (V0) zu Beginn bestand die komplette Studie somit aus insgesamt siebzehn Terminen pro Proband und dauerte, je nach Abstand zwischen den Visiten, mindestens acht und maximal vierzehn Wochen. Beim letzten Termin der Studie wurde der Proband nach dem Abruf mithilfe eines Fragebogens nach der Verträglichkeit der Stimulation und Studienmedikation befragt. Bei diesem handelte es sich um einen bestehenden Fragebogen von Poreisz et al. hinsichtlich der üblichen Effekte (z.B. Kopfschmerzen, Kribbeln, Müdigkeit) der tDCS, welche teils in geschlossenem, teils in offenem Fragenstil behandelt werden (Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007). Dieser Fragebogen wurde entsprechend der Studieninterventionen um einige Fragen nach den Effekten von SSRI erweitert.

## 2.2. Materialien

### 2.2.1. Neuropsychologische Tests und Fragebögen

Als Bestandteil der Eingangsuntersuchung wurde eine Neuropsychologische Testung der Probanden durchgeführt, bei der kognitive und nicht-kognitive Funktionsbereiche untersucht wurden. Dies diente einerseits der Stichprobencharakterisierung und andererseits der Feststellung der Tauglichkeit zur Studienteilnahme, für welche ein altersentsprechendes normales kognitives Niveau vorgeschrieben war. (Für einzelne Tests siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Tests und Fragebögen der Neuropsychologischen Untersuchung**

<b>Nicht-Kognitive Funktionsbereiche</b>	<b>Fragebögen</b>
Allgemeines subjektives Befinden	<b>BSKE:</b> Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern, Version BSKE 20akE + 1i (Janke, 2002)
Depressive Störungen	<b>BDI-I-II:</b> Beck-Depressions-Inventar (Hautzinger, 1993)

Stressverarbeitung	<b>SVF:</b> Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 4. Auflage) Version SVF-78-S
Erfassung der Lebensqualität	<b>WHOQOL:</b> World Health Organisation Quality of Life (Angermayer, 2000)
Händigkeit	<b>Handpräferenz nach Oldfield</b> (Oldfield, 1971),
Schlafqualität	<b>PSQI:</b> Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989)

<b>Kognitive Funktionsbereiche:</b>	<b>Test</b>
Explizites episodisches Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis	<b>VLMT:</b> Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter, 2001)
Exekutive Funktion und visuell-räumliches Gedächtnis	<b>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</b> (Osterrieth, 1944)
Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis	<b>TAP:</b> Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Untertests: Alertness (phasisch), Alertness (ohne Warnton), Alertness (mit Warnton), Arbeitsgedächtnis, Geteilte Aufmerksamkeit, Go-no-Go (Zimmermann, 2007)
Formallexikalisch-semantic Wortflüssigkeit und divergentes Denken	<b>RWT:</b> Regensburger Wortflüssigkeitstest Untertests: P-Wörter, S-Wörter, G-R-Wörter im Wechsel, Tiere, Sportarten-Früchte im Wechsel (Aschenbrenner, 2000)
Visuell-Räumliche Merkspanne	<b>Block-Tapping:</b> Corsi-Block-Tapping-Test
Exekutive Funktionen des Arbeitsgedächtnisses	<b>Zehlenspanne vorwärts, Zahlenspanne rückwärts:</b> aus dem Wechsler Intelligenztest

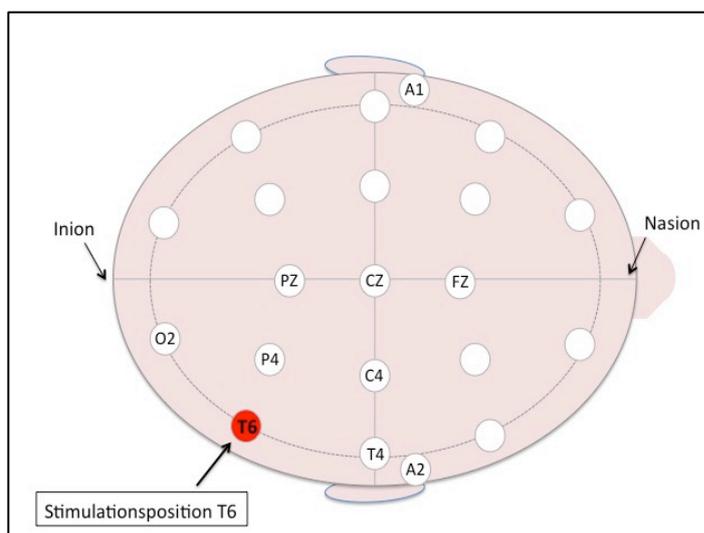
### 2.2.2. atDCS

Zur anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation (atDCS) wurde ein programmierbarer Gleichstromstimulator (DC-Stimulator Plus, NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) benutzt. Die Stimulation wurde über zwei Elektroden appliziert. Die Anode (55mm x 65 mm) wurde dabei rechts temporoparietal positioniert, die Kathode als Referenzelektrode (85mm x 85 mm) links supraorbital. Zum sicheren Auffinden und Bestimmen der temporoparietalen Stimulationsposition wurde das internationale 10-20 EEG-System (Homan et al., 1987) benutzt. Es handelte sich dabei um die Position T6, welche sich einige Zentimeter über und

hinter dem rechten Ohr befindet (siehe Abbildung 2). Es wurde diese Position gewählt, da die temporoparietale Region mit dem OLM assoziiert ist (Glikmann-Johnston, Saling, Chen, et al., 2015; Postma et al., 2008). Ebenso entspricht dies der Stimulationsposition, welche auch in vorausgehenden Studien der Arbeitsgruppe für Testungen mit tDCS und LOCATO gewählt wurde (Floel et al., 2012).

Um eine gute Leitfähigkeit zu ermöglichen und unerwünschten Wirkungen durch Hitzeentstehung vorzubeugen, wurde die Kopfhaut am Stimulationsort mit Hautdesinfektionslösung gereinigt und die Stimulations-Elektroden von Schwämmen umhüllt, welche zuvor in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung getränkt wurden. Dies erfolgte in Übereinstimmung mit den gängigen Sicherheitsempfehlungen für die Anwendung von tDCS (Woods et al., 2016). Sodann wurden die Elektroden mithilfe elastischer Gummibänder an den jeweiligen Positionen fixiert.

## Abbildung 2: Rechte temporoparietale Stimulationsposition



Die Stimulationsposition (Lage der Anode) entspricht der T6- Position des internationalen 10-20 EEG-Systems. Die Kathode (Referenzelektrode) wird linksseitig supraorbital positioniert. Zum Auffinden der T6-Position werden unter anderem die Referenzstrecken zwischen Nasion und Inion sowie zwischen den beiden präaurikulären Positionen A1 und A2 benötigt. Die Ausmessung und Markierung nach dem 10-20 EEG-System ermöglicht eine genaue Bestimmung der einzelnen Positionen unabhängig von der Größe und Form des Kopfes

(Homan, Herman, & Purdy, 1987). Die Ausmessung erfolgt jedes Mal vor Anbringen des tDCS-Gerätes.

Die Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke von 1 Milliampere (mA), wobei diese nach einer fade-in-Phase von 10 Sekunden mit stufenweise ansteigender Stromstärke erreicht war. Bei der Versuchsbedingung mit richtiger Stimulation wurde der Gleichstrom nun für 20 Minuten appliziert. Die ‚fade-out‘-Phase am Ende der Stimulation dauerte 5 Sekunden.

Die ‚Sham-Bedingung‘ beinhaltete am Anfang und am Ende ebenfalls eine ‚fade-in‘-Phase von 10 Sekunden sowie die ‚fade-out‘-Phase von 5 Sekunden. Dazwischen erfolgte jedoch statt der 20-minütigen Stimulation nur eine Stimulation über 30 Sekunden mit 1 mA Stromstärke.

Diese sehr kurze Stimulation bei der Sham-Bedingung dient der Provokation eines ‚Kribbelgefühls‘ auf der Kopfhaut, welches man als Proband stets anfänglich bei einer Stimulation fühlt und welches nach kurzer Zeit wieder nachlässt. Dadurch erscheinen richtige Stimulation und ‚Sham‘-Stimulation für den Probanden gleich und eine Verblindung desselbigen wird so ermöglicht.

Zum Sicherstellen der Doppelverblindung wurde das tDCS-Gerät durch den Versuchsleiter, unabhängig von der Stimulationsbedingung (atDCS oder Sham), mithilfe von Zahlencodes gestartet. Diese Codes wurden im Vorfeld anhand der Randomisierungsliste durch eine nicht an der Versuchsdurchführung beteiligte Person vorprogrammiert.

### **2.2.3. SSRI**

Die Studienmedikation, bestehend aus je zwei Filmtabletten Citalopram 20mg und zwei Placebo-Filmtabletten pro Proband, wurde von der Apotheke der Charité Universitätsmedizin Berlin geliefert. Anhand der Randomisierungsliste war die Studienmedikation bereits nach Proband und Visite sortiert und verpackt, sodass die beidseitige Verblindung gewährleistet war.

Die Studienmedikation wurde sachgerecht verschlossen und unter kontrollierter Temperatur gelagert. Die Filmtablette wurde zwei Stunden vor Trainingsbeginn vom Probanden mit Wasser eingenommen.

### **2.2.4. Das Lernparadigma LOCATO**

Flöel et al. haben 2012 ein computerbasiertes visuell-räumliches Lernparadigma (LOCATO) entwickelt und validiert, welches erlaubt das OLM zu testen und zu trainieren (Floel et al., 2012; Kulzow et al., 2014). Es wird mithilfe der Software *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA) durchgeführt.

Das Lernspiel ist leicht zu verstehen und hat einen hohen Standardisierungsgrad. In einer Studie der Arbeitsgruppe konnte zudem nachgewiesen werden, dass LOCATO sensitiv für kognitive Störungen wie das *mild cognitive impairment* ist (Kulzow et al., 2014). Patienten mit MCI schnitten hierbei deutlich schlechter ab als die gesunde gleichaltrige Kontrollgruppe.

LOCATO stellt ein situationsnahes Szenario dar, bei dem Positionen von verschiedenen Gebäuden auf einem fiktiven Stadtplan erlernt werden müssen (siehe Abbildung 3a). Es setzt sich aus einem Training und anschließend einem Abruf zusammen, bei dem die gelernten Inhalte erinnert und wiedergegeben werden müssen. Bei dem Lernspiel handelt es sich um ein probabilistisches Modell. Dies bedeutet, dass korrekte Paarungen im Vergleich zu falschen Paarungen anhand ihrer Darbietungshäufigkeit erkannt werden müssen. Bei LOCATO besteht die korrekte Paarung aus einem bestimmten Gebäude und dessen richtiger Position im Stadtplan.

Während des Trainings bekommt der Proband jeweils für die Dauer von drei Sekunden Bilder von verschiedenen Häusern auf diversen Positionen innerhalb eines Stadtplans präsentiert. Jedes Haus hat eine sogenannte ‚Lieblingsposition‘. Diese definiert sich über die Darbietungshäufigkeit eines jeweiligen Hauses, was bedeutet, dass das Haus im Laufe des Trainings auf jener Position häufiger als auf anderen ‚falschen‘ Positionen erscheint. Wiederholtes Erscheinen eines bestimmten Hauses an derselben Stelle im Stadtplan impliziert somit die ‚Lieblingsposition‘, welche der Proband während des Trainings entschlüsseln und erlernen soll (siehe Abbildung 3b).

### Abbildung 3: LOCATO

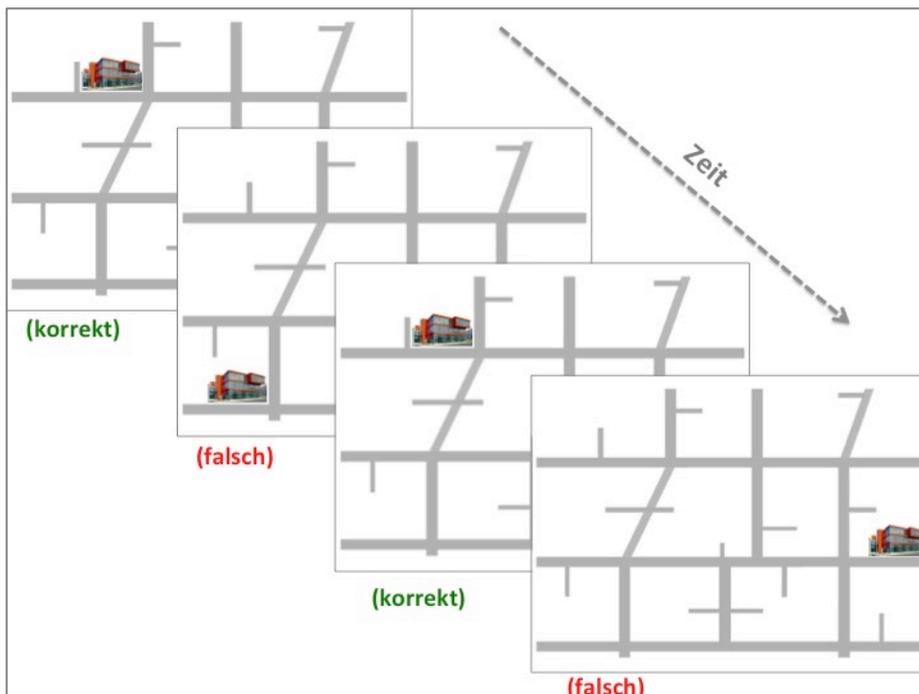
a)



#### a) Beispiel möglicher Häuser im Lernprogramm LOCATO

Als Häuser für das Paradigma wurden Bilder von Gebäuden mit neutralem Hintergrund gewählt. Während eines Trainings bekam der Proband dreißig verschiedene Häuser präsentiert.

b)



b) **LOCATO Training** hier beispielhaft für ein einzelnes Haus. Der Proband bekommt innerhalb eines Trainingsblocks jedes der 30 Häuser zwei Mal an der ‚Lieblingsstelle‘ und zwei Mal an einer beliebigen ‚falschen‘ Stelle präsentiert. Durch wiederholtes Erscheinen des Hauses an der richtigen Stelle kann der Proband die ‚Lieblingsstelle‘ erkennen und memorisieren. Per Tastendruck (JA vs. NEIN) muss nach jeder Präsentation angegeben werden, ob die Stelle für die richtige oder falsche gehalten wird. Daraus ergibt sich später für jeden Lernblock der Lern-Score in Prozent.

Es gibt 30 verschiedene Häuser, deren Positionen in drei Lernblöcken á 8 Minuten zu erlernen sind. In jedem Block bekommt der Proband jedes Haus zweimal an der ‚Lieblingsposition‘ und zweimal an einer randomisierten und somit stets verschiedenen ‚falschen‘ Position präsentiert. Bei 30 Häusern mit vier Darbietungen

besteht ein Block somit aus insgesamt 120 Darbietungen. Über die drei Blöcke hinweg bekommt der Proband also insgesamt jedes der 30 Häuser jeweils sechs Mal an der ‚richtigen‘ und sechs Mal an einer ‚falschen‘ Position zu sehen.

Nach jeder einzelnen Darbietung eines Hauses während des Trainings muss der Proband am Computer die Taste JA oder NEIN drücken, je nachdem ob er meint es handele sich um die ‚Lieblingsposition‘ des gezeigten Hauses oder nicht. Als korrekte Antwort gilt, wenn der Proband eine ‚Lieblingsposition‘ zu Recht durch „JA“ als solche erkannt hat oder wenn er eine ‚falsche Position‘ zutreffender Weise durch „NEIN“ als solche deklariert hat (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Wertung der Antwortmöglichkeiten im Training**

<b>Dargebotenes Bild entspricht:</b>	<b>Antwort des Probanden</b>	<b>Auswertung</b>
Lieblingsposition	„JA“	korrekt angenommen -> 1 Punkt
Lieblingsposition	„NEIN“	falsch zurückgewiesen -> 0 Punkte
Falsche Position	„JA“	falsch angenommen -> 0 Punkte
Falsche Position	„NEIN“	korrekt zurückgewiesen -> 1 Punkt

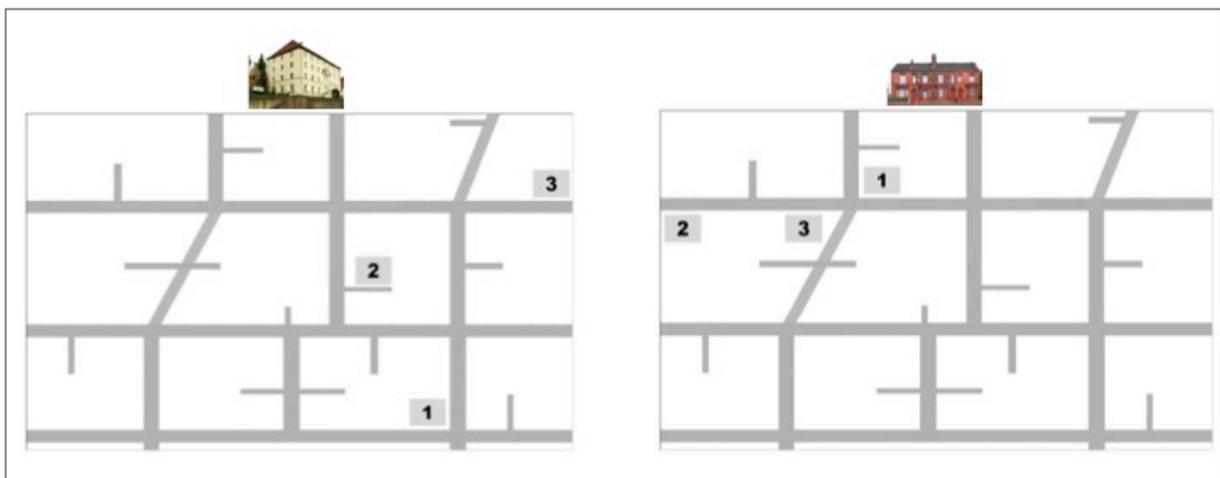
Vor jedem Training durchläuft der Proband einen kurzen ‚Übungsblock‘ um sich mit dem Programm vertraut zu machen, bevor das eigentliche Training zeitgleich mit der Stimulation durch das tDCS-Gerät startet.

Da es in der Studie vier verschiedene Versuchsbedingungen gibt, die jeder Proband durchläuft, existieren vier unterschiedliche validierte Sets aus verschiedenen Stadtplänen (Stadtplan A bis D) mit je 30 Häusern. Ausgehend vom Stadtplan A wurden durch Spiegelung und Drehung des Plans A die Stadtpläne B, C und D erstellt. Da jeder Stadtplan 30 unterschiedliche Häuser hat, hat jeder Proband nach komplettem Absolvieren der Studie insgesamt 120 verschiedene Häuser zum Lernen präsentiert bekommen.

Direkt nach dem Training erfolgt der erste Abruf, in welchem geprüft wird, wie viele richtige Häuserpositionen der Proband gelernt hat und wiedergeben kann. Es handelt sich dabei um einen 3 Alternative-forced-choice Abruf (3-AFC), bei dem jeweils eines der Häuser angezeigt wird und darunter der Stadtplan mit drei markierten (und als ‚1‘, ‚2‘ oder ‚3‘ bezeichneten) Positionen sichtbar ist. Eine der Positionen entspricht

der ‚Lieblingsposition‘ des gezeigten Hauses, die anderen beiden sind falsche Positionen. Der Proband kann sich nun für eine der drei Positionen entscheiden und gibt dies über die Zahlentastatur des Computers ein (siehe Abbildung 4). So erfolgt dies für alle 30 im Training präsentierten Häuser. Dabei gibt es keine zeitliche Begrenzung und auch kein Feedback. Aus dem Anteil richtig erinnelter Häuserpositionen ergibt sich dann der entsprechende Abrufscore (in Prozent).

**Abbildung 4: LOCATO Abruf**



Die Abbildung zeigt zwei Beispiele für den 3-AFC (3-alternative-forced-choice) Abruf. Eine der markierten Flächen entspricht stets der richtigen Position des gezeigten Hauses, während die zwei ‚falschen‘ Optionen bei den vier Abrufen variieren. Die Antwort wird ohne Zeitlimitation per Tasteneingabe angegeben, es erfolgt kein Feedback.

Die verzögerten Abrufe (Abrufe 2-4, am Nachmittag desselben Tages, am Morgen des Folgetages und eine Woche nach dem Training) laufen in gleicher Weise ab, nur dass die zwei ‚falschen‘ vorgeschlagenen Positionen für jedes Haus stets variieren. LOCATO weist durch seine Alltagsnähe und Struktur eine hohe Validität auf. Durch die Parallelversionen des Lernspiels mit unterschiedlichen Sets an Häusern und Stadtplänen wird eine wiederholte Testung und Anwendung des Paradigmas in Studien mit Cross-Over Design ermöglicht. Auch kann das Paradigma durch Änderungen der Häuseranzahl, Lernblöcken und Stadtplänen in seinem Schwierigkeitsgrad an bestimmte Probanden- oder Patientengruppen angepasst und dadurch eventuellen Decken- oder Bodeneffekten vorgebeugt werden (Kulzow et al., 2014). So wurde für diese Studie die ursprüngliche Anzahl in früher verwendeten Versionen von fünf Lernblöcken im Training auf drei reduziert, um das Lernspiel

entsprechend den leistungsstärkeren, jungen gesunden Probanden schwieriger zu gestalten und so einen Deckeneffekt zu verhindern.

## **2.3. Datenaufbereitung und Datenanalyse**

### **2.3.1. Datenaufbereitung**

Für die Analyse und Darstellung der Daten wurde das Programm SPSS Statistics Version 22.0 (PASW, SPSS; IBM, Armonk, NY) für Windows benutzt sowie das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel Version 2013 zum Digitalisieren und Zusammenfassen der Daten.

Neben den Ergebnissen der Neuropsychologischen Untersuchung wurden der Abruf-Score der vier Abrufe unter jeder der vier Versuchsbedingungen sowie die Lernleistungen in den Trainings eines jeden Probanden erfasst. Der ‚Abruf-Score‘ entsprach dem Anteil richtiger Antworten in Prozent. Gleiches galt für die Lernleistung im Training; Richtig erkannte ‚Lieblingspositionen‘ sowie korrekt erkannte ‚falsche‘ Positionen erhielten dabei jeweils einen Punkt. Der Anteil richtiger Antworten in Prozent ergab dadurch für jeden der drei Lernblöcke im Training den entsprechenden Lern-score. Hierfür wurden die im LOCATO Programm registrierten Daten in das Programm Excel übertragen und über dafür geschriebene Excel-Makrodateien in die prozentualen Lern-Scores umgerechnet.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung wurden ebenfalls digitalisiert und mit den Daten aus dem Lernparadigma LOCATO in SPSS zusammengeführt.

### **2.3.2. Datenanalyse**

Ziel war es, den Effekt der Interventionsbedingung SSRI + atDCS auf die Abruf-Scores im Vergleich zu den Anderen Interventionsbedingungen (zuerst gegenüber Placebo + atDCS (Primärhypothese) und weiterhin gegenüber SSRI + Sham und Placebo + Sham) zu untersuchen und abzuschätzen.

Als statistisches Modell wurde hierfür ein gemischtes Regressionsmodell gewählt (linear mixed model (Verbeke, 2000)) und separat für jeden Abruf berechnet. Das gemischte Regressionsmodell war die statistische Methode der Wahl, da in dieser Studie abhängige Daten vorliegen (40 Probanden mit 157 Datenpunkten). Die Abhängigkeit der Daten ergibt sich aus dem Cross-over-Design, bei dem jeder Proband wiederholt getestet wird, da er hintereinander alle vier Interventionsbedingungen durchläuft. Weiterhin spricht für das gemischte Regressionsmodell, dass nicht nur die unterschiedlichen Interventionsbedingungen, sondern auch die Varianz zwischen den Probanden berücksichtigt wird (random intercept models), was bei den vorliegenden zwei Altersgruppen mit den zu erwartenden unterschiedlichen Lernkapazitäten angebracht ist.

In das gemischte Modell wurde der Faktor ‚Interventionsbedingung‘, der Faktor ‚Gruppe‘, der zentrierte Faktor ‚Visite‘ sowie die zentrierte Co-Variable ‚Lernleistung‘ aufgenommen. Der Faktor ‚Interventionsbedingung‘ beinhaltete dabei die vier den Interventionen entsprechenden Möglichkeiten A: SSRI + atDCS, B: SSRI + Sham, C: Placebo + atDCS und D: Placebo + Sham. Der Faktor Gruppe (junge vs. ältere Probanden) wurde als Faktor mitaufgenommen da von einer Altersabhängigkeit der Lernfähigkeiten auszugehen war und um abschätzen zu können, ob die Interventionen unterschiedliche Effekte auf die Altersgruppen hatten. Die ‚Visite‘ (V 1-4) wurde ebenfalls zur Kontrolle und Justierung des bedingungsabhängigen Lerneffektes (Proband wird durch den Lerneffekt von Visite zu Visite besser) als zentrierter Faktor in Form einer quasilinearen Dummy-Variable mit den Codes -1.5 (für Visite 1), -0.5 (für Visite 2), 0.5 (für Visite 3) und 1.5 (für Visite 4) hinzugenommen. Als letztes wurde die Lernleistung als zentrierte Co-Variable eingeschlossen um die starken interindividuellen Unterschiede in der Lernkapazität zwischen den Probanden zu berücksichtigen, da das Wiedergeben im Abruf abhängig von erfolgreichem Lernen der Häuserpositionen im Training ist. Hierfür wurde der oben beschriebene Lern-score des dritten Trainingsblocks des jeweiligen Probanden benutzt.

Wenn sich der Einfluss der Interventionsbedingung insgesamt als signifikant erwies, wurden paarweise Vergleiche zwischen den einzelnen Interventionsbedingungen (z.B. SSRI + atDCS > Placebo + atDCS) berechnet und beurteilt. War die Interventionsbedingung in einem Abruf nicht signifikant, wurden die post-hoc-Untersuchungen nur exploratorisch durchgeführt.

Um den Effekt der beiden Interventionsarten (Medikation und Stimulation) getrennt voneinander zu ermitteln, wurde nochmals ein gemischtes Regressionsmodell berechnet, wobei der Faktor ‚Interventionsbedingung‘ mit den Faktoren ‚Stimulationsbedingung‘ (atDCS vs. Sham) und ‚Medikationsbedingung‘ (SSRI vs. Placebo) ersetzt wurde.

Die Auswertung erfolgte zunächst entsprechend der Primärhypothese für den direkten Abruf und anschließend in gleicher Form für die drei verzögerten Abrufe. Auch der Einfluss der Interventionen auf die Lernleistung im Training wurde mittels des gemischten Regressionsmodells analysiert. In dem Fall dementsprechend ohne die ‚Lernleistung‘ als zentrierte Co-Variable ins Modell miteinzuschließen. Weiterhin wurde das Modell zur Untersuchung des Effektes auf die per VAMS-Fragebogen quantifizierten Änderungen der positiven bzw. negativen Stimmung angewendet.

Um die Größe des statistischen Effekts abzuschätzen, wurde die Effektstärke Hedge's  $g$ , (als Variante für Cohen's  $d$ ) für die Unterschiede zwischen den Interventionen berechnet. Zur Bewertung der Güte des Regressionsmodelles wurde zudem das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  berechnet. Ziel davon ist es beurteilen zu können, inwiefern sich die Variation in den Daten durch das vorliegende Regressionsmodell erklären lassen. Dabei werden das marginale und das bedingte  $R^2$  (marginal und conditional  $R^2$ ) bestimmt um zwischen dem Beitrag fester und zufälliger Effekte auf die Varianz der Ergebnisse unterscheiden zu können (Johnson, 2014). Anhand des marginalen  $R^2$  (marginal  $R^2$ ) kann dabei die Varianz der Daten beurteilt werden, welche den festen, intrinsischen Effekten des Modells geschuldet ist, anhand des bedingten  $R^2$  (conditional  $R^2$ ) die der zufälligen.

Es wurde keine Anpassung des  $\alpha$ -Fehlers für die verschiedenen Zielkriterien vorgenommen. Das zweiseitige Signifikanzniveau für alle Berechnungen wurde auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

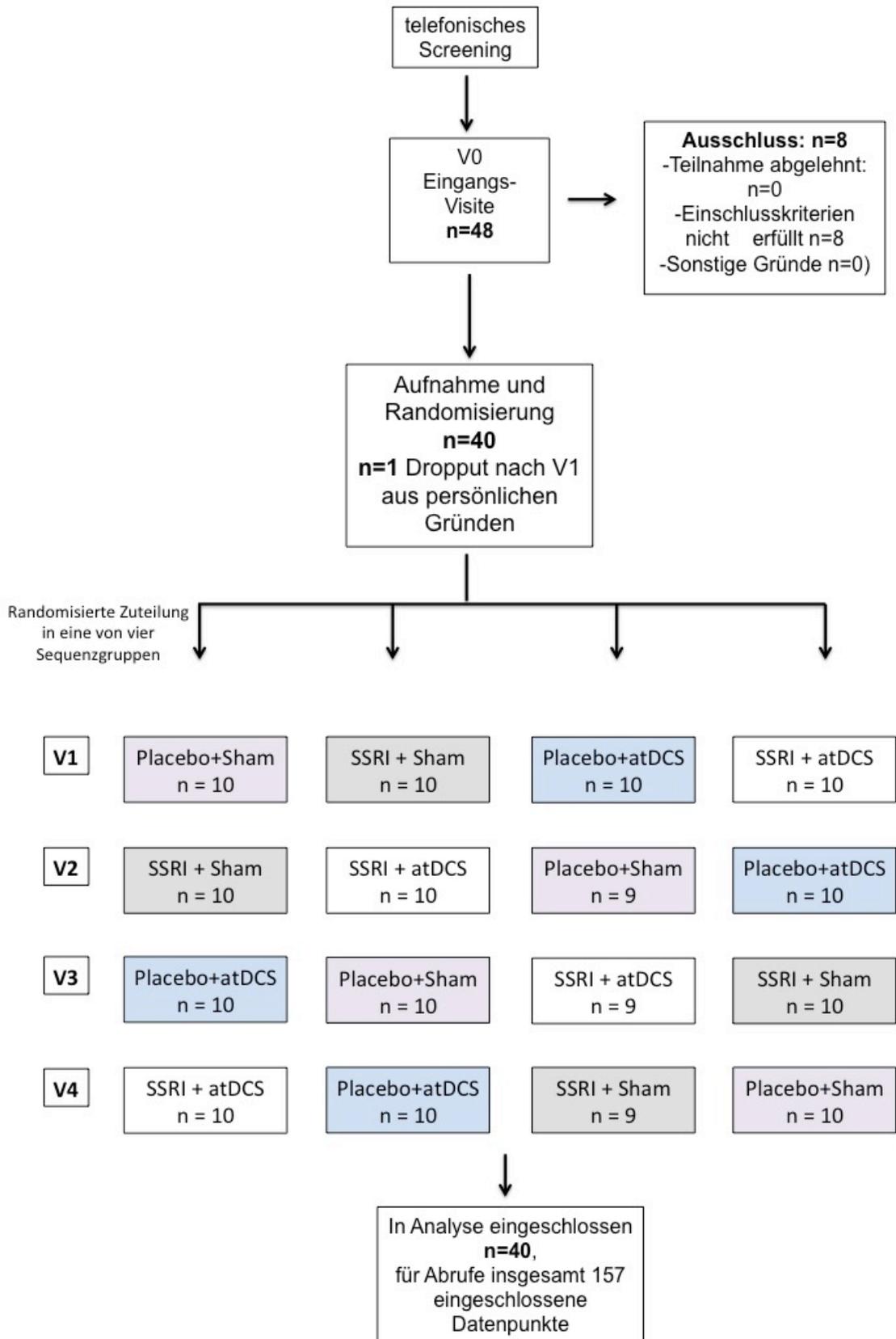
Die Parallelversionen des Lernparadigmas und das Geschlecht der Probanden wurden jeweils probatorisch in das gemischte Regressionsmodell als Faktoren aufgenommen um zu testen, ob diese einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hätten. Da einige Probanden in der Abschlussbefragung angaben, die Art der Intervention in manchen Fällen anhand von unerwünschten Nebenwirkungen detektiert haben zu können, wurde zum Ausschluss eines sich dadurch

möglicherweise ergebenden Confounders das Modell nach Ausschluss jener Probanden - und somit mit reduzierter Probandenzahl - erneut gerechnet.

Nach Digitalisierung und Berechnung der einzelnen Tests der neuropsychologischen Untersuchung wurden die Ergebnisse für beide Probandengruppen separat dargestellt und sodann mittels T-Tests für unverbundene Stichproben miteinander verglichen. In einem Fall (Pittsburgh Sleep Quality Index) wurde für den Vergleich der beiden Probandengruppen der  $\chi^2$ -Test angewendet.

Um zu untersuchen, ob einer der Tests der neuropsychologischen Untersuchung mit besseren Ergebnissen in dem LOCATO Lernparadigma einherging, wurden Korrelationsanalysen zwischen den einzelnen Tests und den Ergebnissen von Abrufen und Lernleistung durchgeführt. Als Werte wurden dafür die Mittelwerte der direkten Abrufe und der Lern-Scores des dritten Trainingsblocks der vier Interventionsbedingungen für jeden Probanden herangezogen.

**Abbildung 5: Übersicht eingeschlossene Probanden**



### **3. Ergebnisse**

Von den 40 eingeschlossenen Probanden nahmen 39 an der kompletten Studie teil. Eine Person musste aus persönlichen Gründen während der ersten Visite ihre Teilnahme abbrechen. Insgesamt wurden jedoch die Daten aller 40 Probanden einbezogen. Für die Abrufe ergaben sich somit jeweils 157 in die Analyse einbezogene Datenpunkte (siehe Abbildung 5).

#### **3.1. Neuropsychologische Testung**

Jeder Proband durchlief zu Beginn der Studie die Screening-Visite V0, in welcher eine ausführliche neuropsychologische Testung stattfand. Diese diente zur Sicherstellung normaler kognitiver Funktionen, was ein Einschlusskriterium darstellte. Alle in die Studie eingeschlossenen Probanden zeigten in der neuropsychologischen Testung normale kognitive Fähigkeiten und schnitten somit in den einzelnen Tests nicht unterhalb der altersentsprechenden Zielwerte ab.

Erwartungsgemäß schnitt die jüngere Probandengruppe in den kognitiven Tests meist besser ab (siehe Tabelle 4). Es wurden höhere Punktzahlen erreicht beziehungsweise die Aufgaben schneller absolviert. Signifikant bessere Ergebnisse wurden von den jüngeren Probanden jedoch nur in einigen Aufgaben erreicht. Dazu gehörten beispielsweise die zwei Untertests ‚Alertness‘ und ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘ der TAP (Test Batterie for Attentional Performance). Ebenso unterschied sich die Visuell-Räumliche-Merkspanne (Corsi Block-Tapping-Test), die Lernleistung im VLMT (Verbal learn and memory test) sowie die Aufgabe des Kopierens im Rey-Figure-Test signifikant zwischen den Probandengruppen. In den nicht-kognitiven Tests gab es signifikante Unterschiede der Fragebögen zur Depressionsbeurteilung (BDI) und zum Wohlbefinden (BSKE).

#### Tabelle 4: Ergebnisse der Neuropsychologischen Testung

Die Gesamtmittelwerte der einzelnen Tests sowie die Standardabweichungen sind für die zwei Altersgruppen dargestellt. Mithilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben (außer beim Pittsburgh-Sleep-Quality-Test; hier wurde ein  $\chi^2$  Test gerechnet) wurde überprüft, ob sich die Ergebnisse der zwei Altersgruppen signifikant unterscheiden. Dies wurde bei einem p-Wert  $\leq 0.5$  angenommen.

	<b>Junge Probandengruppe</b> Mittelwert (SD)	<b>Ältere Probandengruppe</b> Mittelwert (SD)	p-Wert
<b>Nicht-kognitive Tests</b>			
<b>Depressionsbeurteilung: BDI (score)</b>	1.7 (2.0)	4.6 (3.5)	<u>0.002</u>
<b>Lebensqualität: WHOQOL (score)</b>	105.6 (13.7)	103.8 (11.5)	0.64
<b>Schlafqualität: PSQI (score) *</b>	4.2 (1.8)	4.9 (2.5)	0.36
<b>Stressverarbeitung: SVF positiv (score)</b>	13.4 (1.9)	13.4 (3.4)	0.99
<b>negativ (score)</b>	10.1 (3.4)	9.2 (3.8)	0.44
<b>allgemeines Wohlbefinden: BSKE</b>			
<b>positiv (score)</b>	3.7 (0.5)	4.1 (0.5)	<u>0.008</u>
<b>negativ (score)</b>	0.7(0.3)	0.5(0.3)	<u>0.04</u>
<b>Kognitive Tests</b>			
<b>TAP: alertness (ms)</b>	238 (31)	280 (63)	<u>0.01</u>
<b>TAP: divided attention (ms)</b>	716 (70)	884 (102)	<u>&lt;0.001</u>
<b>TAP: nback (ms)</b>	473 (125)	528 (136)	0.19
<b>TAP: go/no go (ms)</b>	406 (79)	450 (60)	0.06
<b>Zahlenspanne vorwärts (Anzahl gemerkter Zahlen)</b>	8.5 (2.0)	8.4 (1.4)	0.86
<b>Zahlenspanne rückwärts (Anzahl gemerkter Zahlen)</b>	7.6 (2.4)	7.0 (1.6)	0.36
<b>Corsi-Block-tapping-test: Viseull-räumliche-Merkspanne (score)</b>	6.0 (0.6)	5.5 (0.7)	<u>0.02</u>
<b>Rey-Osterrieth figure: copy (score)</b>	35.9 (0.3)	35.5 (0.6)	<u>0.03</u>
<b>Rey-Osterrieth figure: recall (score)</b>	25.7 (4.6)	26.1 (3.8)	0.77
<b>RWT: Phonematic fluency (Anzahl der Wörter)</b>	14.8 (3.5)	14.5 (3.4)	0.78
<b>RWT: Semantic fluency (Anzahl der Wörter)</b>	22.4 (3.0)	21.3 (4.3)	0.33

<b>VLMT: Lernen (Anzahl der Wörter)</b>	65.9 (5.1)	61.3 (6.7)	<u>0.02</u>
<b>VLMT: (Anzahl der vergessenen Wörter)</b>	1.0 (2.4)	1.2 (, 2.2)	0.73
<b>VLMT: Wiedererkennung (Anzahl der Wörter)</b>	14.7 (0.9)	14.3 (1.0)	0.25

Ergebnisse der Neuropsychologischen Untersuchung für die junge und ältere Probandengruppe im Vergleich. Angabe der Mittelwerte (Standardabweichung) und Vergleich der Gruppen durch t-Test für unabhängige Stichproben. Unterstrichene Werte entsprechen signifikanten Unterschieden (p-Wert < 0.5) zwischen den Gruppen.

BDI (Beck-Depressions Inventar), WHOQOL (World Health Organization Quality of Life), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), SVF (Stressverarbeitungsfragebogen), BSKE (Befindlichkeitsskalierung nach Kategorien von Eigenschaftswörtern), TAP (Testbatterie für Aufmerksamkeit), RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest), VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest)

\* Pittsburgh Sleep Quality PSQI wurde mit einem  $\chi^2$ -Test berechnet

## 3.2. Allgemeine Effekte von atDCS und SSRI sowie deskriptive Statistik

### 3.2.1. Verträglichkeit der Interventionen

Die Interventionen (Hirnstimulation und Medikation) wurden von allen Probanden gut vertragen. Es musste keine Untersuchung unterbrochen oder abgebrochen werden und es traten keinerlei Nebenwirkungen auf, welche einer ärztlichen Behandlung bedurft hätten. Einige Probanden (8 junge und 3 ältere) berichteten jedoch über leichte Nebenwirkungen durch die Tabletteneinnahme. Hier handelte es sich um leichte Übelkeit (in 7 Fällen), Schwindelgefühle (in 6 Fällen) oder Konzentrationsschwierigkeiten, vermehrtes Schwitzen, leichte Kopfschmerzen, Müdigkeit und ein Gefühl der vermehrten Aktivität (jeweils in einem Fall). Alle unerwünschten Wirkungen verschwanden jedoch restlos und innerhalb weniger Stunden.

Auch wurden von einigen Probanden Phänomene wahrgenommen, welche häufig mit einer transkraniellen Gleichstrom-Stimulation einhergehen. Dazu gehörten Wahrnehmungen wie Kribbeln, Jucken oder ein leichter Schmerz an der Kopfhaut unter den Elektroden sowie ein Gefühl der Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Diese Phänomene klangen jedoch ebenfalls mit

Ende der Stimulation beziehungsweise kurze Zeit später vollständig ab. Da einige der unerwünschten Wirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel mit beiden Interventionen assoziiert sein können, kann nicht sicher davon ausgegangen werden, ob die jeweilige UW tatsächlich durch die von den Probanden vermutete Intervention hervorgerufen wurde und nicht durch die jeweils andere.

Aufgrund der Verblindung erhielten die Probanden keine Information über die Reihenfolge der Versuchsbedingungen. Bei der abschließenden Befragung nach Durchlaufen aller Visiten gaben 12 Probanden (zwei ältere, zehn junge) bezogen auf die atDCS an, sie hätten zwischen richtiger Stimulation und Sham-Bedingung unterscheiden können, allerdings lagen nur 3 Probanden damit richtig. Acht Probanden (zwei ältere, sechs junge) gaben an, im Nachhinein zwischen Placebo und SSRI unterscheiden zu können, was in allen acht Fällen auch korrekt war.

### **3.2.2. Deskriptive Statistik**

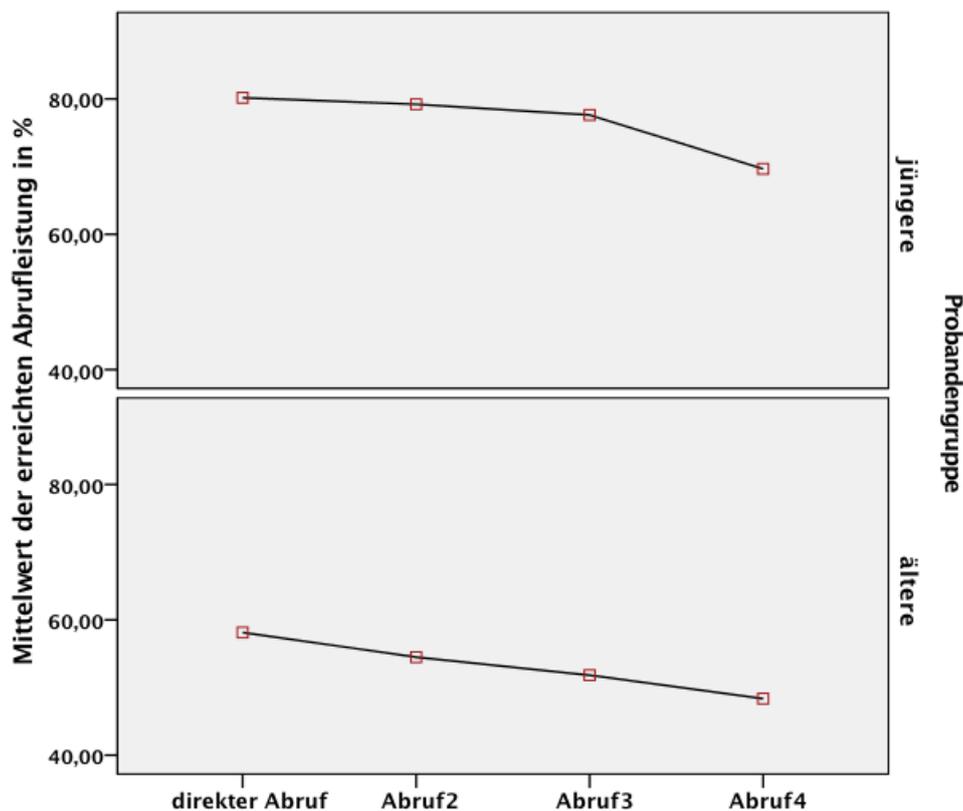
Zunächst wurde im Zuge der deskriptiven Statistik und somit vor Anwendung des gemischten Regressionsmodelles die durchschnittliche Abrufleistung der einzelnen Probandengruppen ohne Differenzierung der Interventionsbedingungen untersucht.

Beim Betrachten der Mittelwerte der Abrufscores aller vier Interventionsbedingungen zeigte sich sowohl in der jüngeren als auch in der älteren Probandengruppe eine Abnahme der erinnerten Gebäudepositionen von Abruf zu Abruf (siehe Abbildung 6). Die höchsten Leistungen wurden erwartungsgemäß direkt nach dem Training geliefert (Mittelwert jüngere Probanden: 80.1% [SD = 18.1], ältere Probanden: 57,9% [SD = 15.7]), die niedrigsten im letzten Abruf nach einer Woche (Mittelwert jüngere Probanden: 69.7% [SD = 20.0], ältere Probanden: 48.3% [SD = 13.5]).

Die Differenz zwischen dem zu Anfang erreichten Mittelwert und dem nach einer Woche erreichten Wert betrug somit bei der jungen Probandengruppe durchschnittlich 10.5% und bei der älteren Probandengruppe 9.6%. Während es also bei beiden Probandengruppen zu einer Abnahme des Anteils richtig erinnelter Positionen um ungefähr 10% kam, unterschied sich dies hinsichtlich der Dynamik. Bei den älteren Probanden verlief die Abnahme unabhängig von dem Zeitraum zwischen den Abrufen relativ gleichmäßig (3.5%, 2.6% und 3.5%). Bei den jüngeren Probanden kam es im Verlauf des zweiten und dritten Abrufes, also jenen am selben

Nachmittag und am folgenden Morgen, nur zu einer verhältnismäßig geringen Abnahme der Abrufleistung im Vergleich zum vorherigen (1,0% und 1,6%). Beim vierten und letzten Abruf, also eine Woche nach dem Training, zeigte sich jedoch mit einer Differenz von 7,9% eine deutlich stärkere Abnahme des Abrufscores. Obwohl sich die jüngeren Probanden insgesamt nach einer Woche an deutlich mehr Gebäudepositionen erinnern konnten, fiel die Abnahme des Scores zwischen dem dritten und vierten Abruf somit bei der jungen Probandengruppe deutlich stärker aus, als bei der älteren Probandengruppe.

**Abbildung 6: Durchschnittlicher Verlauf der Abruf-Scores innerhalb der Visiten**



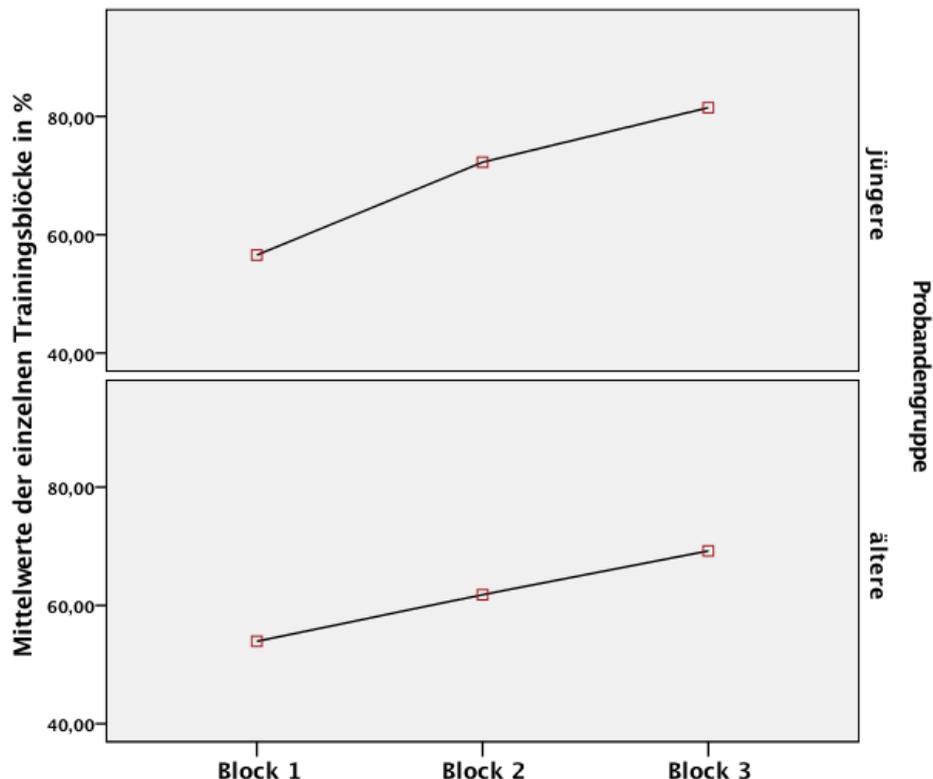
Durchschnittliche erreichte prozentuale Werte der Abrufleistungen der jungen und älteren Probandengruppe im Verlauf einer Visite. (Mittelwerte in %, deskriptive Statistik vor Anwendung des statistischen Modells). Direkter Abruf = direkt nach dem Training, Abruf 2 = 6h nach dem Training, Abruf 3 = 24h nach dem Training, Abruf 4 = eine Woche nach dem Training.

Ebenso wurde die durchschnittliche Lernleistung im Training der einzelnen Probandengruppen zunächst ohne Differenzierung der Interventionsbedingungen untersucht. Das Training bestand aus insgesamt drei Lernblöcken à acht Minuten

Dauer, welche je 120 Darbietungen von Häuserpositionen beinhaltet. Für jeden Lernblock wurde ein Score bestimmt, der dem prozentualen Anteil richtiger Antworten entsprach (siehe Abbildung 7). Der Mittelwert des im ersten Lernblock erreichten Scores aller Probanden und unabhängig von der Interventionsbedingung betrug 53.94% [SD = 5.17], im zweiten Lernblock 61.81 % [SD = 8.02] und im dritten Lernblock 69.22% [SD = 8.89]. Über die Trainingsblöcke des Lernspiels hinweg ergab sich somit ein durchschnittlicher Zuwachs der korrekten Antworten um ungefähr 15%.

Als Lernleistung im Training wurden die Ergebnisse des dritten und somit letzten Lernblockes eines Probanden angesehen und im weiteren Verlauf für die Berechnungen im statistischen Modell herangezogen.

**Abbildung 7: Mittelwerte der Lernleistungen beider Probandengruppen in den Trainingsblöcken**



Verlauf der durchschnittlich erreichten Scores (Anteil der richtigen Antworten) der jüngeren und älteren Probanden in den einzelnen Trainingsblöcken des Lernparadigmas ‚Locato‘. Mittelwerte in %, deskriptive Statistik vor Anwendung des statistischen Modells.

Sodann wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik und somit noch ohne Einbeziehung der relevanten Faktoren Gruppe, Visite und Lernleistung, welche durch das gemischte Regressionsmodell berücksichtigt wurden, die durchschnittlichen Lern- und Abrufsergebnisse unter den einzelnen Interventionsbedingungen betrachtet. Es ergaben sich für den direkten Abruf die folgenden Werte: Unter der Versuchsbedingung SSRI+atDCS erreichte die jüngere Probandengruppe einen mittleren Abrufscore von 80.00% [SD=18.19]. Die ältere Probandengruppe erreichte mit 60.00% [SD=15.28] den insgesamt höchsten Wert der vier Interventionsbedingungen (siehe Tabelle 5). Für die Versuchsbedingung Placebo+atDCS ergaben sich mittlere Abrufscores von 80.33% [SD=20.34] bei den jüngeren Probanden bzw. 57.00% [SD=15.67] bei den älteren Probanden. In der Kontrollbedingung Placebo+Sham betragen die Mittelwerte 77.67% [SD=21.52] für die jüngeren Probanden, was dem niedrigsten Wert der vier Interventionsbedingungen darstellte und 57.19% [SD=14.96] bei den älteren Probanden, was den zweitniedrigsten Wert darstellte.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik: Mittelwerte (SD) des direkten Abrufs, der späteren Abrufe und des Trainings für die einzelnen Interventionsbedingungen und Gruppen.**

	SSRI + atDCS		SSRI + Sham		Placebo + atDCS		Placebo + Sham	
	junge (n = 20)	ältere (n = 19)	junge (n = 20)	ältere (n = 19)	junge (n = 20)	ältere (n = 20)	junge (n = 20)	ältere (n = 19)
<b>direkter Abruf</b>	80.00 (18.19)	60.00 (15.28)	82.67 (11.83)	57.54 (17.74)	80.33 (20.34)	57.00 (15.67)	77.67 (21.52)	57.19 (14.96)
<b>Abruf 2</b>	77.83 (14.48)	54.04 (16.98)	80.67 (14.29)	54.04 (14.55)	80.00 (21.41)	54.56 (16.93)	78.33 (20.73)	54.91 (11.99)
<b>Abruf 3</b>	76.50 (17.95)	51.05 (16.74)	80.00 (15.10)	53.15 (13.98)	79.33 (20.62)	51.05 (16.56)	74.67 (21.83)	52.11 (13.93)
<b>Abruf 4</b>	69.17 (17.20)	49.47 (15.68)	71.17 (17.45)	46.14 (12.87)	69.33 (22.62)	48.95 (15.64)	69.00 (23.42)	48.60 (9.90)
<b>Lernleistung im Training</b>	79.17 (11.96)	68.07 (11.16)	82.83 (11.15)	68.82 (9.39)	82.08 (13.42)	69.42 (7.88)	81.88 (14.17)	70.57 (7.21)

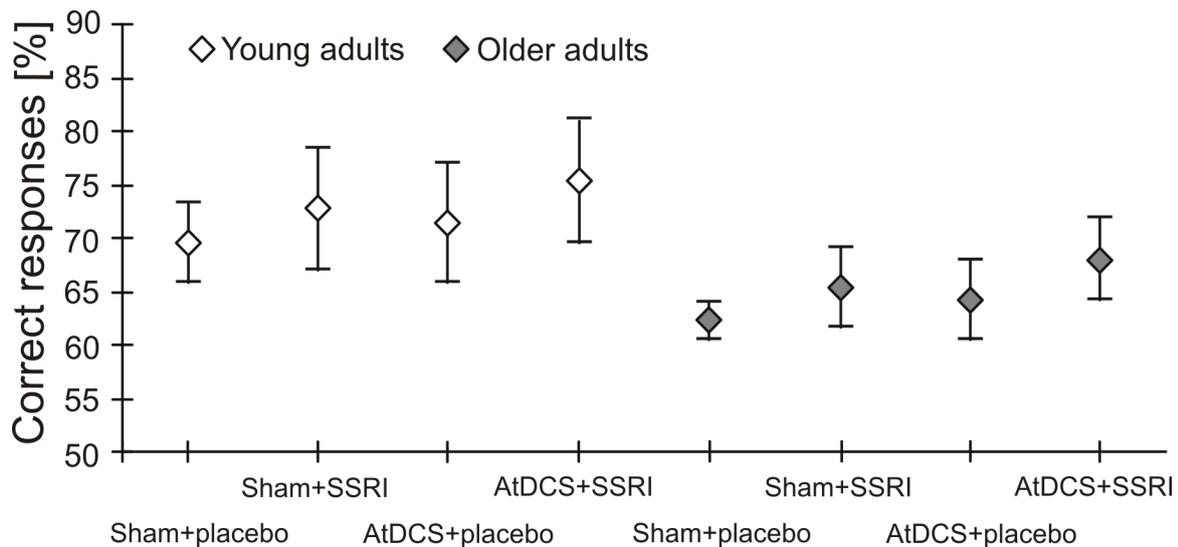
Die Werte entsprechen den Abrufscores beziehungsweise der Lernleistung im Training in Prozent.

Abruf 1: direkter Abruf nach dem Training, Abruf 2: sechs h nach dem Training, Abruf 3: 24 h nach dem Training, Abruf 4: eine Woche nach dem Training.

### 3.3. Effekte durch atDCS und SSRI auf den direkten Abruf (Primärhypothese)

Die statistische Auswertung unter Anwendung des gemischten Regressionsmodells zeigte einen signifikanten positiven Einfluss der Versuchsbedingung [ $F(3,106) = 2.9$ ,  $p = 0.04$ ] auf die Ergebnisse des direkten Abrufes. In der sich anschließenden Post-hoc Testung, in welcher die Einflüsse der einzelnen Versuchsbedingungen miteinander verglichen wurden, konnte festgestellt werden, dass, entsprechend der Primärhypothese, die Probanden unter der Bedingung SSRI+atDCS im direkten Abruf signifikant besser waren als unter der Bedingung Placebo+atDCS (SSRI+atDCS > Placebo+atDCS: mittlere Differenz in % (SE) = 3.92 (1.98); p-Wert = 0.050). (Siehe Tabelle 6). Im Vergleich SSRI+atDCS zur Kontrollbedingung Placebo+Sham ergab sich ebenfalls ein signifikant besseres Ergebnis im Abruf-Score, wobei die Differenz der Mittelwerte noch deutlicher war (SSRI+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 5.70 (1.99); p-Wert = 0.005). Somit erreichten die Probanden im direkten Abruf unter der Bedingung SSRI+atDCS im Schnitt um ~4% höhere Werte als unter der Bedingung Placebo+atDCS und ~6% höhere als unter der Kontrollbedingung Placebo+Sham (siehe Abbildung 8). Zur Beurteilung der Relevanz der Untersuchungsergebnisse wurde zusätzlich die Effektstärke in Form des Differenzmaßes  $g$  nach Hedge berechnet. Für die Differenz der Ergebnisse im direkten Abruf zwischen den Bedingungen SSRI+atDCS und Placebo+atDCS ergab sich ein Hedges'  $g = 0.31$  und für den Vergleich zwischen SSRI+atDCS und der Kontrollbedingung Placebo+Sham ein  $g = 0.45$ . Diese Werte entsprechen einer mittleren Effektstärke.

**Abbildung 8: Einfluss der Interventionen SSRI und atDCS auf die Gedächtnisleistung gemessen anhand des direkten Abrufes (Prehn et al., 2017)**



Dargestellt sind die Werte der Abruf-Scores in % des direkten Abrufes beider Probandengruppen (jeweils n= 20) für die einzelnen Interventionsbedingungen nach Berechnung im gemischten Regressionsmodell unter Einbeziehung des Faktors ‚Lernleistung‘ und Korrektur des durch wiederholte Testung auftretenden Lernzuwachs (Prehn et al., 2017)

Für die Bedingungen SSRI+Sham und Placebo+atDCS jeweils im Vergleich zu der Kontrollbedingung Placebo+Sham ergab das gemischte Regressionsmodell keine signifikanten Verbesserungen im direkten Abruf. Einzeln betrachtet schnitten die Probanden in der Versuchsbedingung mit der transkraniellen Gleichstrom-Stimulation als alleinige Intervention (also Placebo+atDCS) durchschnittlich ~1,8% besser als in der Kontrollbedingung ab (Placebo+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 1.79 (1.97); p-Wert = 0.367). In der Versuchsbedingung mit Citalopram als alleinige Intervention (also SSRI+Sham) erreichten die Probanden mit ~ 3,1% eine etwas stärkere Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollbedingung (SSRI+Sham > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 3.10 (1.98); p-Wert = 0.121). In beiden Fällen war der Unterschied jedoch nicht groß genug um das Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  zu erreichen, sodass für SSRI und atDCS als alleinige Intervention (SSRI+Sham sowie Placebo+atDCS) im Gegensatz zu der Bedingung mit beiden Interventionen gleichzeitig (SSRI+atDCS) keine relevante Steigerung der Gedächtnisleistung nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 6: Post-hoc Untersuchungen der Interventionsbedingungen, n=40**

Post-hoc-Vergleiche für die Effekte der einzelnen Interventionsbedingungen in den Abrufen sowie im Training basiert auf dem gemischten linearen Regressionsmodell. Angabe der mittleren Differenz der richtigen Antworten in % (Standardfehler) , p-Werte sowie die Effektstärke Differenzmaß g nach Hedge.

Für unterstrichene Werte ist die Differenz der Mittelwerte in Stufe ,05 signifikant.

	mittlere Differenz (SE)	p-Werte	Effektstärke Hedges' g
<b><u>direkter Abruf</u></b>			
SSRI+atDCS > Placebo+atDCS	<u>3.92 (1.98)</u>	<u>0.050</u>	<u>0.31</u>
SSRI+atDCS > SSRI+Sham	2.60 (1.99)	0.194	0.20
SSRI+atDCS > Placebo+Sham	<u>5.70 (1.99)</u>	<u>0.005</u>	<u>0.45</u>
Placebo+atDCS > SSRI+Sham	-1.32 (1.97)	0.506	-0.11
Placebo+atDCS > Placebo+Sham	1.79 (1.97)	0.367	0.14
SSRI+Sham > Placebo+Sham	3.10 (1.98)	0.121	0.25
<b><u>2. Abruf</u></b>			
SSRI+atDCS > Placebo+atDCS	1.36 (1.89)	0.474	0.11
SSRI+atDCS > SSRI+Sham	1.13 (1.89)	0.552	0.09
SSRI+atDCS > Placebo+Sham	2.27 (1.90)	0.234	0.19
Placebo+atDCS > SSRI+Sham	-0.22 (1.89)	0.904	-0.02
Placebo+atDCS > Placebo+Sham	0.91 (1.89)	0.630	0.08
SSRI+Sham > Placebo+Sham	1.14 (1.89)	0.547	0.09
<b><u>3. Abruf</u></b>			
SSRI+atDCS > Placebo+atDCS	1.49 (1.94)	0.445	0.12
SSRI+atDCS > SSRI+Sham	-0.003 (1.96)	0.999	-0.0002
SSRI+atDCS > Placebo+Sham	3.68 (1.95)	0.061	0.29
Placebo+atDCS > SSRI+Sham	-1.49 (1.95)	0.446	-0.12
Placebo+atDCS > Placebo+Sham	2.19 (1.94)	0.260	0.18
SSRI+Sham > Placebo+Sham	3.69 (1.95)	0.061	0.30
<b><u>4. Abruf</u></b>			
SSRI+atDCS > Placebo+atDCS	2.29 (2.21)	0.302	0.16
SSRI+atDCS > SSRI+Sham	2.62 (2.21)	0.238	0.19
SSRI+atDCS > Placebo+Sham	2.85 (2.22)	0.201	0.20
Placebo+atDCS > SSRI+Sham	0.33 (2.19)	0.882	0.02
Placebo+atDCS > Placebo+Sham	0.56 (2.19)	0.801	0.04
SSRI+Sham > Placebo+Sham	0.23 (2.19)	0.917	0.02
<b><u>Lernleistung Training</u></b>			
SSRI+atDCS > Placebo+atDCS	-2.18 (1.11)	0.052	-0.31
SSRI+atDCS > SSRI+Sham	-2.17 (1.12)	0.054	-0.30
SSRI+atDCS > Placebo+Sham	<u>-2.68 (1.12)</u>	<u>0.018</u>	<u>-0.37</u>
Placebo+atDCS > SSRI+Sham	0.01 (1.11)	0.99	0.001
Placebo+atDCS > Placebo+Sham	-0.50 (1.11)	0.656	-0.07

<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	-0.51 (1.12)	0.648	-0.07
------------------------------------	--------------	-------	-------

n = 40 in das Modell eingeschlossene Probanden mit insgesamt 157 Datenpunkten pro Abruf. direkter Abruf = Primär-Outcome (direkter Abruf nach dem Training), 2. bis 4. Abruf = sekundärer Outcome (6h, 24h und eine Woche nach dem Training)

Um den Einfluss der beiden Interventionsarten getrennt voneinander zu betrachten, wurde im Regressionsmodell statt dem Faktor ‚Interventionsbedingung‘ mit den vier verschiedenen Optionen nun der Faktor ‚Medikation‘ (SSRI vs. Placebo) sowie der Faktor ‚Hirnstimulation‘ (atDCS vs. Sham) aufgenommen. Dabei ergab sich, dass die medikamentöse Intervention, also das SSRI insgesamt einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse im direkten Abruf hatte [F(1,107) = 6.3, p = 0.013], die Gleichstromstimulation jedoch nicht [F(1,107) = 2.5, p = 0.12]. (Siehe Tabelle 7)

Zur Bewertung der Güte des Regressionsmodelles wurde zudem das Bestimmtheitsmaß R<sup>2</sup> berechnet. Für das *marginal* und *conditional* R<sup>2</sup> ergaben sich die Werte R<sup>2</sup>m = 0.79 und R<sup>2</sup>c = 0.81, was bedeutet, dass sich für das angewandte lineare gemischte Regressionsmodell die Werte der abhängigen Variablen gut durch die der unabhängigen Variablen erklären lassen.

### Tabelle 7: Allgemeine Effekte der Interventionen Medikation und Stimulation

Allgemeine Effekte der einzelnen Interventionsbedingungen (Medikation und atDCS) in den Abrufen sowie im Training basiert auf dem gemischten Regressionsmodell. Angabe der mittleren Differenz der richtigen Antworten in % (Standardfehler) , p-Werte sowie die Effektstärke Differenzmaß g nach Hedge. Für unterstrichene Werte ist die Differenz der Mittelwerte in Stufe ,05 signifikant.

	<b>mittlere Differenz (SE)</b>	<b>p-Werte</b>	<b>Effektstärke Hedges' g</b>
<b><u>direkter Abruf</u></b>			
<b>SSRI &gt; Placebo</b>	<u>3.51 (1.40)</u>	<u>0.013</u>	<u>0.39</u>
<b>atDCS &gt; Sham</b>	2.19 (1.40)	0.120	0.24
<b><u>2. Abruf</u></b>			
<b>SSRI &gt; Placebo</b>	1.25 (1.33)	0.351	0.14
<b>atDCS &gt; Sham</b>	1.02 (1.33)	0.446	0.12
<b><u>3. Abruf</u></b>			
<b>SSRI &gt; Placebo</b>	2.58 (1.98)	0.063	0.29
<b>atDCS &gt; Sham</b>	1.11 (1.38)	0.423	0.12
<b><u>4. Abruf</u></b>			

<b>SSRI &gt; Placebo</b>	1.25 (1.55)	0.423	0.13
<b>atDCS &gt; Sham</b>	1.58 (1.55)	0.312	0.16
<b><u>Lernleistung Training</u></b>			
<b>SSRI &gt; Placebo</b>	-1.35 (0.79)	0.090	0.26
<b>atDCS &gt; Sham</b>	-1.33 (0.79)	0.094	0.26

n = 40 in das Modell eingeschlossene Probanden mit insgesamt 157 Datenpunkten pro Abruf. 1. Abruf = Primär-Outcome (direkter Abruf nach dem Training), 2. bis 4. Abruf = sekundärer Outcome (6h, 24h und eine Woche nach dem Training)

### **3.4. Effekte durch atDCS und SSRI auf die späteren Abrufe (Sekundärziele)**

Auch die Einflüsse der Versuchsbedingungen auf die verzögerten Abrufe (Abruf 2 – 4; am Nachmittag des Trainingstages, am Morgen des Folgetages und eine Woche nach dem Training) wurden unter Verwendung des gemischten Regressionsmodells untersucht. Es ließ sich hierbei für keinen Abruf eine statistisch signifikante Beeinflussung der Abrufergebnisse durch die Versuchsbedingung nachweisen. Gleiches galt für den allgemeinen Einfluss durch Stimulation (atDCS vs. Sham) und Medikation (SSRI vs. Placebo).

Allerdings zeigte sich hier für letzteres, also für die Intervention ‚Medikation‘, beim dritten Abruf (am Morgen nach dem Training) ein positiver Trend auf die Abrufleistung ( $F(1,108) = 3.5, p = 0.06$ ). Die Ergebnisse waren in den zwei Bedingungen mit SSRI mit einem ca. zweieinhalb Prozent höherem Abrufscore etwas besser als in den Bedingungen mit Placebo (SSRI > Placebo: mittlere Differenz in % (SE)= 2.58 (1.98); p-Wert = 0.063) (siehe Tabelle 7). Dieser Trend für den dritten Abruf zeigte sich ebenfalls bei den exploratorisch durchgeführten Post-hoc-Vergleichen für die einzelnen Interventionsbedingungen untereinander (siehe Tabelle 6). Auch hier ergab sich, im Vergleich zur Kontrollbedingung, eine leichte Verbesserung der Abrufleistung für beide das SSRI beinhaltende Interventionsbedingungen. Jedoch wurde in beiden Fällen das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Der Unterschied im Abrufscore war bei den Vergleichen der Kontrollbedingung mit der Bedingung SSRI+atDCS (SSRI+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE)= 3.68 (1.95); p-Wert = 0.061) und jener mit SSRI alleine (SSRI+Sham > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE)= 3.69 (1.95); p-Wert = 0.061) in etwa gleich groß und die Effektstärke lag in beiden Fällen mit einem

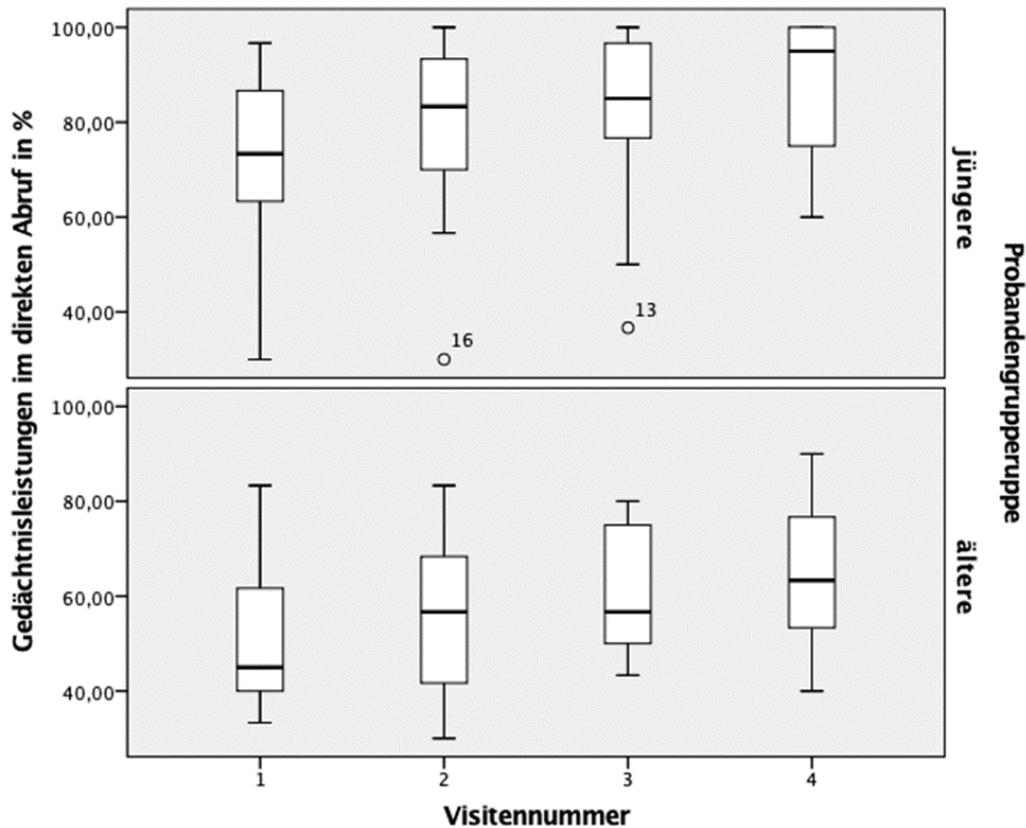
Differenzmaß  $g = 0.29$  und  $g = 0.30$  im niedrigen bis mittleren Bereich. Dieser Trend bezog sich jedoch nur auf die SSRI-beinhaltenen Versuchsbedingungen, nicht auf jene mit atDCS als alleinige Intervention (Placebo+atDCS > Placebo+Sham).

### 3.5. Einflüsse auf die Abrufleistungen

Neben den Effekten der Interventionen ließen sich mithilfe des gemischten Regressionsmodells weitere wesentliche Einflussfaktoren auf die Ergebnisse des direkten Abrufes nachweisen. So zeigte sich ein signifikanter Effekt der *Visite* (V1-V4) [ $F(1,129) = 5.0, p = 0.03$ ], der *Gruppe* (junge und ältere Probanden) [ $F(1,33) = 14.3, p = 0.001$ ] sowie der *Lernleistung* [ $F(1,49) = 240.8, p < 0.001$ ].

Ein Effekt der *Visite* bedeutet, dass sich die durchschnittliche Leistung der Probanden in den Abrufen mit jeder *Visite* und unabhängig von der Interventionsbedingung verbessert hat. Dies ergibt sich durch die wiederholte Übung und ein vertraut werden mit dem Lernparadigma und der Testsituation seitens der Probanden. Für den direkten, also den ersten Abruf ergab sich pro *Visite* eine Verbesserung der Abrufleistungen um durchschnittlich  $\sim 1,5\%$  ( $p = 0.03$ ). Auf alle späteren Abrufe wirkte sich der Faktor *Visite* jedoch nicht mehr in einem Ausmaß aus, der als signifikant gilt ( $p$  stets  $> 0.19$ ). So ergab sich beim zweiten Abruf (mind. 6h nach dem Training) eine Zunahme der Abrufleistung um durchschnittlich  $\sim 0,8\%$  pro *Visite* ( $p = 0.19$ ), beim dritten Abruf (24h nach dem Training) nur noch um  $\sim 0,1\%$  ( $p = 0.89$ ) und beim vierten Abruf (eine Woche nach dem Training) um  $\sim 0,2\%$  ( $p = 0.78$ ).

**Abbildung 9: Einfluss der Visite auf die Leistung im direkten Abruf (Deskriptive Statistik)**



Darstellung der durchschnittlichen Abrufleistung über die vier Visiten hinweg vor Anwendung des gemischten Regressionsmodells und somit ohne Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren.

Der Effekt des Faktors *Gruppe* bedeutet, dass es einen signifikanten Unterschied in der Abrufleistung zwischen den zwei Probandengruppen gab. Wie zu erwarten schnitt die jüngere Probandengruppe in den Abrufen besser als die ältere Probandengruppe ab. Der Einfluss der Gruppe war nicht nur für den direkten Abruf signifikant, sondern auch für die drei verzögerten Abrufe (alle p-Werte < 0.004).

In der Analyse des gemischten Regressionsmodells zeigte sich, dass der Faktor *Gruppe* mit einem Unterschied in der Abrufleistung des direkten Abrufes von ungefähr sieben Prozent zwischen den Gruppen einherging. Bei den späteren Abrufen betrug dieser Unterschied jeweils ungefähr 10,5%.

Um sicherzugehen, dass der nachgewiesene Effekt der Versuchsbedingung nicht von der Probanden-Gruppe abhängig sei, wurde zusätzlich untersucht, ob es eine Interaktion zwischen den Faktoren Versuchsbedingung und Gruppe gäbe. Hierbei zeigte sich keine signifikante Interaktion [ $F(3,103) = 0.1, p = 0.97$ ], was bedeutet, dass es keinen relevanten Unterschied des Effektes der Versuchsbedingung zwischen den beiden Probandengruppen gab.

Zuletzt ergab die Auswertung noch einen signifikanten Effekt der Lernleistung auf die Abrufleistungen. Dies entspricht unserer Annahme, dass ein erfolgreiches Wiedergeben der Häuserpositionen abhängig von einem vorausgehenden erfolgreichen Lernen in der Trainingssitzung ist, weswegen die ‚Lernleistung‘ auch als zentrierte Co-Variable in das Regressionsmodell mitaufgenommen wurde. Wie zu erwarten zeigten also Leute mit guten Ergebnissen im Training auch anschließend stärkere Leistungen in den Abrufen. Dieser signifikante Einfluss der ‚Lernleistung‘ lag auch bei den späteren Abrufen in signifikantem Maße vor (alle p-Werte  $< 0.001$ ).

### **3.6. Effekte durch atDCS und SSRI auf die Lernleistung im Training**

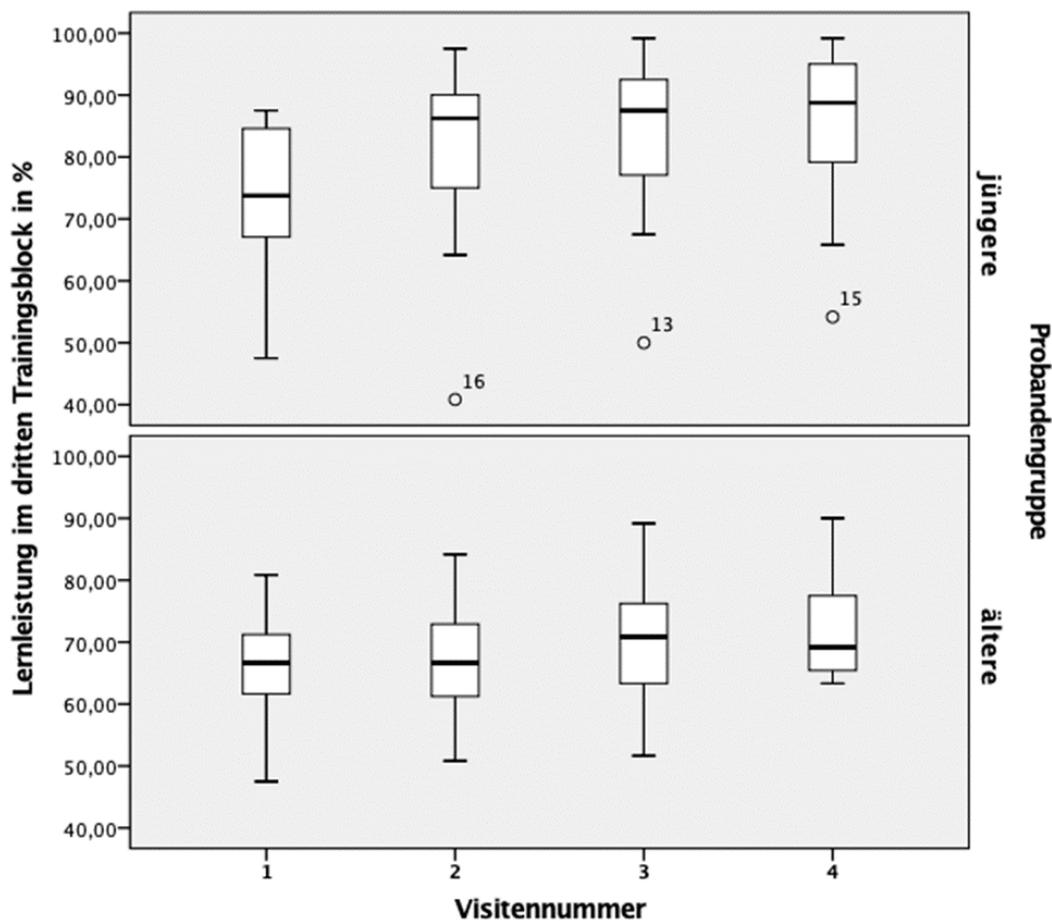
Der Einfluss der Versuchsbedingungen auf die Lernleistung im Training wurde ebenfalls mithilfe des gemischten Regressionsmodells untersucht. Hierbei ergab sich kein signifikanter Effekt der Interventionsbedingung auf die Lernleistung [ $F(3,114) = 2.3, p = 0.08$ ]. Auch bei Betrachtung der beiden Interventionsarten allgemein zeigte sich kein signifikanter Effekt der Gleichstromstimulation ( $F(1,115) = 2.9, p = 0.094$ ) oder der Medikation ( $F(1,115) = 2.9, p = 0.090$ ).

Exploratorisch wurden auch hier post-hoc Vergleiche zwischen den einzelnen Interventionsbedingungen durchgeführt. Hier zeigte sich eine leichte aber signifikante Verschlechterung der Lernleistung unter der Bedingung SSRI+atDCS im Vergleich zur Kontrollbedingung (SSRI+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) =  $-2.68 (1.12)$ , p-Wert =  $0.018$ ). Auch verglichen mit den Versuchsbedingungen, welche jeweils nur eine der Interventionen beinhalteten (SSRI+Sham sowie Placebo+atDCS), zeigte sich für die Bedingung SSRI+atDCS eine etwas niedrigere Lernleistung. Hierbei lagen die Unterschiede jedoch knapp außerhalb des signifikanten Bereiches. Wenn man wiederum die zwei Bedingungen mit je einer Intervention (SSRI+Sham und Placebo+atDCS) mit der Kontrollbedingung

Placebo+Sham vergleicht, erreichten die Probanden bei einem Unterschied von nur ca. 0.5% fast gleich hohe Lernleistungen.

Wie bei der Auswertung der Abrufe, wurde auch für die Lernleistung im Training der Einfluss weiterer Faktoren untersucht. Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Effekt der Faktoren *Gruppe* (junge und ältere Probanden) und *Visite*. Jüngere Probanden erzielten erwartungsgemäß bessere Lernergebnisse im Training als ältere Probanden [ $F(1,151) = 53.0, p < 0.001$ ]. Durchschnittlich betrug der Unterschied der Mittelwerte der Lernleistung zwischen den Probandengruppen ungefähr ~12%. Der Effekt der Visite [ $F(1,151) = 14.8, p < 0.001$ ] zeigte sich in einer stetigen Verbesserung der durchschnittlich Trainingsleistung um ~2% pro Visite.

**Abbildung 10: Einfluss der Visite auf die Lernleistung (Deskriptive Statistik)**



Darstellung der durchschnittlichen Lernleistung im Verlauf der Visiten vor Anwendung des gemischten Regressionsmodells und somit ohne Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren.

## 3.7. Analyse weiterer Einflussfaktoren auf Abruf- und Lernleistungen

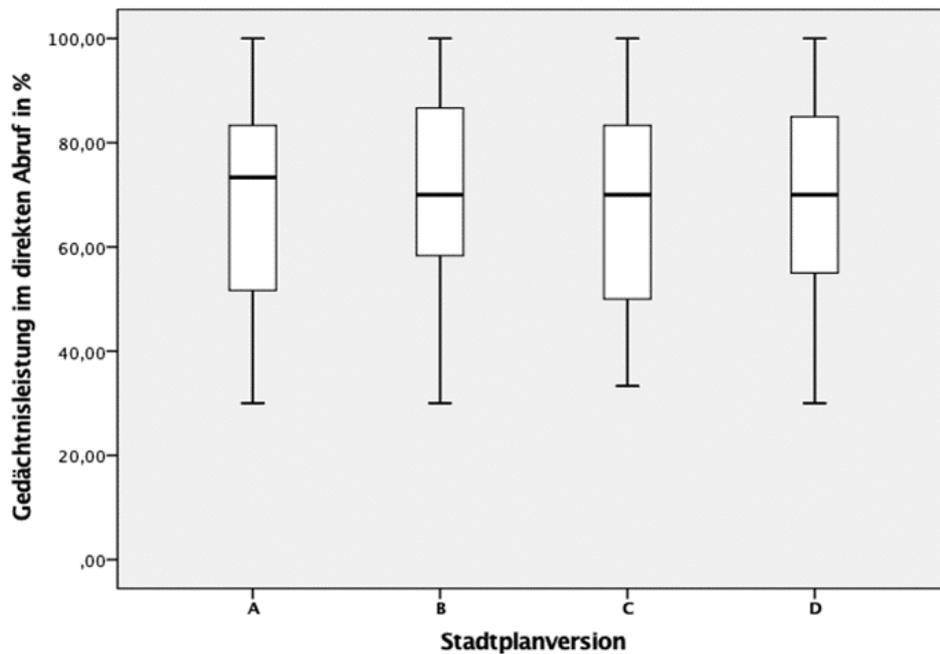
### 3.7.1. Geschlecht, Paradigma-Version und Stimmung

Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Gedächtnisleistung im direkten Abruf und die Lernleistung im Training der Probanden wurden mithilfe des gemischten Regressionsmodells analysiert.

So wurde überprüft, ob es einen signifikanten Unterschied der Abruf- und Lernleistung zwischen männlichen und weiblichen Probanden gibt. An der Studie nahmen insgesamt 23 Frauen und 17 Männer teil. Eine Geschlechterabhängigkeit hinsichtlich der Leistungen des Räumlichen Gedächtnisses und des OLM wurde vielfach beschrieben (Barel, 2016; Voyer, Postma, Brake, & Imperato-McGinley, 2007), weswegen hier das Geschlecht probatorisch als zusätzlicher Faktor in das gemischte Regressionsmodell mitaufgenommen wurde. Dabei ergab sich, dass in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden sowohl bei der direkten Abrufleistung [ $F(1,29) = 1.24, p = 0.275$ ], als auch bei der Lernleistung im Training [ $F(1,37) = 0.05, p = 0.822$ ] vorlag.

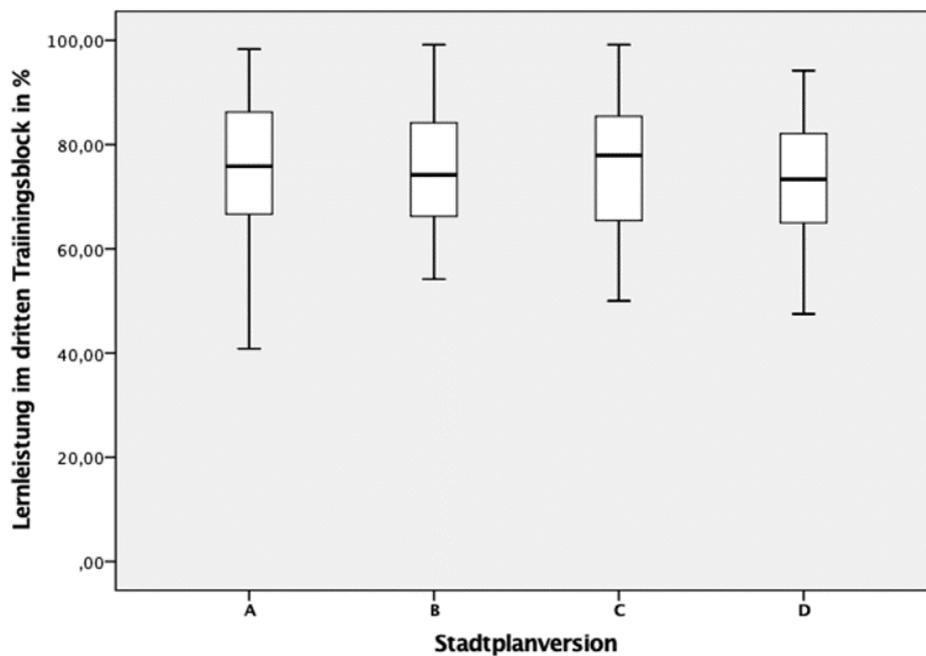
Weiterhin wurde überprüft, ob die verschiedenen Lernparadigma-Varianten, also die verschiedenen Stadtpläne mit den entsprechenden Häuser-Sets, einen Einfluss auf die Ergebnisse im Lernparadigma haben. Dies diente der Absicherung, dass das Lernparadigma nach Abänderungen früher verwendeter Versionen (siehe Materialien, Abschnitt 2.2.4), welche notwendig waren, um einen ausreichenden Schwierigkeitsgrad für die hier untersuchten Probandengruppen zu gewährleisten, weiterhin den selben hohen Standardisierungsgrad aufweist. Dafür wurden die Stadtplanversionen als zusätzlicher Faktor in das Modell mit aufgenommen und überprüft, ob es zu einem signifikanten Effekt auf die Ergebnisse von Abruf und Training kam. Dies war jedoch für keine Parallelversion der Fall. Auch wenn es leichte Schwankungen zwischen den einzelnen Versionen gab, kam es zu keinem signifikanten Einfluss auf die Lernleistung im Training [ $F(3,148) = 0.536, p = 0.658$ ] oder im direkten Abruf [ $F(3,104) = 1,222 p = 0.305$ ]. Es zeigt sich somit bestätigt, dass es sich bei den vier Versionen des LOCATO-Lernparadigmas um gleichwertige Varianten handelt, welche gut geeignet sind, um auch wiederholte Messungen an Probanden durchzuführen.

**Abbildung 11: Einfluss der Stadtplanversion auf die Abrufleistung**



Durchschnittliche Gedächtnisleistung über alle Visiten und Probanden im direkten Abruf, aufgeteilt nach der Stadtplanversion A – D. (Mittelwerte, deskriptive Statistik)

**Abbildung 12: Einfluss der Stadtplanversion auf die Lernleistung im Training**



Durchschnittliche Lernleistung im Training über alle Visiten, aufgeteilt nach den einzelnen Stadtplanversionen A – D. (Mittelwerte, deskriptive Statistik).

Vor und nach jeder Trainingssitzung füllten alle Probanden den VAMS-Fragebogen (Visual Analogue Mood Scale) aus, anhand dessen sich die Stimmung - und durch den Vergleich beider Werte auch die Stimmungsveränderung - während der Intervention evaluieren ließ. Es ergab sich dabei jeweils ein Mittelwert für positive und für negative Gefühle. Diese Werte wurden mithilfe des gemischten Regressionsmodells auf den Einfluss der Interventionsbedingungen und weiterer Faktoren untersucht. Es zeigte sich, dass die Interventionsbedingung keinen signifikanten Effekt auf die positive [ $F(3,151) = 1.7, p = 0.16$ ] oder negative [ $F(3,114) = 0.86, p = 0.47$ ] Stimmung hatte. Auch ergab sich kein Effekt der Visite ( $p$  stets  $> 0.27$ ) und die beiden Interventionsarten allgemein (Medikation und Stimulation) hatten ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Veränderung positiver oder negativer Stimmungen ( $p$  stets  $> 0.13$ ). Der Faktor *Gruppe* (ältere vs. Jüngere Probanden) hingegen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der negativen Stimmung [ $F(1,38) = 7.3, p = 0.01$ ], was in diesem Fall bedeutet, dass bei ältere Probanden negative Gefühle wie z.B. Müdigkeit oder Unsicherheit tendenziell stärker während der Trainingssitzung zunahm als bei jüngeren Probanden. Für die positive Stimmung war dies hingegen nicht der Fall.

Obwohl die Interventionsbedingung keinen Effekt auf die positive und negative Stimmung hatte, wurden exploratorisch Post-hoc-Untersuchungen durchgeführt, um die einzelnen Interventionsbedingungen miteinander zu vergleichen (siehe Tabelle 8). Dabei zeigte sich für die positive Stimmung ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Interventionsbedingung SSRI+Sham mit der Kontrollbedingung (SSRI+Sham  $>$  Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE)= 10.55 (4.65),  $p$ -Wert= 0.025). In der Bedingung SSRI+Sham kam es somit zu einer stärkeren Abnahme positiver Gefühle während des Trainings, worunter zu verstehen ist, dass Probanden sich beispielsweise weniger ‚tatkraftig‘ nach der Trainingssitzung als davor fühlten. Interessanterweise traf dies nicht auf die negative Stimmung zu (SSRI+Sham  $>$  Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE)= - 0.059 (1.54),  $p$ -Wert = 0.97), was bedeutet, dass es nicht zu einer gleichzeitigen Zunahme negativer Gefühle kam.

**Tabelle 8: Einfluss der Interventionsbedingungen auf Stimmungsveränderungen**

Exploratorische Post-hoc Untersuchungen der Interventionsbedingungen sowie allgemeine Effekte der Medikation und Stimulation; Einfluss auf Stimmungsveränderungen während des Trainings basierend auf dem gemischten Regressionsmodell.

	<b>mittlere Differenz (SE)</b>	<b>p-Werte</b>
<b><u>VAMS – positive Gefühle</u></b>		
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+atDCS</b>	-0.41 (4.63)	0.930
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-4.52 (4.65)	0.333
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	6.03 (4.65)	0.197
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-4.11 (4.63)	0.375
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	6.44 (4.63)	0.166
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	<u>10.55 (4.65)</u>	<u>0.025</u>
<b>SSRI &gt; Placebo</b>	5.04 (3.30)	0.129
<b>atDCS &gt; Sham</b>	0.99 (3.30)	0.764
<b><u>VAMS – negative Gefühle</u></b>		
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+atDCS</b>	0.65 (1.54)	0.675
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	2.04 (1.54)	0.189
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	1.98 (1.54)	0.202
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	1.40 (1.54)	0.366
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	1.34 (1.54)	0.386
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	-0.059 (1.54)	0.970
<b>SSRI &gt; Placebo</b>	0.30 (1.08)	0.786
<b>atDCS &gt; Sham</b>	1.68(1.08)	0.123

n = 40 in das Modell eingeschlossene Probanden. Stimmungsveränderung gemessen anhand des VAMS-Fragebogens. Positive Werte der mittleren Differenzen bedeuten eine Abnahme der positiven beziehungsweise negativen Gefühle während der Trainingssitzung. Negative Werte bedeuten eine Zunahme der positiven beziehungsweise negativen Gefühle. Für unterstrichene Werte ist die Differenz der Mittelwerte auf dem Niveau von 0.05 zweiseitig signifikant.

### 3.7.2. Auswertung bei reduzierter Stichprobengröße

Durch die Auswertung der Abschlussfragebögen zeigte sich, dass einige der Probanden aufgrund der wahrgenommenen unerwünschten Wirkungen durch SSRI-Einnahme und atDCS-Applikation zwischen den Versuchsbedingungen SSRI und Placebo sowie atDCS und Sham unterscheiden konnten. Um sicherzugehen, dass die Studienergebnisse dadurch nicht verfälscht wurden und eine „Entblindung“ einiger Probanden somit einen Confounder darstellen könnte, wurde überprüft, ob die vorher gezeigten Effekte der Interventionsbedingung SSRI+atDCS, auch nach Ausschluss dieser Probanden aus der Analyse bestehen bleiben. Das gemischte Regressionsmodell wurde somit noch einmal berechnet, nachdem die acht Probanden, welche zwischen SSRI und Placebo unterscheiden konnten, sowie zwei weitere, welche zwischen atDCS und Sham unterscheiden konnten, ausgeschlossen wurden. (Der dritte Proband, welcher die Art der Stimulationsbedingung detektieren konnte, war auch in der Lage zwischen SSRI und Placebo zu unterscheiden und wurde somit bereits ausgeschlossen). Dadurch ergab sich also eine Stichprobengröße von insgesamt  $n=30$ .

Es zeigte sich, ebenso wie bei der vollen Stichprobe, ein signifikanter Einfluss der Interventionsbedingungen auf den direkten Abruf [ $F(3,80) = 3.2, p = 0.029$ ]. In den Post-hoc-Untersuchungen ergaben sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Abrufleistung für die Interventionsbedingung SSRI+atDCS im Vergleich zur Bedingung Placebo+atDCS (SSRI+atDCS > Placebo+atDCS: mittlere Differenz in % (SE) = 5.33 (2.41); p-Wert = 0.030). Dasselbe gilt für den Vergleich von SSRI+atDCS zu der Kontrollbedingung Placebo+Sham. Wie bei der Analyse unter Einbeziehung der ganzen Stichprobe zeigte sich hier ein noch deutlicherer Unterschied (SSRI+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 6.96 (2.4); p-Wert = 0.005). SSRI und atDCS jeweils alleine führten zu keinem signifikanten Unterschied verglichen mit der Kontrollbedingung (SSRI+Sham > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 4.29 (2.4); p-Wert = 0.078), (Placebo+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 1.62 (2.4); p-Wert = 0.498).

Bezogen auf die verzögerten Abrufe konnten auch hier keine klaren Verbesserungen durch eine der Interventionen festgestellt werden. Wie bei der eigentlichen Analyse mit ganzer Stichprobe zeigten sich jedoch leichte Trends für eine Verbesserung der Abrufleistung durch SSRI+atDCS bzw. SSRI+Sham. Dies betraf in erster Linie den

dritten Abruf (24h nach dem Training). So ergab sich hier in der Post-Hoc-Untersuchung für die Bedingung unter SSRI+atDCS eine leichte Verbesserung der Abrufleistungen (SSRI+atDCS > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 3.9 (2.3); p-Wert = 0.094) im Vergleich zur Kontrollbedingung. Dieser Trend zeigte sich auch für die Bedingung mit SSRI alleine (SSRI+Sham > Placebo+Sham: mittlere Differenz in % (SE) = 4.1 (2.3); p-Wert = 0.079).

**Tabelle 9: Post-hoc Untersuchung der Interventionsbedingungen, n=30**

Post-hoc-Vergleiche für die Effekte der einzelnen Interventionsbedingungen in den Abrufen sowie im Training basiert auf dem gemischten linearen Regressionsmodell nach Ausschluss der Probanden, welche zwischen den Interventionsbedingungen unterscheiden konnten. Angabe der mittleren Differenz der richtigen Antworten in % (Standard Fehler) und der p-Werte. Für unterstrichene Werte ist die Differenz der Mittelwerte in Stufe ,05 signifikant.

	<b>mittlere Differenz (SE)</b>	<b>p-Werte</b>
<b><u>direkter Abruf</u></b>		
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+atDCS</b>	<u>5.33 (2.41)</u>	<u>0.030</u>
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	2.66 (2.42)	0.274
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	<u>6.96 (2.43)</u>	<u>0.005</u>
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-2.67 (2.39)	0.267
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	1.62 (2.38)	0.498
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	4.29 (2.41)	0.078
<b><u>2. Abruf</u></b>		
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+atDCS</b>	2.54 (2.20)	0.252
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	1.73 (2.18)	0.431
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	3.17 (2.19)	0.152
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-0.81 (2.17)	0.709
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	0.63 (2.17)	0.773
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	1.44 (2.17)	0.508
<b><u>3. Abruf</u></b>		
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+atDCS</b>	1.67 (2.31)	0.472
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-0.19 (2.32)	0.936
<b>SSRI+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	3.91 (2.31)	0.094
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-1.86 (2.31)	0.423
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	2.24 (2.28)	0.330
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	4.10 (2.31)	0.079
<b><u>4. Abruf</u></b>		

<b>SSRI+atDCS &gt;Placebo+atDCS</b>	2.18 (2.64)	0.413
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	1.99 (2.62)	0.449
<b>SSRI+atDCS &gt;Placebo+Sham</b>	3.48 (2.63)	0.190
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-0.19 (2.59)	0.943
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	1.31 (2.59)	0.615
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	1.49 (2.59)	0.566
<hr/>		
<b><u>Lernleistung Training</u></b>		
<b>SSRI+atDCS &gt;Placebo+atDCS</b>	-3.34 (2.40)	0.166
<b>SSRI+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	-2.52 (2.42)	0.299
<b>SSRI+atDCS &gt;Placebo+Sham</b>	-3.17 (2.42)	0.193
<b>Placebo+atDCS &gt; SSRI+Sham</b>	0.82 (2.40)	0.734
<b>Placebo+atDCS &gt; Placebo+Sham</b>	0.18 (2.40)	0.942
<b>SSRI+Sham &gt; Placebo+Sham</b>	-0.64 (2.42)	0.791

n = 30 in das Modell eingeschlossene Probanden. 1. Abruf = Primär-Outcome (direkter Abruf nach dem Training), 2. bis 4. Abruf = sekundärer Outcome (6h, 24h und eine Woche nach dem Training)

### 3.7.3. Korrelationsanalysen

Zuletzt wurde unter Anwendung von Korrelationsanalysen überprüft, ob und in welchem Maße die Leistungen der Probanden in den Tests der neuropsychologischen Untersuchung *der Screening-Visite* mit den durchschnittlichen Lern- und Abrufleistungen im Lernparadigma einhergingen. Als Wert für die durchschnittliche Abrufleistung wurde dabei für jeden Probanden der Mittelwert aller direkten Abrufe herangezogen sowie für die Lernleistung im Training der Mittelwert der dritten Lernblöcke aller Visiten.

In der Auswertung ergab sich eine positive Korrelation mit dem Ergebnis im Rey-Osterrieth-Figure-Task. In dieser Aufgabe werden, wie auch im Lernparadigma LOCATO, die visuell-räumlichen Gedächtnisfähigkeiten und Planungsfähigkeit getestet. Dafür muss der Proband eine komplexe geometrische Figur abzeichnen (Kopieren) und unangekündigt nach 30 Minuten die Figur erneut, nun aus dem Gedächtnis zeichnen (verzögerter Abruf). Die positive Korrelation trat dabei sowohl mit der Lernleistung im Training (Kopieren: Pearsons'  $r = .39$ ,  $p = 0.0015$ ; verzögerter Abruf: Pearsons'  $r = 0.38$ ,  $p = 0.0017$ ; Gesamtwert:  $r = .42$ ,  $p = 0.008$ ), als auch mit der

Abrufleistung auf (Kopieren: Pearsons'  $r = .44$ ,  $p = .0006$ ; verzögerter Abruf: Pearsons'  $r = 0.37$ ,  $p = .021$ ; Gesamtwert: Pearsons'  $r = 0.41$ ,  $p = 0.009$ ).

Bei der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) zeigte sich für den Untertest *Geteilte Aufmerksamkeit* ebenfalls eine positive Korrelation mit den durchschnittlichen Leistungen im Training (Pearsons'  $r = 0.56$ ,  $p < 0,001$ ) und dem direkten Abruf (Pearsons'  $r = 0.67$ ,  $p < 0.001$ ), nicht jedoch für die anderen Untertests der TAP. Eine besonders schnelle Reaktion in der Aufgabe *Geteilte Aufmerksamkeit*, und somit niedrigeren Werten (in ms), korrelierten also mit höheren Lern- und Abrufleistungen im Lernspiel.

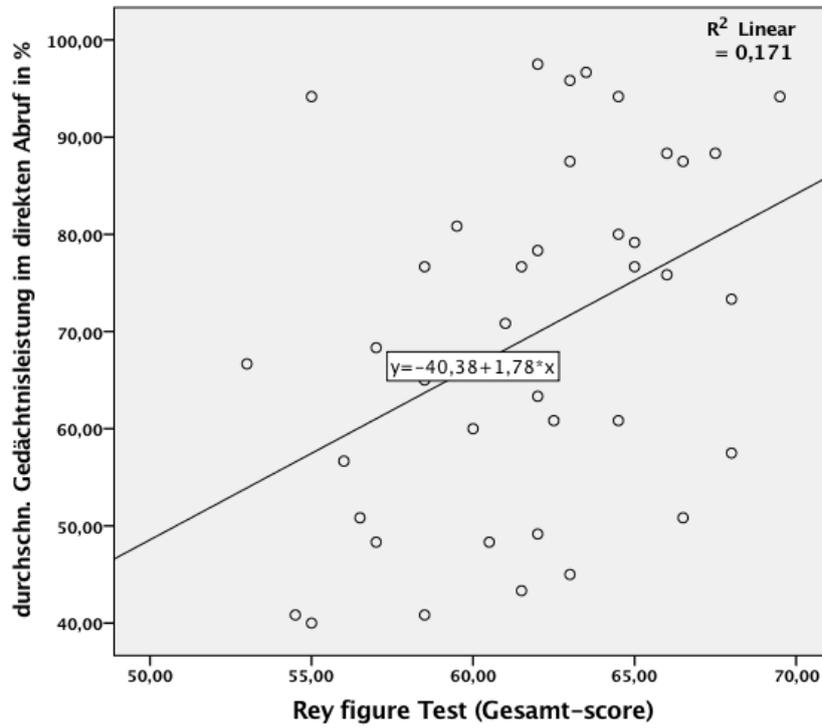
Auch beim Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), bei welchem formallexikalische und semantische Wortflüssigkeit sowie das divergente Denken getestet werden, ergaben sich positive Korrelationen mit den Ergebnissen der Probanden im Lernparadigma. Die semantische Wortflüssigkeit korrelierte sowohl positiv mit der Lern- (Pearsons'  $r = 0.33$ ,  $p = 0.041$ ), als auch mit der Abrufleistung (Pearsons'  $r = 0.38$ ,  $p = 0.017$ ), die formallexikalische Wortflüssigkeit jedoch nur mit der durchschnittlichen Abrufleistung (Pearsons'  $r = 0.35$ ,  $p = 0.030$ ). Weiterhin zeigte sich noch eine positive Korrelation zwischen dem Corsi-Block-tapping-Test und der Abrufleistung der Probanden (Pearsons'  $r = 0.39$ ,  $p = 0.014$ ). Probanden mit durchschnittlich höheren Werten im direkten Abruf hatten also tendenziell auch eine höhere im Block-tapping-Test erreichte visuelle Merkspanne.

Bezüglich des Affekts wurde noch kontrolliert, inwiefern die Werte des Becks-Depressions-Inventars (BDI) mit den durchschnittlichen Lernleistungen der Probanden korrelierten. Hierbei zeigte sich eine deutliche negative Korrelation zwischen den Werten im BDI und der durchschnittlichen Lernleistung der Probanden im Training (Pearson:  $r = 0,542$ ,  $p < 0.001$ ) sowie dem Abruf (Pearsons'  $r = 0,525$ ,  $p = 0.01$ ) Für die übrigen neuropsychologischen Tests und Fragebögen ergaben sich keine signifikanten positiven oder negativen Korrelationen mit Lern- oder Abrufleistungen im Paradigma.

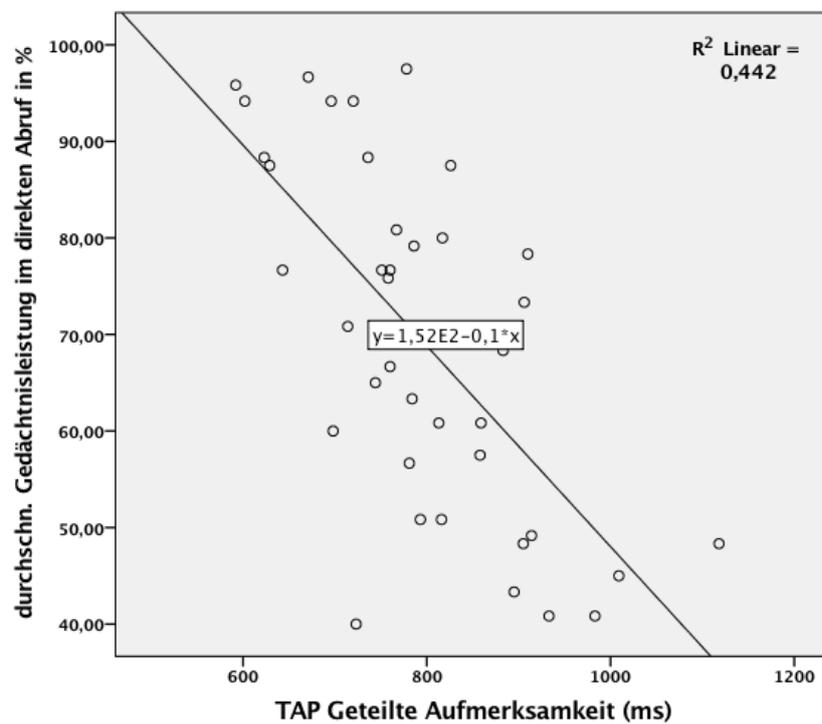
### Abbildung 13: Korrelationsanalysen der neuropsychologischen Untersuchung

Beispiele signifikanter Korrelationen zwischen der Gedächtnisleistung im direkten Abruf und Neuropsychologischen Tests der Eingangsuntersuchung V0.

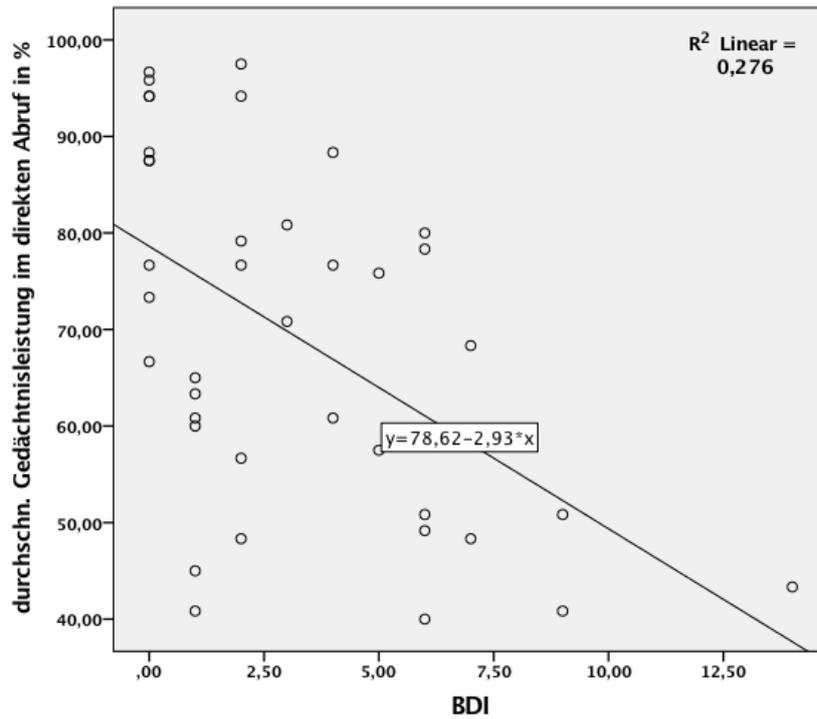
a)



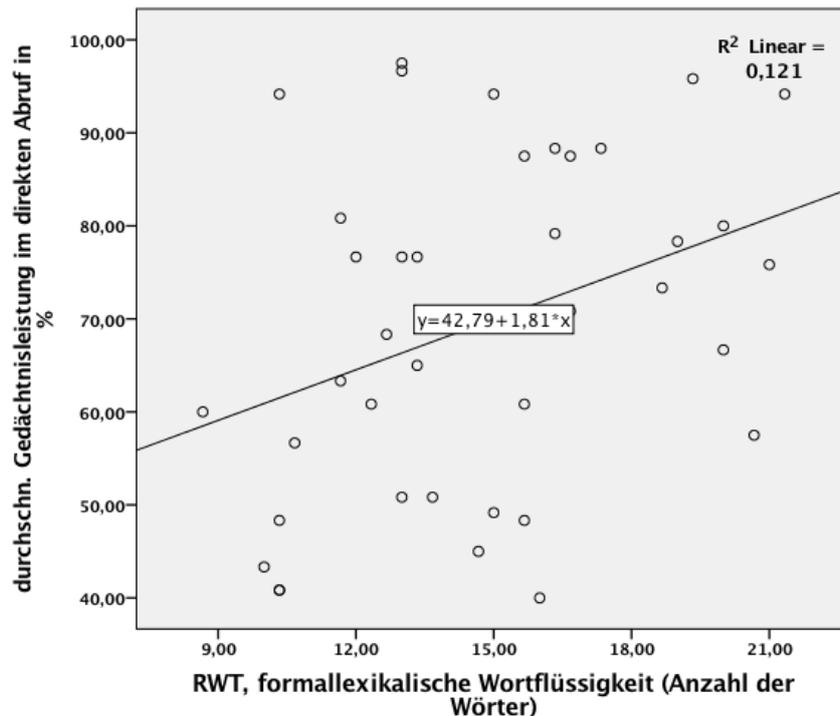
b)



c)



d)



Korrelationen der Abrufleistungen im direkten Abruf nach dem Training mit dem a) Gesamtscore des Rey-figure-test, dem b) Untertest ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘ der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), dem c) Beck-Depressions-Inventar (BDI) sowie dem d) Wert für formallexikalische Wortflüssigkeit des Regensburger Wortflüssigkeitstests (RWT).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob und in welcher Form eine einmalige Gabe des SSRIs Citalopram den Effekt anodaler transkranieller Gleichstromstimulation auf die Gedächtnisleitungen bei jungen und älteren gesunden Probanden verstärken und verlängern kann.

Die Gedächtnisleistungen wurde in dieser vierarmigen, doppelt verblindeten randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie im Cross-over-Design anhand des Lernparadigmas LOCATO objektiviert, welches das Objekt-Lokalisationsgedächtnis trainiert und testet. Die insgesamt 40 Probanden durchliefen jeweils die vier Versuchsbedingungen A (SSRI+atDCS), B (Placebo+atDCS), C (SSRI+Sham) und D (Placebo+Sham). Die transkranielle Gleichstromstimulation erfolgte über dem rechten temporoparietalen Kortex, welcher an Prozessen des Objekt-Lokalisationsgedächtnisses beteiligt ist (Floel et al., 2012; van Asselen et al., 2008).

Die Studie knüpft an die Arbeit von Nitsche et al aus dem Jahr 2009 an. Hier wurde nachgewiesen, dass Serotonin die durch atDCS hervorgerufene neuronale Plastizität im Motorcortex moduliert (Nitsche et al., 2009). Durch die Kombination aus SSRI und atDCS ergaben sich dort eine Verstärkung und Verlängerung der durch TMS hervorgerufenen Motorisch-evozierten-Potentiale (MEPs).

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob sich jene Ergebnisse von der neurophysiologischen Ebene der MEPs auf die kognitive Ebene übertragen ließen.

Die Ergebnisse der Studie lassen sich nun wie folgt zusammenfassen: Es konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination der Gabe von Citalopram zusammen mit atDCS zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung im Lernparadigma führte.

Die Probanden schnitten im ersten Abruf unmittelbar nach dem Training in der Bedingung SSRI+atDCS signifikant besser ab als unter der Bedingung Placebo+atDCS. Noch deutlicher war diese Verbesserung im Vergleich zur Kontrollbedingung Placebo+Sham. Dies bedeutet, dass die Primärhypothese ‚Die Gabe eines SSRI zusätzlich zu atDCS führt zu einer Verstärkung der Wirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung‘ angenommen werden kann.

Bis auf einen Trend für die Kondition ‚SSRI+atDCS > Placebo+Sham‘, ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht für die späteren Abrufe (6 h, 24 h und eine Woche nach dem Training) zeigen, so dass man nicht sicher von einer Verlängerung des positiven Effektes von Citalopram auf tDCS-induzierte Gedächtnisverbesserung ausgehen kann. Dies führt dazu, dass die sekundäre Hypothese ‚Die Gabe eines SSRI zusätzlich zu atDCS führt zu einer verlängerten Wirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung‘ abgelehnt werden muss.

Für die beiden Interventionsarten alleine, also die Interventionsbedingung nur mit SSRI einerseits und nur mit atDCS andererseits, konnte kein signifikanter Effekt auf die Gedächtnisleistung gezeigt werden. Somit ließ sich das Ergebnis einer vorausgehenden Studie der Arbeitsgruppe, bei dem atDCS alleine zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen - gemessen an den Abrufleistungen im Lernparadigma LOCATO - in dieser Studie nicht replizieren (Floel et al., 2012). Die tertiäre Hypothese ‚Die Gedächtnisleistung verbessert sich signifikant durch atDCS sowie SSRI als alleinige Intervention im Vergleich zur Kontrollbedingung‘, muss daher ebenfalls abgelehnt werden.

## **4.2. Einfluss auf die direkte Abrufleistung**

In Übereinstimmung mit unserer Primärhypothese konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass es bei jüngeren und älteren Probanden zu einer signifikant besseren Gedächtnisleistung durch die Kombination von atDCS und der Erhöhung des Serotoninspiegels durch SSRI-Gabe kam.

So wie Nitsche et al. zeigten, dass Probanden unter der Versuchsbedingung SSRI+atDCS verstärkte motorisch evozierte Potenziale aufweisen, wurden nun in der vorliegenden Studie eine höhere Abrufleistungen im direkten Abruf unter dieser kombinierten Intervention festgestellt. Dies galt sowohl für den Vergleich mit der Versuchsbedingung mit atDCS als alleiniger Intervention (Placebo+atDCS) als auch mit der Kontrollbedingung (Placebo+Sham).

Dies bedeutet, dass das Ergebnis der Studie von Nitsche et al. in der vorliegenden Studie zumindest hinsichtlich des verstärkenden Effektes der SSRI auf atDCS-induzierte Neuromodulation von der ursprünglichen neurophysiologischen Ebene der

motorisch evozierten Potenziale auf die Ebene der kognitiven Funktionen überführt werden konnte (Nitsche et al., 2009).

Die Beteiligung Serotonins an Lern- und Gedächtnisprozessen ist bereits lange bekannt (Cowen & Sherwood, 2013; Meneses, 1999; Meneses & Liy-Salmeron, 2012; Ogren et al., 2008). In einer Vielzahl von Studien wurde die Wirkung des biogenen Amins beim Menschen und im Tiermodell untersucht. Der Effekt des biogenen Amins scheint jedoch von diversen Einflussfaktoren abzuhängen und über vielfältige Wege vermittelt zu werden, was dazu führt, dass die Studienlage auch heterogene Ergebnisse vorweist.

Es wird vermutet, dass eine der Ursachen dafür sein kann, dass die Wirkung Serotonins auf kognitive Funktionen von einer Vielzahl verschiedener Serotoninrezeptoren vermittelt wird (Cowen & Sherwood, 2013). Es gibt sieben verschiedene Rezeptorfamilien mit weiteren Untergruppe, von denen auch mehrere an einem Neuron lokalisiert sein und teils gegensätzliche Wirkungen verüben können (Kriegebaum et al., 2010). Welche genauen Serotoninrezeptoren im Fall der vorliegenden Studie für den Effekt der Steigerung der Gedächtnisleistung hauptsächlich verantwortlich sind lässt sich somit nicht eindeutig festsetzen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in diesem Fall der 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor wesentlich beteiligt ist. Für diesen konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass er bei Prozessen des Räumlichen Gedächtnisses und insbesondere beim Objekt-Lokalisations-Gedächtnis (OLM) eine wichtige Rolle spielt (Glikmann-Johnston, Saling, Chen, et al., 2015; Glikmann-Johnston, Saling, Reutens, & Stout, 2015). Gerade im Hippocampusbereich, auf welchen die in dieser Studie angewandte temporoparietale atDCS abzielt, ist die Rezeptordichte besonders hoch (Glikmann-Johnston, Saling, Chen, et al., 2015).

Dies steht somit im Einklang mit der hier gezeigten Verbesserung der Gedächtnisleistung des OLM durch die Kombination aus SSRI und der temporoparietalen atDCS.

Allgemein ist die Komplexität der Beeinflussung von kognitiven Prozessen durch Serotonin auch darin begründet, dass 5-HT nicht nur einen unmittelbaren direkten Einfluss nimmt, sondern vor Allem andere Neurotransmitter beeinflusst und moduliert, welche wiederum an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt sind (Seyedabadi et al., 2014). So konnten Interaktionen zwischen Serotonin und den Neurotransmittern Glutamat, Dopamin, Acetylcholin sowie GABA gezeigt werden,

welche wiederum eine wichtige Rolle bei kognitiven Prozessen wie Lernen und Gedächtnis spielen (Consolo, Arnaboldi, Giorgi, Russi, & Ladinsky, 1994; Kendall et al., 2011; Wood & Wren, 2008).

Als besonders wichtig wird dabei der Einfluss auf glutamaterge Netzwerke angesehen. Die Relevanz ionotroper Glutamat-Rezeptoren, den NMDA-Rezeptoren, für den Einfluss Serotonins konnte auch in eine Studie von Kuo et al. gezeigt werden, welche die Folgen längerfristiger SSRI-Applikation auf die tDCS-induzierte Neuroplastizität des motorischen Cortex untersuchte. Während SSRIs in Kombination mit atDCS zu einer deutlichen Verstärkung und Verlängerung motorisch evozierter Potentiale führte, konnte dieser Effekt durch die zusätzliche Applikation des NMDA-Rezeptorantagonist Dextromethorphan (DMO) vollständig neutralisiert werden (Kuo et al., 2015).

Neben den zuvor genannten Einflussfaktoren auf die Wirkung Serotonins auf Lernen und Gedächtnis scheint auch die Konzentration der Serotoninspiegel eine starke Rolle zu spielen. Dies gilt auch für die Serotoninspiegelerhöhung durch die Applikation von SSRIs. In vielen Studien wurde festgestellt, dass es bei niedrigeren SSRI-Dosierungen zu einer Verbesserung kognitiver Prozesse wie Gedächtnis oder Aufmerksamkeit kommt, welche bei höheren Dosierungen hingegen abnimmt und zuweilen bei besonders hohen Konzentrationen ins Gegenteil schlägt und zu negativen Auswirkung auf die Leistungen in Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests oder auf Stimmung und Wohlbefinden führen kann (Dumont et al., 2005).

Die Wirkung Serotonins auf die Kognition scheint somit von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst zu werden, was sich auch in der Variabilität der Studienergebnisse bisheriger Forschung zeigt. Dies könnte auch der Hintergrund dafür sein, dass in dieser Studie zwar die Kombination von SSRI und atDCS zu einem signifikanten Unterschied der Gedächtnisleistung geführt hat, ebenso wie der Vergleich zwischen SSRI und Placebo allgemein (SSRI > Placebo), nicht aber die alleinige Anwendung von SSRI (SSRI+Sham) im Vergleich zur Kontrollbedingung. Somit scheint insgesamt durchaus ein positiver Effekt des Serotonins auf die Gedächtnisleistung in dieser Studie vorzuliegen, jedoch ist dieser nicht groß genug, um auch bei der alleinigen Anwendung zu einer relevanten Verbesserung der Gedächtnisleistung beitragen zu können.

Von der klinischen Seite betrachtet stehen die Ergebnisse der Studie mit der Tatsache im Einklang, dass bei Depression die häufig begleitenden kognitiven

Symptome durch eine Therapie mit SSRI oft gleichsam mit den affektiven Symptomen verbessert werden können (Baune & Renger, 2014; Doraiswamy et al., 2003; Herrera-Guzman et al., 2010). Man vermutet, dass der gestörte Serotoninhaushalt, welcher als wichtige Ursache der Entstehung depressiver Erkrankungen angesehen wird, möglicherweise auch ursächlich für die kognitiven Einschränkungen bei Depressionspatienten ist (Cowen & Sherwood, 2013).

Während sich für die Kombinationsbedingung (atDCS + SSRI) sowie für Citalopram allgemein ein signifikanter positiver Effekt auf die Leistung im direkten Abruf zeigen ließen, konnte für atDCS kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl für den Vergleich der alleinigen atDCS Bedingung zur Kontrollbedingung als auch für atDCS allgemein (Placebo+atDCS > Placebo+Sham sowie atDCS > Sham). Zwar schnitten die Probanden bei atDCS-Bedingung stets etwas besser als bei der Sham-Bedingung ab, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Somit konnten die Ergebnisse früherer Studien der Arbeitsgruppe, in denen ein positiver Effekt auf kognitive Leistungen durch alleinige atDCS gezeigt wurde, nicht repliziert werden (Floel et al., 2008; Floel et al., 2012). Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der Studie von Nitsche et al. ist für diesen Fall nur eingeschränkt möglich, da in jener Studie keine Schein-Stimulation als Referenzbedingung durchgeführt wurde, sondern Probanden dort entweder anodale oder kathodale tDCS erhielten (Nitsche et al., 2009). Allerdings konnte ein signifikanter Anstieg der MEP-Amplitude durch die Anwendung von atDCS im Vergleich zur Baseline vor der Stimulation gezeigt werden. Wenn man dies als das Äquivalent zu der Versuchsbedingung Placebo+atDCS im Vergleich zu Placebo+Sham in der hier vorliegenden Studie ansehen würde, läge also, was diesen Aspekt angeht, eine Inkonsistenz zwischen den Studien vor.

Auf der anderen Seite bedeutet dies, dass der fehlende Nachweis des Effektes von tDCS alleine mit jenen Studien und Berichten übereinstimmt, welche über inkonsistente und heterogene Ergebnisse bei der Anwendung von tDCS auf die Kognition beim Menschen berichten (Horvath et al., 2015; Tremblay et al., 2014).

Trotz sehr vieler positiver Ergebnisse des Einflusses von tDCS auf die Kognition beim Menschen, steht die Methode zuweilen in der Kritik, da es deutliche inter- und intraindividuelle Unterschiede zu geben scheint (Lopez-Alonso, Cheeran, Rio-Rodriguez, & Fernandez-Del-Olmo, 2014). Als wichtige Ursachen für die Varianz des Effektes bei verschiedenen Probanden zählen das gegebene vorliegende Maß an

kortikaler Erregbarkeit des Individuums zum Zeitpunkt der Stimulation sowie anatomische und physiologische Gegebenheiten. So beeinflusst beispielsweise die Dichte des Liquors und Beschaffenheit des Schädelknochens wesentlich das durch tDCS generierte elektrische Feld (Summers et al., 2016). Auch scheint der Effekt von tDCS auf kognitive Leistungen von der Schwierigkeit der Aufgabe abhängig zu sein, in dem Sinne, dass es sich positiv auswirkt, wenn die Aufgabe hinreichend fordernd ist (Summers et al., 2016). Weiterhin gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Stimulationsprotokollen, welche unter diversen Fragestellungen angewendet werden, wobei jedoch noch kein allgemeiner Konsens über die klaren Vorteile bestimmter Stimulationsprotokolle und deren Effektivität herrscht (Lopez-Alonso et al., 2014).

Gerade bei kognitiven Fragestellungen kann der Stimulationsort nicht mit der gleichen Präzision festgesetzt werden wie beispielsweise bei Stimulation des motorischen Cortex. Hier kann die Stimulationsposition äußerst präzise mithilfe vorheriger TMS-Anwendung detektiert und markiert und dadurch für jeden Probanden individuell die exakte Position für die anschließende Gleichstromstimulation festgesetzt werden (Nitsche et al., 2009). Der rechte temporoparietale-Cortex (und repräsentativ dafür die T6-Position) ist mit dem OLM assoziiert und wurde auch zuvor erfolgreich getestet, jedoch gilt zu bedenken, dass auch andere Regionen an Prozessen des räumlichen Gedächtnisses und des OML beteiligt sind (Burgess, Maguire, Spiers, & O'Keefe, 2001; Floel et al., 2012; Postma et al., 2008; van Asselen et al., 2009).

Weiterhin muss angemerkt werden, dass die Gleichstromstimulation teils großflächigere Areale stimuliert (Summers et al., 2016). Zheng et al. haben beispielsweise unter Anwendung bildgebender Verfahren zeigen können, dass geläufige Stimulationsprotokolle nicht nur zur Beeinflussung der kortikalen Aktivität im Bereich unter der Elektrode führen, sondern auch in funktionell damit verbundenen Gebieten (Zheng, Alsop, & Schlaug, 2011). Dass die Beeinflussung der Lernleistung durch tDCS nicht nur auf die unmittelbar während mit der Stimulation trainierten Aufgabe limitiert ist, sondern weitergehende Effekte haben kann, wurde in einer Studie von Richmond et al. veranschaulicht. Hier verbesserten Probanden nicht nur durch wiederholtes Üben und tDCS-Anwendungen das Ergebnis in den trainierten Lernaufgaben (verbales Arbeitsgedächtnis), sondern auch in anderen untrainierten Tests (Richmond, Wolk, Chein, & Olson, 2014).

Die Komplexität des OML und die Einschränkungen hinsichtlich möglicher Präzision der Stimulation sowie ein mögliches Mitstimulieren anderer Cortexareale könnten an der hier vorliegenden Inkonsistenz der Wirkung von atDCS auf die Gedächtnisleistung beteiligt sein.

Betrachtet man die absoluten Werte der durchschnittlichen Verbesserung der Gedächtnisleistung durch SSRI+atDCS muss man anmerken, dass mit einigen Prozentpunkten im Paradigma der absolute Effekt verhältnismäßig klein ist. Dennoch wurde dies bereits durch eine einmalige Anwendung der Interventionen erreicht und die Effektstärke ist dafür mit Werten bis zu  $g = 0.45$  durchaus aussagekräftig.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bereits bei einmaliger Anwendung der kombinierten Interventionen eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung beobachtet wurde, jedoch die Interventionen einzeln genommen zu keinem signifikanten Effekt führten, was insbesondere bei der fehlenden Reproduzierbarkeit der Verbesserung durch tDCS kritisch zu werten ist. Dementsprechend stellt sich die Frage, wie der Effekt der Interventionen verstärkt werden kann, sodass einerseits bereits die einzelnen Interventionen einen relevanten Einfluss ausüben, als auch damit der Effekt der kombinierten Intervention maximiert und in seiner Dauer ausgebaut werden kann. Hierfür wären beispielsweise ein serielles Stimulationsregime oder eine wiederholte Anwendung der Medikation mögliche Variationen, auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden wird.

### **4.3. Einfluss auf die verzögerten Abrufe**

Entgegen der Sekundärhypothese konnte kein Effekt der Interventionsbedingungen auf die Abrufleistungen zu den späteren Zeitpunkten nachgewiesen werden. Allerdings ließ sich in einer explorativen post-hoc-Analyse ein deutlicher positiver Trend bei der Gedächtnisleistung für beide SSRI-beihaltenden Interventionsbedingungen für den dritten Abruf (am Morgen nach dem Trainingstag) feststellen, welcher jedoch nicht die Grenze zur Signifikanz erreichte. Gleiches galt für den Einfluss der Medikation allgemein (SSRI > Placebo).

Der zweite Abruf (am Nachmittag des Trainingstages) wies keinen solchen Trend auf. Als möglicher Einflussfaktor hierfür könnte die Tatsache angesehen werden,

dass zwischen diesen beiden Abrufen eine Nacht lag und somit die Möglichkeit einer Schlafkonsolidierung bestand. Dass Schlaf einen wesentlichen Einfluss auf das Gedächtnis hat, ist bereits lange bekannt. Man nimmt an, dass es zu einer aktiven Konsolidierung von Erinnerungen während des Schlafes kommt, welche durch eine Reaktivierung von neu kodierten Gedächtnisinhalten entsteht (Rasch & Born, 2013). Es stellt sich nun die Frage, wie eine Verlängerung beziehungsweise Verstärkung des Effektes der Intervention erreicht werden könnte, da im klinischen Bereich eine Anwendung von Gleichstromstimulation oder einer Medikation mit einem SSRI nur dann denkbar wäre, wenn dadurch auch ein längerfristiger Effekt über den unmittelbaren Interventionszeitpunkt hinaus zu erwarten wäre. Es ist zu überlegen, ob eine Veränderung der Parameter, sei es durch eine längerfristige Gabe eines SSRIs oder durch eine längere beziehungsweise häufigere atDCS-Anwendung, zu der gewünschten Verlängerung führen könnte.

Hinsichtlich der Wirkungsweise und des Wirkspektrums von SSRIs scheint es einen relevanten Unterschied zwischen kurz- und langfristiger Einnahme zu geben. Während eine kurzzeitige Einnahme von SSRI nachgewiesenermaßen zu einem Anstieg des Serotonins in einigen bestimmten Gehirnarealen führt, verursacht eine langfristige Gabe eine generalisierte Zunahme der serotonergen Neurotransmission (Cowen & Sherwood, 2013). Die zeitliche Veränderung der Wirkung spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Antidepressiva mehrere Wochen brauchen um den hebenden Effekt auf die Stimmung auszuwirken, während (teils unerwünschte) Effekte wie z.B. vegetative Symptome oder die Beeinflussung des Antriebs direkt bei der ersten Einnahme beziehungsweise innerhalb der ersten Tage auftreten können (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000). Wie zuvor beschrieben, konnte sowohl bei Depressionspatienten mit kognitiven Symptomen, als auch bei Patienten mit Erkrankungen aus dem dementiellen Formenkreis in verschiedenen Studien ein positiver Einfluss einer längerfristigen SSRI-Gabe auf die Gedächtnisleistung festgestellt werden (Rodriguez et al., 2012; Savaskan, Muller, Bohringer, Schulz, & Schachinger, 2008). Es muss jedoch angemerkt werden, dass teils auch inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich des Effektes längerfristiger SSRI-Applikation auf kognitive Domänen beschrieben wurden (Cowen & Sherwood, 2013).

In der Studie von Nitsche et al. ließ sich eine signifikant erhöhte Amplitude der motorisch evozierten Potentiale (MEP) bis zum Messzeitpunkt ca. vier bis fünf Stunden nach der Stimulation unter der einmaligen Medikation mit 20mg Citalopram

nachweisen. Unter der Placebo-Bedingung zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur bis zu einem Zeitraum von 60 Minuten nach der Stimulation. In der hier vorliegenden Studie erfolgte der zweite Abruf mindestens sechs Stunden nach der Stimulation, wies jedoch keinen relevanten längeren Effekt der Interventionsbedingungen auf die Gedächtnisleistung auf.

Während bei Nitsche (2009) durch eine einmalige Gabe von Citalopram ein signifikanter Anstieg der durch atDCS beeinflussten neuronalen Plastizität über 4-5 Stunden hervorgerufen werden konnte, erreichten Kuo et al. in einer weiterführenden Studie durch eine 35-Tage lange Gabe von Citalopram eine Ausweitung dieses Effektes auf über 24 Stunden (Kuo et al., 2015).

Eine längerfristige SSRI-Gabe stellt somit einen vielversprechenden Ansatz dar, neben einer Verstärkung auch eine Verlängerung der atDCS-Effekte auf die Neuroplastizität zu erreichen und es sollte untersucht werden, ob sich das Ergebnis von Kuo et al wiederum auf die kognitive Ebene übertragen ließe.

Bezogen auf die tDCS-Applikation wäre ein ‚serielles‘ oder ‚longitudinales‘ Stimulationsregime in Erwägung zu ziehen, da es Anzeichen dafür gibt, dass sich der modulierende Effekt von tDCS bei aufeinanderfolgender wiederholter Anwendung summiert (Woods et al., 2016). Dies wäre sowohl hinsichtlich des Zieles einer Verlängerung des Effektes der kombinierten Anwendung von atDCS und SSRI, als auch zur Verstärkung und konstanteren Reproduzierbarkeit der Lern- und Gedächtnisverbesserung durch die alleinige Gleichstromstimulation relevant.

So untersuchten beispielsweise Jones et al. die Auswirkung einer wiederholten atDCS Stimulation über zehn Tage auf die Leistung in einem kognitiven Training, welches das Arbeitsgedächtnis beanspruchte. Die Probanden mit ‚richtiger‘ Stimulation zeigten nach einem Monat signifikant bessere Leistungen als die Kontrollgruppe, welche nur eine Sham-Stimulation erhalten hatte. Dies bezog sich nicht nur auf die wiederholt trainierten Arbeitsgedächtnisaufgaben, sondern auch auf andere nicht zuvor trainierte ‚Transfer‘-Tests (K. T. Jones et al., 2015). Auch für das verbale Lernen konnte gezeigt werden, dass eine Stimulation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen zu einem schnelleren und erfolgreicherem Lernen von Vokabeln führt, als eine Scheinstimulation und dass sich die Gedächtnisleistung auch im Abruf nach einer Woche noch signifikant unterscheidet (Meinzer et al., 2014). In einer Studie von Reis et al. konnte ein positiver Effekt von wiederholter

atDCS Applikation auf das Training motorischer Fähigkeiten sogar bis zu drei Monaten nach der Intervention festgestellt werden (Reis et al., 2009).

Man geht davon aus, dass länger anhaltende Veränderungen der kognitiven Leistungen durch tDCS erreicht werden können, da wiederholte Stimulationen zu einer Modifikation der postsynaptischen Verbindungen, ähnlich der Langzeitpotenzierung (LTP), führen (Meinzer et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zwar ein Trend, aber keine signifikante Verlängerung des positiven Effektes auf die kognitiven Leistungen durch die angewandten Interventionsmethoden gezeigt werden konnten, jedoch eine Änderung des Interventionsdesigns im Sinne einer wiederholten SSRI-Gabe oder einer seriellen atDCS-Anwendung womöglich eine erfolgreichere Methode darstellen könnte, Verlängerung sowie eine Verstärkung der Ergebnisse zu erreichen.

#### **4.4. Vergleich mit früheren Ergebnissen der Arbeitsgruppe**

Entgegen der Erwartungen konnte in dieser Studie das Ergebnis der früheren Studie der Arbeitsgruppe nicht repliziert werden. Dort konnte bei gesunden Probanden ein Effekt von atDCS auf die Gedächtnisleistung gemessen anhand des Lernparadigmas LOCATO gezeigt werden. Die Probanden wiesen signifikant bessere Ergebnisse im verzögerten Abruf (eine Woche nach dem Training) unter atDCS verglichen mit der Sham-Stimulation auf (Floel et al., 2012).

In der jetzigen Studie erreichten die Probanden durchschnittlich zwar etwas bessere Abrufergebnisse in der Kondition Placebo+atDCS im Vergleich zur Kontrollbedingung Placebo+Sham, der Unterschied war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant groß.

Es ist davon auszugehen, dass jene im Abschnitt 4.2. beschriebenen Gründe für beobachtete Inkonsistenzen der Ergebnisse transkranieller Gleichstromstimulation auch in dieser Studie eine Rolle gespielt haben. Allerdings gibt es beim direkten Vergleich zu den Ergebnissen der früheren Studie der Arbeitsgruppe auch weitere mögliche Einflussfaktoren. Bei beiden Untersuchungen handelt es sich um Studien im Cross-over-Design. Das Stimulationsregime war mit einem rechtsseitigen temporoparietalen Stimulationsort, einer Applikationsdauer von 20 Minuten, einer Stromstärke von 1mA sowie einer Sham-Stimulation als Kontrollbedingung identisch.

Man könnte nun davon ausgehen, dass ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse in den verschiedenen Stichproben läge. In der früheren Studie wurden nur ältere gesunde Probanden untersucht, während hier junge und ältere Probanden eingeschlossen wurden. Generell scheint der Effekt durch tDCS auf die Kognition bei jüngeren Probanden geringer auszufallen als bei älteren, da jüngere Menschen für gewöhnlich bereits ein sehr hohes Niveau an Neuroplastizität aufweisen (Woods et al., 2016). In der vorliegenden Studie wies jedoch die ältere Probandengruppe für sich alleine genommen auch keinen signifikanten positiven Effekt durch die Interventionsbedingung mit atDCS auf (Placebo + atDCS > Placebo + Sham), womit der Unterschied in der Stichprobe nicht den Hauptgrund für das unterschiedliche Outcome beider Studien darstellen kann.

Wahrscheinlicher ist, dass Modifikationen des Lernparadigmas zu einer Beeinflussung des Ergebnisses geführt haben könnten. Das Lernparadigma LOCATO musste in seiner ursprünglichen Form verändert werden, damit beide Probandengruppen, junge und ältere gesunde Teilnehmer, es gleichermaßen durchlaufen konnten. Es musste einen Schwierigkeitsgrad aufweisen, welcher ermöglichte, dass sich weder für besonders leistungsstarke junge Probanden ein ausgeprägter Deckeneffekt, noch für eventuell leistungsschwächere Probanden höheren Alters ein Bodeneffekt ergäbe. Dies konnte letztendlich dadurch erreicht werden, dass das Training von ursprünglich fünf Lernblöcken auf drei Lernblöcke reduziert wurde. Boden und Deckeneffekte konnten somit in der Studie vermieden und ein signifikanter Effekt der Interventionsbedingung für den ersten Abruf gezeigt werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass der höhere Schwierigkeitsgrad der Aufgabe dazu geführt hat, dass die Unterschiede in der Lern- und Abrufleistung zu gering ausgefallen sind um als statistisch signifikant in Erscheinung zu treten. Zwar wird dies nicht der alleinige Grund für die Unterschiede im Outcome sein – auch eine Variabilität und Inkonsistenz der Effekte von tDCS auf kognitive Leistungen wurden bereits häufiger beschrieben - sollte bei der Interpretation der Ergebnisse aber nicht außer Acht gelassen werden.

Zukünftig sollte man also untersuchen, inwiefern man das Lernparadigma so gestalten kann, dass es in seinem Schwierigkeitsgrad optimal bei verschiedenen Zielgruppen angewandt werden kann, aber trotzdem vergleichbar bleibt.

#### 4.5. Einfluss auf die Lernleistung im Training

Die Lernleistung der Probanden stellte einen signifikanten Einflussfaktor auf die Abrufleistung dar. Wer also im Training bereits erfolgreich gelernt hatte, konnte sich im Abruf im Allgemeinen besser an die Häuserpositionen erinnern. Aus diesem Grund wurde die Lernleistung im Training auch als zentrierte Co-Variable im statistischen Modell berücksichtigt.

In der Auswertung mithilfe des gemischten Regressionsmodells zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Interventionsbedingung auf die Lernleistung im Training. Gleiches galt für Medikation und Stimulation allgemein. Im exploratorischen einzelnen post-hoc Vergleich fiel jedoch auf, dass die Probanden unter der Kondition mit SSRI+atDCS tendenziell schlechter abschnitten als in der Kontrollbedingung. Auch im Vergleich zu den Konditionen mit nur einer Intervention erreichten die Probanden unter der Bedingung SSRI+atDCS etwas schlechtere Lernergebnisse. Somit schien insbesondere die Kombination beider Interventionen den Lernprozess negativ zu beeinflussen. Als Ursache hierfür könnte man vermuten, dass die von einigen Probanden wahrgenommenen unerwünschten Wirkungen des SSRI (z.B. leichte Übelkeit oder Schwindel) sowie durch tDCS ausgelöste Sensationen (z.B. Kribbeln oder leichte Kopfschmerzen), zu einer Ablenkung und Störung des Lernprozesses geführt haben könnten.

Dies wäre von der Tatsache unterstützt, dass es insbesondere bei der Bedingung mit SSRI, aber auch bei der kombinierten Intervention (SSRI+atDCS) laut der Stimmungsbefragung mittels VAMS-Fragebogen zu einer Abnahme positiver Gefühle während des Trainings kam. Auch spiegelte sich die Tatsache, dass sich positive Stimmung vorteilhaft aufs Lernen auswirkt und negative Stimmung nachteilig, in der Beobachtung wider, dass ein höherer Wert im BDI (Beck Depressions Inventar) eine negative Korrelation mit der Lernleistung im Training aufwies (Nadler, Rabi, & Minda, 2010).

Weiterhin fällt auf, dass keine signifikant schlechtere Lernleistung in der Bedingung SSRI+atDCS im Vergleich zu den anderen Bedingungen mehr vorliegt, wenn jene Probanden, welche die Interventionsbedingungen anhand unerwünschter Wirkungen detektieren konnten, nicht in die Analyse miteingeschlossen werden.

Die Tatsache, dass sich die Lernleistung im Training nicht durch die Gleichstromstimulation verbessern ließ, konnte auch in der früheren Studie der

Arbeitsgruppe beobachtet werden. Auch hier kam es nach atDCS-Anwendung zu keiner signifikant besseren Leistung im Training (Floel et al., 2012). In beiden Studien wurde als Stimulationsprotokoll eine sogenannte ‚online‘-Stimulation gewählt. Hierbei wird die atDCS-Anwendung gleichzeitig mit oder direkt nach der Lernaufgabe gestartet (online). Bei einer ‚offline‘-Stimulation hingegen, geht die atDCS-Anwendung der Lernaufgabe voraus. Es besteht die Vermutung, dass eine tDCS-Applikation mit einem gewissen Abstand vor der Aufgabe (offline) den Cortex für Lernprozesse empfänglicher macht, während spätere tDCS-Anwendung (online) eher die Konsolidierung unterstützt (Woods et al., 2016). In einer Studie von Barbieri beispielsweise wurde der Effekt von offline- versus online-atDCS auf eine kognitive Lernaufgabe getestet und festgestellt, dass die offline-Applikation im Gegensatz zu der online-Applikation zu einer signifikanten Leistungsverbesserung im Vergleich zur Scheinstimulation führt (Barbieri, Negrini, Nitsche, & Rivolta, 2015). Falls also eine gewisse Latenz des Wirkeintritts der tDCS besteht, wäre es denkbar in zukünftigen Untersuchungen eine offline-Stimulation anzuwenden. Somit könnte man testen, ob sich dadurch zum Einen bereits in der Lernphase des Trainings ein positiver Effekt der Stimulation auslösen ließe und zum Anderen, ob dadurch ein signifikanter Effekt der atDCS alleine und nicht nur in der Kombination mit SSRI auf die Gedächtnisleistung in den aufs Training folgenden Abrufen erreichbar wäre.

#### **4.6. Weitere Einflussfaktoren auf Lern- und Gedächtnisleistungen**

Um zu überprüfen, ob es andere wesentliche Einflussfaktoren neben den Interventionsbedingungen auf die Lern- und Gedächtnisleistungen der Probanden gab, wurden weitere Faktoren untersucht. Dazu gehörten beispielsweise der Einfluss der Visite, des Alters oder Geschlechts der Probanden, der verschiedenen Parallelversionen des Paradigmas oder die Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung.

Da es sich in dieser Studie um ein Cross-over-Design mit wiederholten Testungen der Probanden handelte, wurde in der Auswertung der Einfluss der vier Visiten untersucht. Es zeigte sich ein Periodeneffekt, bei dem es unabhängig von den Interventionsbedingungen zu einer Verbesserung der Lernleistung im Training sowie der Gedächtnisleistung im direkten Abruf über die Visiten hinweg kam. Die späteren

drei Abrufe (nach 6h, nach 24h und nach einer Woche) wiesen keinen signifikanten Einfluss durch den Faktor Visite mehr auf.

Es ist wahrscheinlich, dass sich die Probanden mit der Zeit an die Umgebung und den Versuchsaufbau mit einem computerbasierten Lernspiel und der tDCS-Anwendung gewöhnten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass sie im Verlauf der Visiten Strategien für das Lernspiel entwickelten. In Anbetracht der Tatsache, dass in der Studie ein Williams-Design verwendet wurde, in dem alle Probanden die verschiedenen Versuchsbedingungen in randomisierter Reihenfolge durchliefen und berücksichtigend, dass in der gemischten Regressionsanalyse der Periodeneffekt bei wiederholten Testungen einkalkuliert und mathematisch korrigiert wurde, ist davon auszugehen, dass es zu keiner relevanten Beeinflussung der Ergebnisse der Studie durch den wiederholungsbedingten Lernzuwachs gekommen ist. Sollte man dennoch solchen Periodeneffekten vorbeugen wollen, wäre eine Option das Studiendesign zu ändern, sodass keine wiederholten Visiten vorkommen. Hierfür würde sich beispielsweise eine Studie im Paralleldesign anbieten, wodurch jedoch deutlich höheren Probandenanzahlen nötig wären um ähnlich aussagekräftige Ergebnisse wie im Cross-over-Design produzieren zu können.

Ein alternativer und praktikabler Ansatz wäre es, eine Übungsvisite ohne tatsächliche Intervention vorzuschalten. Während einer solchen Übungssitzung könnten die Probanden das Paradigma erlernen und mit Versuchsaufbau und -umgebung vertraut werden. Auch wäre dabei die Applikation einer zusätzlichen Sham-Stimulation möglich, sodass die tDCS bei der ersten richtigen Visite nicht mehr als neu und ablenkend wahrgenommen werden würde. Eine solche Übungsvisite würde den Periodeneffekt nicht vollständig eliminieren, jedoch deutlich abschwächen, zumal der stärkste Zuwachs im Lernerfolg zwischen erster und zweiter Visite stattfand.

Erwartungsgemäß zeigte sich in der Auswertung auch ein signifikanter Effekt der Gruppe; sowohl im Training als auch bei allen Abrufen schnitt die jüngere Probandengruppe signifikant besser als die ältere Probandengruppe ab.

Dies entspricht der Tatsache, dass im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses und den damit einhergehenden strukturellen und neurophysiologischen Veränderungen des Gehirns, ältere Menschen tendenziell nicht mehr so hohe Leistungen in Lern- und Gedächtnisaufgaben erbringen können wie in früheren Lebensjahren (Bishop et al., 2010). Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass sich in der Auswertung keine Interaktion zwischen dem Faktor Gruppe und der

Interventionsbedingung ergab. Der Effekt der Interventionsbedingung war somit nicht von der Probandengruppe abhängig. Beide Probandengruppen sprachen also unabhängig von ihrem Alter auf die Intervention an. Dies ist hervorzuheben, weil - wie zuvor erwähnt - die Vermutung besteht, dass jüngere Probanden insgesamt schlechter auf tDCS-induzierte Lernverbesserung ansprechen als ältere, da bei jenen bereits ein hohes Maß an Neuroplastizität vorliegt (Woods et al., 2016). Insbesondere, da es sich bei den üblichen jungen Probanden häufig um Studenten und somit vorzugsweise um Personen handelt, welche sich konstant in Lernprozessen befinden, dementsprechend gewohnt sind auf kognitiv hohem Niveau zu arbeiten.

Auch der Effekt durch die Medikation mit SSRI war somit nicht abhängig von der Probandengruppe. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass trotz ausgeprägten altersabhängigen Unterschieden in der Pharmakokinetik von Citalopram, gute klinische Effekte von SSRIs bei jungen sowie älteren Patienten (z.B. bei Depression) erreicht werden (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000).

Bezüglich der verschiedenen Parallelversionen konnte in dieser Studie erneut gezeigt werden, dass das Lernparadigma LOCATO gut für Studien im Cross-over-Design geeignet ist. Die vier Varianten des Paradigmas wurden in der Auswertung betrachtet und es zeigte sich, dass es keinen signifikanten Einfluss der verschiedenen Stadtplanversionen auf die Lern- und Gedächtnisleistung sowohl im Training als auch im direkten Abruf gab. Die Parallelversionen des Lernprogrammes wiesen also ein gleiches Schwierigkeitsmaß auf.

Weiterhin wurde in der Auswertung der Daten betrachtet, ob ein Unterschied der Ergebnisse abhängig vom Geschlecht der Probanden vorlag. In der Literatur wurden geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Wirkung von Serotonin beim Menschen diskutiert. So zeigte beispielsweise eine Metaanalyse, dass akute Tryptophan-Restriktion zu einer stärkeren Abnahme der Leistung des episodischen Gedächtnisses bei Frauen als bei Männern führt (Ogren et al., 2008). Andererseits geht man nicht von einem geschlechtsspezifischen Unterschied bei der klinischen Wirkung von SSRIs aus, weswegen empfohlene Dosierungen z.B. für Citalopram geschlechtsunabhängig sind (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000).

Auch wird vermutet, dass es Unterschiede des Objekt-lokalisations-Gedächtnisses (OLM) zwischen Männern und Frauen gibt. In vielen Studien konnte gezeigt werden,

dass weibliche Probanden in Aufgaben, welche das OLM beanspruchen, tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielten als männliche (Barel, 2016).

Um herauszufinden, ob in der vorliegenden Studie das Geschlecht der Probanden eine wesentliche Rolle für die Lern- und Gedächtnisleistungen im Paradigma spielte, wurde dies in der Auswertung zusätzlich untersucht. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Abrufleistung oder auf die Lernleistung im Training. Lernparadigma sowie Interventionsbedingungen scheinen somit für beide Geschlechter gleichermaßen anwendbar zu sein.

Zuletzt wurden in der Auswertung die Ergebnisse der Neuropsychologischen Untersuchung der Eingangsvisite mit denen des Lernparadigmas verglichen. Ziel war es festzustellen, ob die Leistung in bestimmten neuropsychologischen Tests mit besonders starkem oder schwachem Abschneiden im Lernparadigma korrelierte. Erwartungsgemäß ließ sich insgesamt beobachten, dass leistungsstarke Probanden in den kognitiven Tests der Eingangsuntersuchung auch später im Lernparadigma tendenziell bessere Ergebnisse erzielten. In den einzelnen Aufgaben gab es wiederholt positive Korrelationen mit Lern- und Abrufleistungen im Paradigma. Hier fiel besonders der Rey-Osterrieth-Figure-Task auf. Es zeigten sich sehr starke positive Korrelationen aller Untertests sowohl mit der Abrufleistung, als auch mit der Lernleistung im Training. Dies ist dadurch zu erklären, dass der Rey-Osterrieth-Figure-Task besonders das räumlich visuelle Gedächtnis beansprucht, auf das auch das Lernparadigma LOCATO abzielt. Hierdurch wird unsere Annahme bestärkt, dass das Paradigma ein sehr geeignetes Hilfsmittel darstellt, das Objekt-Lokalisations-Gedächtnis zu testen und trainieren. Dafür spricht ebenfalls, dass eine höhere visuell-räumliche Merkspanne im Corsi-block-tapping-Test eine positive Korrelation mit der Abrufleistung der Probanden aufweist.

#### **4.7. Limitationen der Studie**

Beim Interpretieren der Ergebnisse sollten bestimmte Limitationen der Studie berücksichtigt werden. Eine Limitation stellt die Tatsache dar, dass wir in dieser Studie nicht ausschließen können, ob eine Stimulation anderer Gehirnareale zu den gleichen Effekten geführt hätte. Wir haben uns als Stimulationsort für den rechten temporoparietalen Cortex entschieden, da er mit dem Objekt-Lokalisations-

Gedächtnis in Zusammenhang gebracht wird und auch in vorhergehenden Studien bereits erfolgreich getestet wurde. Allerdings ist diese nicht die einzige Region, welche als Zielareal zur Beeinflussung des OLM infrage käme. Viele verschiedene Cortexareale wie beispielsweise der rechte dorsale präfrontale Cortex, der posteriore parietale Cortex oder die rechte Hippocampus- und Parahippocampusregion wurden mit dem OLM in Verbindung gebracht (Postma et al., 2008). Für zukünftige Untersuchungen wäre es hilfreich auch andere Areale, wie den rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex in den Versuchsaufbau miteinzubeziehen. Dadurch könnte eine klarere Aussage über die Spezifität der Ergebnisse unserer Studie bezogen auf den Stimulationsort getätigt werden.

Da außerdem in dieser Studie das frühere Ergebnis der Arbeitsgruppe - die Verbesserung der Gedächtnisleistung durch atDCS alleine - nicht reproduziert werden konnte, würde womöglich eine Stimulation anderer das OLM repräsentierende Areale zu konstanteren Ergebnissen führen.

Sodann sollte beachtet werden, dass einige der insgesamt 40 Probanden bei der Befragung am Ende der Studie rückblickend angaben, leichte Nebenwirkungen durch die Interventionen wahrgenommen zu haben. Dabei handelte es sich um die bekannten häufigeren unerwünschten Wirkungen von SSRI wie leichte Übelkeit, Schwindel oder vermehrtes Schwitzen sowie um typische Effekte der tDCS-Applikation wie Kribbeln oder ein leichtes Schmerzgefühl unter den Elektroden. Als Folge dessen konnten insgesamt zehn Probanden korrekt zwischen einzelnen Interventionsarten unterscheiden, was bedeutet, dass die Verblindung bei jenen nicht komplett aufrechterhalten werden konnte. Dies könnte womöglich zu einer Beeinflussung beispielsweise der Motivation dieser Probanden geführt haben. Um sicherzugehen, dass es dadurch nicht zu einer Verfälschung der Ergebnisse der Studie kam, wurde die statistische Analyse unter Ausschluss dieser 10 Probanden (7 durch die Entblindung bezüglich SSRI, zwei durch die Entblindung der tDCS, ein Proband durch die Entblindung beider Interventionsarten) wiederholt. Auch nach Ausschluss jener Probanden ergab sich weiterhin ein signifikanter Einfluss der Interventionsbedingung allgemein sowie in den post-hoc Untersuchungen eine signifikante Steigerung der Gedächtnisleistung durch die Kombination von SSRI+atDCS im Vergleich zu Placebo+atDCS und zur Kontrollbedingung. Somit ist davon auszugehen, dass die teilweise Entblindung einiger Probanden in diesem Fall keinen relevanten Confounder darstellte.

Da das Auftreten unerwünschter Wirkungen nicht im Bereich der kontrollierbaren Komponenten der Studie liegt, dürfte es schwierig sein, diesem in zukünftigen Studien vorzubeugen. Auffällig war allerdings, dass weit mehr junge als ältere Probanden unerwünschte Wirkungen des SSRI wahrgenommen haben und so zwischen Verum und Placebo unterscheiden konnten. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Untersuchung von Barak et al. überein, in welcher gezeigt wurde, dass gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Kopfschmerzen und vermehrtes Schwitzen unter Citalopram signifikant häufiger bei jungen als bei älteren Menschen auftreten (Barak, Swartz, Levy, & Weizman, 2003). Dies könnte also dazu führen, dass bei zukünftigen Studien, in denen ausschließlich ältere Probandengruppen untersucht werden, jene Nebenwirkungen womöglich weniger zum Tragen kommen und die Verblindung besser durchführbar ist. Die Alternative, die Medikamentendosis zu reduzieren, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren, könnte hingegen mit sich ziehen, dass der erreichte Serotoninspiegel nicht mehr hoch genug ist, um Effekte auf die Gedächtnisleistung auszuüben.

Daran schließt sich auch die folgende Limitation an. Die Studie kann keine genaue Aussage darüber treffen, welche die optimale Dosierung des SSRIs ist, um Effekte auf die Gedächtnisleistungen bei den beiden Probandengruppen auszuüben. Es wurde die Dosis von 20mg Citalopram verwendet, welche der häufig verwendeten und gut tolerierten Dosierung z.B. bei Depressionspatienten entspricht und welche auch bei jenen Studien verwendet wurde, an welche diese anknüpft (Batsikadze et al., 2013; Nitsche et al., 2009). Um wie viel genau sich dabei der Serotoninspiegel in den für Lern- und Gedächtnisprozesse relevanten ZNS-Strukturen erhöht ist jedoch unklar, zumal die Pharmakokinetik und dadurch die Serumkonzentration von Proband zu Proband abhängig von Alter und Geschlecht stark variieren kann (Unterecker et al., 2013). Durch die Applikation der Einzeldosis in Höhe von 20mg Citalopram konnte in Kombination mit atDCS ein signifikanter positiver Effekt auf die Gedächtnisleistung im direkten Abruf ausgelöst werden. Ob jedoch auch eine Dosierung von beispielsweise 10mg dafür gereicht hätte oder ob hingegen eine höhere Dosierung auch zu einem signifikanten Effekt von SSRI alleine im Vergleich zur Kontrollbedingung geführt hätte, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

## 4.8. Fazit und Ausblicke

In dieser randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Pilot-Studie wurde zum ersten Mal eine Verbesserung der Gedächtnisleistungen bei jungen und älteren Probanden durch die Kombination anodaler transkranieller Gleichstromstimulation mit dem SSRI Citalopram nachgewiesen. Die Gedächtnisleistung wurde gemessen anhand des computergestützten Lernparadigmas LOCATO, welches das Objekt-Lokalisations-Gedächtnis prüft und trainiert.

Die Erkenntnisse dieser Studie sind ein wichtiger Schritt bei der Suche nach Mechanismen, welche tDCS-induzierte Neuroplastizität modulieren und Gedächtnisleistungen positiv beeinflussen können. Die transkranielle Gleichstromstimulation ist eine vielversprechende Methode zur Modulierung diverser kognitiver Prozesse und hat auch klinisch bereits viele Anwendungen. Dennoch ist die Wirkung von tDCS häufig eher schwach, teils inkonsistent und oft von kurzfristiger Natur. Der positive Einfluss durch SSRI auf die Verstärkung kognitiver Gedächtnisleistungen durch atDCS sollte nun in anschließenden Studien weiter untersucht werden.

So sollte wie zuvor beschrieben eine längere SSRI-Gabe in Betracht gezogen werden und überprüft werden, ob sich dadurch entsprechend der Studie von Kuo et al. eine Verlängerung des Effektes erreichen ließe (Kuo et al., 2015). Hinsichtlich der atDCS-Applikation sollte überprüft werden, ob eine serielle Stimulation oder eine Variation der Parameter (z.B. offline- statt online-Stimulation) zu einer besseren Reproduzierbarkeit der in früheren Studien gezeigten Gedächtnisverbesserung durch die Stimulation als alleinige Intervention führt.

Da es das langfristige Ziel ist Strategien zu entwickeln, welche helfen den pathologischen kognitiven Abbau z.B. bei dementiellen Erkrankungen oder dessen Vorstufen aufzuhalten beziehungsweise zu verlangsamen, sollte nun der Schritt unternommen werden, die Intervention bei Probanden zu untersuchen, welche bereits leichte kognitive Einschränkungen aufweisen. So könnte man die Wirkung der Kombination von atDCS und SSRI bei Patienten mit einem mild cognitive impairment (MCI) und gesunden älteren Probanden als Kontrollgruppe testen. Insbesondere da sich im Stadium des mild cognitive impairment, aber auch bei Demenzpatienten, die

Anwendung von tDCS bereits als wirkungsvoll erwiesen hat (Hsu et al., 2015; Manenti et al., 2016; Meinzer et al., 2015).

Da es sich bei SSRI um Antidepressiva handelt, wäre es naheliegend zu untersuchen, inwiefern der Ansatz der Studie eine klinische Anwendung bei Depressionspatienten haben könnte. Einerseits gehen Depressionserkrankungen in vielen Fällen mit kognitiven Symptomen einher. Diese sprechen meist gut auf die Behandlung mit SSRIs an, können jedoch auch nach erfolgreicher Therapie der affektiven Symptomatik teilweise bestehen bleiben (Baune & Renger, 2014; Bhalla et al., 2006). Andererseits ist auch die Überschneidung der zwei Krankheitsspektren, den dementiellen Erkrankungen und den Depressionserkrankungen, äußerst hoch. So geht man beispielsweise davon aus, dass die Prävalenz von MCI bei Patienten mit Depression im Alter bei 30-50% liegt (Wang & Blazer, 2015). Die transkranielle Gleichstromstimulation wurde als non-pharmakologischer Therapieansatz bei Depression bereits in vielen Studien untersucht und präfrontale tDCS erreichte positive Effekte für die affektiven Symptome sowie für die zuweilen begleitenden kognitiven Einschränkungen (Shin et al., 2015). Hinsichtlich der affektiven Symptomatik konnte sogar bereits gezeigt werden, dass die Kombination des SSRI Sertralin mit tDCS die Effektivität dieser beiden Therapien signifikant erhöhte (Brunoni et al., 2013). Dementsprechend läge es auf der Hand zu untersuchen, ob sich dieses Resultat auch auf die Verbesserung der kognitiven Symptome bei Depressionspatienten übertragen ließe.

In der vorliegenden Studie wurde als kognitiver Test das computergestützte Lernparadigma LOCATO angewandt, welches primär das visuell-räumliche Gedächtnis beansprucht. Um die Ergebnisse besser generalisieren zu können wäre es von Vorteil auch andere kognitive Domänen zu testen. Hierfür würde sich beispielsweise das verbale Lernen und Gedächtnis anbieten, da in früheren Studien der Arbeitsgruppe bereits eine verbesserte verbale Lernfähigkeit nach tDCS-Applikation im Vergleich zur Sham-Bedingung nachgewiesen werden konnte und ein breites Spektrum an Studien einen positiven Effekt von tDCS bei Patienten mit einer Aphasie nach Schlaganfall gezeigt hat (Filmer et al., 2014; Floel et al., 2008; Meinzer, Darkow, Lindenberg, & Floel, 2016; Meinzer et al., 2014; Sebastian, Tsapkini, & Tippett, 2016).

Zwar sind die gezeigten Effekte dieser Studie absolut gesehen eher schwach ausgeprägt und bedürfen weiterer Untersuchungen mit größeren Stichproben, dennoch gilt zu bedenken, dass sich diese Effekte bereits bei einmaliger SSRI-Applikation und tDCS-Anwendung in signifikantem Ausmaß gezeigt haben. Die Verstärkung des Effektes der nicht-invasiven transkraniellen Stimulation durch Serotonin ist damit ein sehr vielversprechender Ansatz, um Lern- und Gedächtnisprozesse zu beeinflussen und könnte langfristig eine Option darstellen ihrem Abbau vorzubeugen oder ihn zu verlangsamen. Es würde sich ein breites Spektrum an Anwendungsgebieten wie beispielsweise bei kognitiven Einschränkungen durch dementielle Erkrankungen und ihren Vorstufen, bei der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten oder bei Depression ergeben.

## **5. Literaturverzeichnis**

- Angermayer, M. C., Kilian, R., Matschinger, H. (Ed.) (2000). *WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF*. Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61349-9
- Barak, Y., Swartz, M., Levy, D., & Weizman, R. (2003). Age-related differences in the side effect profile of citalopram. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(3), 545-548. doi:10.1016/s0278-5846(03)00041-1
- Barbieri, M., Negrini, M., Nitsche, M. A., & Rivolta, D. (2015). Anodal-tDCS over the human right occipital cortex enhances the perception and memory of both faces and objects. *Neuropsychologia*, 81, 238-244. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.030
- Barel, E. (2016). The role of attentional resources in explaining sex differences in object location memory. *Int J Psychol*. doi:10.1002/ijop.12397
- Barnes, N. M., & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8), 1083-1152.
- Batsikadze, G., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Effect of serotonin on paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. *Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2260-2267. doi:10.1038/npp.2013.127
- Baune, B. T., & Renger, L. (2014). Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression--a systematic review. *Psychiatry Res*, 219(1), 25-50. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.013
- Bezchlibnyk-Butler, K., Aleksic, I., & Kennedy, S. H. (2000). Citalopram--a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci*, 25(3), 241-254.
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Zmuda, M. D., Schoderbek, B., Pollock, B. G., Reznolds, C. F., Becker, J. T. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(5), 419-427. doi:10.1097/01.JGP.0000203130.45421.69
- Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529-535. doi:10.1038/nature08983
- Bliss, T. V., Goddard, G. V., & Riives, M. (1983). Reduction of long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat following selective depletion of monoamines. *J Physiol*, 334, 475-491.
- Bond, M., Rogers, G., Peters, J., Anderson, R., Hoyle, M., Miners, A., Moxham, T., Davis, S., Thokala, P., Wailoo, A., Jeffreys, M., Hyde, C. (2012). The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 16(21), 1-470. doi:10.3310/hta16210
- Brem, A. K., Ran, K., & Pascual-Leone, A. (2013). Learning and memory. *Handb Clin Neurol*, 116, 693-737. doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3
- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V., Valiengo, L. C., Vanderhasselt, M. A. (2014). Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord*, 162, 43-49. doi:10.1016/j.jad.2014.03.026
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanao, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., Boggio, P. S., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M., Fregni, F. (2013). The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial,

- randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383-391. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.32
- Buhot, M. C., Martin, S., & Segu, L. (2000). Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med*, 32(3), 210-221. doi:10.3109/07853890008998828
- Burgess, N., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & O'Keefe, J. (2001). A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events. *Neuroimage*, 14(2), 439-453. doi:10.1006/nimg.2001.0806
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
- Cho, Y. H., & Kesner, R. P. (1996). Involvement of entorhinal cortex or parietal cortex in long-term spatial discrimination memory in rats: retrograde amnesia. *Behav Neurosci*, 110(3), 436-442.
- Coffman, B. A., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*, 85 Pt 3, 895-908. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.083
- Consolo, S., Arnaboldi, S., Giorgi, S., Russi, G., & Ladinsky, H. (1994). 5-HT<sub>4</sub> receptor stimulation facilitates acetylcholine release in rat frontal cortex. *Neuroreport*, 5(10), 1230-1232.
- Cowen, P., & Sherwood, A. C. (2013). The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol*, 27(7), 575-583. doi:10.1177/0269881113482531
- Daviglus, M. L., Plassman, B. L., Pirzada, A., Bell, C. C., Bowen, P. E., Burke, J. R., Connolly, E. S., Jr., Dunbar-Jacob, J. M., Granieri, E. C., McGarry, K., Patel, D., Trevisan, M., Williams, J. W., Jr. (2011). Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol*, 68(9), 1185-1190. doi:10.1001/archneurol.2011.100
- Doraiswamy, P. M., Krishnan, K. R., Oxman, T., Jenkyn, L. R., Coffey, D. J., Burt, T., & Clary, C. M. (2003). Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(12), M1137-1144.
- Dumont, G. J., de Visser, S. J., Cohen, A. F., van Gerven, J. M., & Biomarker Working Group of the German Association for Applied Human, P. (2005). Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 59(5), 495-510. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02342.x
- Erspamer, V., & Vialli, M. (1951). Presence of enteramine in the skin of Amphibia. *Nature*, 167(4260), 1033.
- Filip, M., & Bader, M. (2009). Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacol Rep*, 61(5), 761-777.
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends Neurosci*, 37(12), 742-753. doi:10.1016/j.tins.2014.08.003
- Floel, A. (2014). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage*, 85 Pt 3, 934-947. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.098
- Floel, A., Rosser, N., Michka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci*, 20(8), 1415-1422. doi:10.1162/jocn.2008.20098
- Floel, A., Suttrop, W., Kohl, O., Kurten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging*, 33(8), 1682-1689. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003

- Gellynck, E., Heyninck, K., Andressen, K. W., Haegeman, G., Levy, F. O., Vanhoenacker, P., & Van Craenenbroeck, K. (2013). The serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptors: two decades of research. *Exp Brain Res*, 230(4), 555-568. doi:10.1007/s00221-013-3694-y
- Gershon, M. D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 20(1), 14-21. doi:10.1097/MED.0b013e32835bc703
- Glick, A. R. (2015). The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health*, 27(2), 143-150. doi:10.1515/ijamh-2015-5005
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., O'Keefe, G., Gong, S., Tochon-Danguy, H., Mulligan, R., Reutens, D. C. (2015). Hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding is related to object-location memory in humans. *Brain Struct Funct*, 220(1), 559-570. doi:10.1007/s00429-013-0675-7
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Reutens, D. C., & Stout, J. C. (2015). Hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> Receptor and Spatial Learning and Memory. *Front Pharmacol*, 6, 289. doi:10.3389/fphar.2015.00289
- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, 111(4), 815-835.
- Hall, H., Lundkvist, C., Halldin, C., Farde, L., Pike, V. W., McCarron, J. A., Fletcher, A., Cliffe, I. A., Barf, T., Wikstrom, H., Sedvall, G. (1997). Autoradiographic localization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the post-mortem human brain using [<sup>3</sup>H]WAY-100635 and [<sup>11</sup>C]way-100635. *Brain Res*, 745(1-2), 96-108.
- Harmer, C. J., Bhagwagar, Z., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2002). Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(1), 106-110. doi:10.1007/s00213-002-1151-x
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1993). *Beck-Depressions-Inventar, Manual*. Bern: Huber Verlag.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). VLMT: Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest: Beltz Test.
- Herrera-Guzman, I., Gudayol-Ferre, E., Herrera-Abarca, J. E., Herrera-Guzman, D., Montelongo-Pedraza, P., Padros Blazquez, F., Pero-Cebollero, M., Guardia-Olmos, J. (2010). Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *J Affect Disord*, 123(1-3), 341-350. doi:10.1016/j.jad.2009.10.009
- Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66(4), 376-382.
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, 8(3), 535-550. doi:10.1016/j.brs.2015.01.400
- Hsu, W. Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*, 36(8), 2348-2359. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016
- Huang, Y. Y., & Kandel, E. R. (2007). 5-Hydroxytryptamine induces a protein kinase A/mitogen-activated protein kinase-mediated and macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation in the amygdala. *J Neurosci*, 27(12), 3111-3119. doi:10.1523/JNEUROSCI.3908-06.2007
- Invernizzi, R., Velasco, C., Bramante, M., Longo, A., & Samanin, R. (1997). Effect of 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists on citalopram-induced increase in extracellular serotonin in the frontal cortex, striatum and dorsal hippocampus. *Neuropharmacology*, 36(4-5), 467-473.
- Janke, W., Hüppe, M., Erdmann, G. (2002). Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE). Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie, Würzburg.

- Johnson, P. C. (2014). Extension of Nakagawa & Schielzeth's R2GLMM to random slopes models. *Methods Ecol Evol*, 5(9), 944-946. doi:10.1111/2041-210X.12225
- Jones, H. E., Joshi, A., Shenkin, S., & Mead, G. E. (2016). The effect of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in comparison to placebo in the progression of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. doi:10.1093/ageing/afw053
- Jones, K. T., Stephens, J. A., Alam, M., Bikson, M., & Berryhill, M. E. (2015). Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory. *PLoS One*, 10(4), e0121904. doi:10.1371/journal.pone.0121904
- Kendall, I., Slotten, H. A., Codony, X., Burgueno, J., Pauwels, P. J., Vela, J. M., & Fone, K. C. (2011). E-6801, a 5-HT6 receptor agonist, improves recognition memory by combined modulation of cholinergic and glutamatergic neurotransmission in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 213(2-3), 413-430. doi:10.1007/s00213-010-1854-3
- Kesner, R. P. (2009). The posterior parietal cortex and long-term memory representation of spatial information. *Neurobiol Learn Mem*, 91(2), 197-206. doi:10.1016/j.nlm.2008.09.004
- Kessels, R. P., de Haan, E. H., Kappelle, L. J., & Postma, A. (2002). Selective impairments in spatial memory after ischaemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(1), 115-129. doi:10.1076/jcen.24.1.115.967
- Kessels, R. P., Rijken, S., Joosten-Weyn Banningh, L. W., Van Schuylenborgh, V. A. N. E. N., & Olde Rikkert, M. G. (2010). Categorical spatial memory in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia: positional versus object-location recall. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(1), 200-204. doi:10.1017/S1355617709990944
- Kostev, K., Rex, J., Eith, T., & Heilmaier, C. (2014). Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. *Ger Med Sci*, 12, Doc15. doi:10.3205/000200
- Kriegebaum, C., Gutknecht, L., Schmitt, A., Lesch, K. P., & Reif, A. (2010). [Serotonin now: Part 1. Neurobiology and developmental genetics]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78(6), 319-331. doi:10.1055/s-0029-1245240
- Kulzow, N., Kerti, L., Witte, V. A., Kopp, U., Breitenstein, C., & Floel, A. (2014). An object location memory paradigm for older adults with and without mild cognitive impairment. *J Neurosci Methods*, 237, 16-25. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.08.020
- Kuo, H. I., Paulus, W., Batsikadze, G., Jamil, A., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2015). Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/npp.2015.270
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2017). Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. doi:10.1111/ene.13439
- Langbaum, J. B., Fleisher, A. S., Chen, K., Ayutyanont, N., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Caselli, R. J., Tariot, P. N., Reiman, E. M. (2013). Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 9(7), 371-381. doi:10.1038/nrneurol.2013.107
- Li, H., Li, J., Li, N., Li, B., Wang, P., & Zhou, T. (2011). Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 10(2), 285-296. doi:10.1016/j.arr.2010.11.003
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., & Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176-2184. doi:10.1212/WNL.0b013e318202013a
- Liu, H., Liu, M., Wang, Y., Wang, X. M., Qiu, Y., Long, J. F., & Zhang, S. P. (2011). Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 305(1-2), 57-66. doi:10.1016/j.jns.2011.03.016
- Lopez-Alonso, V., Cheeran, B., Rio-Rodriguez, D., & Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*, 7(3), 372-380. doi:10.1016/j.brs.2014.02.004

- Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., Petesi, M., Oriyio, I., Padovani, A., Borroni, B., Cotelli, M. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.26561
- Meinzer, M., Darkow, R., Lindenberg, R., & Floel, A. (2016). Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*, 139(Pt 4), 1152-1163. doi:10.1093/brain/aww002
- Meinzer, M., Jahnigen, S., Copland, D. A., Darkow, R., Grittner, U., Avirame, K., Rodriguez, A. D., Lindenberg, R., Floel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex*, 50, 137-147. doi:10.1016/j.cortex.2013.07.013
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Floel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimers Dement*, 11(9), 1032-1040. doi:10.1016/j.jalz.2014.07.159
- Mendelsohn, D., Riedel, W. J., & Sambeth, A. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(6), 926-952. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.03.006
- Meneses, A. (1999). 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*, 23(8), 1111-1125.
- Meneses, A., & Liy-Salmeron, G. (2012). Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci*, 23(5-6), 543-553. doi:10.1515/revneuro-2012-0060
- Monte-Silva, K., Liebetanz, D., Grundey, J., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol*, 588(Pt 18), 3415-3424. doi:10.1113/jphysiol.2010.190181
- Mossello, E., Boncinelli, M., Caleri, V., Cavallini, M. C., Palermo, E., Di Bari, M., Tilli, S., Sarcone, E., Simoni, D., Biagini, C. A., Masotti, G., Marchionni, N. (2008). Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25(4), 372-379. doi:10.1159/000121334
- Nadler, R. T., Rabi, R., & Minda, J. P. (2010). Better mood and better performance. Learning rule-described categories is enhanced by positive mood. *Psychol Sci*, 21(12), 1770-1776. doi:10.1177/0956797610387441
- Naughton, M., Mulrooney, J. B., & Leonard, B. E. (2000). A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*, 15(6), 397-415. doi:10.1002/1099-1077(200008)15:6<397::AID-HUP212>3.0.CO;2-L
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wachter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*, 66(5), 503-508. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.022
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-639.
- Normann, C., & Clark, K. (2005). Selective modulation of Ca(2+) influx pathways by 5-HT regulates synaptic long-term plasticity in the hippocampus. *Brain Res*, 1037(1-2), 187-193. doi:10.1016/j.brainres.2005.01.001
- Nutt, D. J. (2002). The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 17 Suppl 1, S1-12.
- Ogren, S. O., Eriksson, T. M., Elvander-Tottie, E., D'Addario, C., Ekstrom, J. C., Svenningsson, P., Meister, B., Kehr, J., Stiedl, O. (2008). The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res*, 195(1), 54-77. doi:10.1016/j.bbr.2008.02.023
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Osterrieth, P. (1944). The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72(4-6), 208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Postma, A., Kessels, R. P., & van Asselen, M. (2008). How the brain remembers and forgets where things are: the neurocognition of object-location memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(8), 1339-1345. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.001
- Prehn, K., & Floel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Front Cell Neurosci*, 9, 355. doi:10.3389/fncel.2015.00355
- Prehn, K., Stengl, H., Grittner, U., Kosiolek, R., Olschlager, A., Weidemann, A., & Floel, A. (2017). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Serotonergic Enhancement on Memory Performance in Young and Older Adults. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 551-561. doi:10.1038/npp.2016.170
- Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*, 11(2), 111-128.
- Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem*, 176(3), 1243-1251.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93(2), 681-766. doi:10.1152/physrev.00032.2012
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A., Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(5), 1590-1595. doi:10.1073/pnas.0805413106
- Reneman, L., Schilt, T., de Win, M. M., Booij, J., Schmand, B., van den Brink, W., & Bakker, O. (2006). Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *J Psychopharmacol*, 20(3), 389-399. doi:10.1177/0269881106063266
- Richmond, L. L., Wolk, D., Chein, J., & Olson, I. R. (2014). Transcranial direct current stimulation enhances verbal working memory training performance over time and near transfer outcomes. *J Cogn Neurosci*, 26(11), 2443-2454. doi:10.1162/jocn\_a\_00657
- Rodriguez, J. J., Noristani, H. N., & Verkhatsky, A. (2012). The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 99(1), 15-41. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.06.010
- Sapkota, R. P., van der Linde, I., Lamichhane, N., Upadhyaya, T., & Pardhan, S. (2017). Patients with Mild Cognitive Impairment Show Lower Visual Short-Term Memory Performance in Feature Binding Tasks. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 7(1), 74-86. doi:10.1159/000455831
- Savaskan, E., Muller, S. E., Bohringer, A., Schulz, A., & Schachinger, H. (2008). Antidepressive therapy with escitalopram improves mood, cognitive symptoms, and identity memory for angry faces in elderly depressed patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11(3), 381-388. doi:10.1017/S1461145707007997
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517. doi:10.1016/s0140-6736(15)01124-1
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, 46(1), 121-125.
- Schneider, L. S., Mangialasche, F., Andreasen, N., Feldman, H., Giacobini, E., Jones, R., Mantua, V., Mecocci, P., Pani, L., Winblad, B., Kivipelto, M. (2014). Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med*, 275(3), 251-283. doi:10.1111/joim.12191
- Sebastian, R., Tsapkini, K., & Tippett, D. C. (2016). Transcranial direct current stimulation in post stroke aphasia and primary progressive aphasia: Current knowledge and future clinical applications. *NeuroRehabilitation*, 39(1), 141-152. doi:10.3233/NRE-161346

- Seyedabadi, M., Fakhfouri, G., Ramezani, V., Mehr, S. E., & Rahimian, R. (2014). The role of serotonin in memory: interactions with neurotransmitters and downstream signaling. *Exp Brain Res*, 232(3), 723-738. doi:10.1007/s00221-013-3818-4
- Shin, Y. I., Foerster, A., & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69, 154-175. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002
- Simon, S. S., Yokomizo, J. E., & Bottino, C. M. (2012). Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(4), 1163-1178. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.01.007
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17(1), 37-53. doi:10.1177/1073858410386614
- Stern, R. A. (1996). Assessment of Mood States in Neurodegenerative Disease: Methodological Issues and Diagnostic Recommendations. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1(4), 315-324. doi:10.1053/SCNP00100315
- Strohle, A., Schmidt, D. K., Schultz, F., Fricke, N., Staden, T., Hellweg, R., Priller, J., Rapp, M. A., Rieckmann, N. (2015). Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(12), 1234-1249. doi:10.1016/j.jagp.2015.07.007
- Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 25, 42-54. doi:10.1016/j.arr.2015.11.004
- Teixeira, C. V., Gobbi, L. T., Corazza, D. I., Stella, F., Costa, J. L., & Gobbi, S. (2012). Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr*, 54(1), 175-180. doi:10.1016/j.archger.2011.02.014
- Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Theoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimul*, 7(6), 773-783. doi:10.1016/j.brs.2014.10.003
- Twarog, B. M., & Page, I. H. (1953). Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol*, 175(1), 157-161.
- Unterecker, S., Riederer, P., Proft, F., Maloney, J., Deckert, J., & Pfuhlmann, B. (2013). Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(8), 1237-1246. doi:10.1007/s00702-012-0952-2
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenlander, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48(10), 2789-2810. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002
- van Asselen, M., Kessels, R. P., Frijns, C. J., Kappelle, L. J., Neggers, S. F., & Postma, A. (2009). Object-location memory: a lesion-behavior mapping study in stroke patients. *Brain Cogn*, 71(3), 287-294. doi:10.1016/j.bandc.2009.07.012
- van Asselen, M., Kessels, R. P., Kappelle, L. J., & Postma, A. (2008). Categorical and coordinate spatial representations within object-location memory. *Cortex*, 44(3), 249-256. doi:10.1016/j.cortex.2006.05.005
- Vaswani, M., Linda, F. K., & Ramesh, S. (2003). Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(1), 85-102.
- Verbeke, G., Molenberghs, G. (2000). *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*: Springer-Verlag New York.
- Verdurand, M., & Zimmer, L. (2017). Hippocampal 5-HT1A receptor expression changes in prodromal stages of Alzheimer's disease: Beneficial or deleterious? *Neuropharmacology*. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.021

- Voyer, D., Postma, A., Brake, B., & Imperato-McGinley, J. (2007). Gender differences in object location memory: a meta-analysis. *Psychon Bull Rev*, *14*(1), 23-38.
- Wang, S., & Blazer, D. G. (2015). Depression and cognition in the elderly. *Annu Rev Clin Psychol*, *11*, 331-360. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032814-112828
- Williams, E. (1949). Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments. *Aust J Sci Res*, *2*, 149-168
- Wood, M. D., & Wren, P. B. (2008). Serotonin-dopamine interactions: implications for the design of novel therapeutic agents for psychiatric disorders. *Prog Brain Res*, *172*, 213-230. doi:10.1016/S0079-6123(08)00911-4
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenmann, E. S., Knotkova, H., Liebtanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*, *127*(2), 1031-1048. doi:10.1016/j.clinph.2015.11.012
- World Medical, A. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, *58*(1), 26-33. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.018
- Zimmerman, M., Nitsch, M., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L. G., & Hummel, F. C. (2013). Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. *Ann Neurol*, *73*(1), 10-15. doi:10.1002/ana.23761
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2007). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsleistung (TAP)*. Würselen, Germany: Psytest.

## 6. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

### 6.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Helena Stengl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Mechanismen tDCS-induzierter Lernverbesserung – der Einfluss Serotonins ‘ 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 der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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.

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

Datum

Helena Stengl

### 6.2. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Helena Stengl hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: [Kristin Prehn, Helena Stengl, Ulrike Grittner, René Kosiolek, Anja Ölschläger, Alexandra Weidemann, Agnes Flöel], [Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Serotonergic Enhancement on Memory Performance in Young and Older Adults], [Neuropsychopharmacology], [2017]

Beitrag im Einzelnen:

Neben der Arbeit an der Vorbereitung der Studie, Probandenrekrutierung, Durchführung der Visiten sowie der Arbeit an der Datensammlung, -übertragung und -verwertung sind folgende Anteile der Publikation durch meine Mitarbeit entstanden:

-Anhand der durch mich durchgeführten Testläufe und Vorauswertung des verwendeten Lernprogrammes LOCATO und der anschließenden Modifikation entstand die aktuelle Version mit dem angepassten Schwierigkeitsgrad, welche sodann in der Studie zur Anwendung kam und auf die im ersten und zweiten Absatz des Abschnitts ‚LOCATO Task and Assessment of Primary and Secondary Outcomes‘ eingegangen wird.

-Aus meiner Auswertung sowie durch mich geschrieben entstand Abschnitt ‚General Effects of atDCS

and SSRI Administration'

-Aus den Ergebnissen der durch mich durchgeführten Korrelationsanalysen der neuropsychologischen Testung mit den Resultaten im Lernparadigma entstand der entsprechende Absatz des Abschnittes 'Further Effects of atDCS and SSRI Administration on Learning Performance and Mood'.

-Ich habe an der Untersuchung der Einflussfaktoren wie Gruppe, Visite und Lernleistung auf die verzögerten Abrufe, Lernen und Stimmung mitgearbeitet, welche im letzter Abschnitt 'atDCS and SSRI Administration Effects on Delayed Recall' sowie im zweiten und dritten Abschnitt 'Further Effects of atDCS and SSRI Administration on Learning Performance and Mood' beschrieben werden.

-Basierend auf der Auswirkung der generellen Effekte der Interventionen und zur Untersuchung hinsichtlich möglicher Entblindung einzelner Probanden habe ich eine vollständige statistische Auswertung der Studiendaten mit angepasster Fallzahl durchgeführt. Auf dieser Analyse basiert der dritte Absatz des Abschnittes 'Limitations'.

---

Helena Stengl

## 7. Lebenslauf

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



## 8. Publikationsliste

- Prehn, K., Stengl, H., Grittner, U., Kosiolek, R., Olschlager, A., Weidemann, A., & Floel, A. (2017). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Serotonergic Enhancement on Memory Performance in Young and Older Adults. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 551-561. doi:10.1038/npp.2016.170.

## 9. Danksagung

Zuerst möchte ich Frau Prof. Dr. Agnes Flöel danken, durch welche dieses Projekt zustande gekommen ist und welche auch nach dem Wechsel zur Universität in Greifswald eine weitere Betreuung ihrer Promovenden ermöglicht hat. Weiterhin möchte ich besonders Frau Dr. Kristin Prehn für Ihre wunderbare Unterstützung danken, die sie selbst aus der Ferne und uneingeschränkt geleistet hat, was keine Selbstverständlichkeit ist. Ich danke Frau Grittner für die statistische Beratung des Projektes. Anschließend möchte ich meinen Eltern für die stete Unterstützung während meines Studiums danken und insbesondere meinem Vater für seine hilfreichen Kommentare. Ein besonderer Dank gilt Christopher, der mich über die Jahre stets bestärkt und unterstützt hat, meine Ziele zu verfolgen und zu realisieren.