



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet – institutt for psykologi

Kan high definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) over dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) forbedre hukommelses- og/eller oppmerksomhetsfunksjon ved mild Alzheimers sykdom?

Grethe Jørvum og Ingvild Trøite Johnsen

Hovedoppgave ved profesjonsstudiet i psykologi – Mai 2019

Veileder: Per M. Aslaksen



Løpende topptekst: HD-TDCS OVER DLPFK VED MILD ALZHEIMERS SYKDOM

Kan High Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) over Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLPFK) forbedre Hukommelses- og/eller Oppmerksomhetsfunksjon ved

Mild Alzheimers Sykdom?

Does High Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) Applied to Dorsolateral Prefrontal Corteks (DLPFC) Improve Memory and/or Attention in Mild Alzheimer's Disease?

Grethe Jørvum & Ingvild Trøite Johnsen

Hovedveileder: Per M. Aslaksen

Biveileder: Ingrid Daae Rasmussen

PSY-2901

Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Institutt for Psykologi

Universitetet i Tromsø – Norges Arktiske Universitet

Mai 2019



UiT / NORGES ARKTISKE
UNIVERSITET

Sammendrag

Alzheimers Sykdom (AS) er den vanligste demensformen, og forekomsten øker. Behovet for effektiv behandling er stort, men manglende. Flere studier fremmer *High Definition Transcranial Direct Current Stimulation* (HD-tDCS) som behandlingsmetode. Denne studien undersøkte om HD-tDCS over venstre dorsolateral prefrontal korteks (vDLDPFK) medførte forbedring i hukommelses- og/eller oppmerksomhetsfunksjon ved mild AS. 3 menn og 9 kvinner med diagnosen, i alderen 61-83 år, ble delt inn i aktiv- og placebogruppe. Aktivgruppen mottok anodal stimulering med 2 mA likestrøm over vDLDPFK i totalt 60 min samme dag, samt etter 4, 8 og 12 uker. Nevropsykologisk testing ble gjennomført før behandling, samt en uke etter første og siste stimulering. Placebogruppen fulgte samme oppsett med placebo-stimulering. Gruppens prestasjoner ble sammenlignet og kognitiv utvikling hos hver deltaker ble vurdert. I aktiv-gruppen oppstod forbedring kun i utsatt hukommelse råskåre, sammenlignet med placebogruppen. På individnivå viste 4 av 5 deltakere i aktiv-gruppen bedring i et eller flere mål på utsatt og/eller umiddelbar hukommelse, men med stor variasjon i bedringsomfang. Ingen positive effekter ble funnet for oppmerksomhetsfunksjon. Resultatene indikerer at HD-tDCS over vDLFPK kan bedre hukommelsesfunksjon hos noen AS-pasienter. Funnene er imidlertid ikke generaliserbare og ytterligere forskning kreves for sikre konklusjoner.

Nøkkelord: Alzheimers sykdom, HD-tDCS, DLDPFK, hukommelse, oppmerksomhet, RBANS.

Kan High Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) over Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLDPFK) forbedre Hukommelses- og/eller Oppmerksomhetsfunksjon ved Mild Alzheimers Sykdom?

Alzheimers sykdom (AS) er den vanligste årsaken til demens og utgjør om lag 60% av alle demenstilfeller (Helsedirektoratet, 2017a; World Health Organization, 2017). Denne degenerative hjerneorganiske lidelsen skaper endringer i nervecellers funksjon, samt stort tap av hjernevev i spredte områder av hjernen. Dette gir seg spesielt utslag i svekket kognisjon (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012; Toepper, 2017). Etter hvert som sykdommen progredierer svekker den i økende grad funksjon av dagliglivets aktiviteter (ADL), altså evne til å selvstendig utføre hverdagslige gjøremål slik som å lage mat, håndtere økonomi eller drive personlig stell. Den påvirker gjerne også livskvalitet negativt, eksempelvis gjennom tap av autonomi og utfordringer i det sosiale livet (Strand, 2013). Sykdommen er til slutt dødelig (Alzheimer's Association, 2019; Lezak et al., 2012). Levetid etter en AS-diagnose varierer, men er vanligvis 3-10 år og avhenger sterkt av alder ved diagnose (Brookmeyer, Corrada, Curriero & Kawas, 2002; Zanetti, Solerte & Cantoni, 2009).

Andelen mennesker som rammes av AS er betydelig og økende. Det anslås at 80 000-100 000 personer i Norge har demens (Folkehelseinstituttet, 2018) og at antallet vil fordobles fram mot 2040 (Helsedirektoratet, 2017a). Den forventede utviklingen skyldes at sykdomsprevalensen øker betydelig med alder, samtidig som levealderen i den norske befolkningen stiger. Det anslås at forekomsten av demens ved 65-årsalder er 1.5%, at den nærmest doubles hvert påfølgende fjerde år og at den er ca. 30% ved 90-årsalder (Kiejna et al., 2011). Videre estimeres det at det i 2030 vil være om lag 300 000 flere eldre over 70 år enn i 2017 (Helse- og omsorgsdepartementet, 2015). AS kan også forekomme før 65-årsalder. Rundt 4000 personer under 65 år i Norge har en form for demens (Helsedirektoratet, 2017a). Konsekvensene av sykdommen er gjerne ekstra omfattende for yngre demente, bl.a. fordi

mange fremdeles er i arbeid og/eller har ansvar for mindreårige barn (Helsedirektoratet, 2017b; Svanberg, Spector & Stott, 2011).

Sykdommen preger ikke bare pasienten, men også pårørende og samfunnet som helhet. Familien blir vitne til at pasientens personlighet og evner forvitrer, og kan i tillegg bli ansvarlig for utfordrende omsorgsoppgaver. Dette kan være krevende både psykisk og økonomisk, og kan i stor grad påvirke deres eget liv i arbeid og hverdag. Dette gjelder spesielt dersom den rammede er ung (Helsebiblioteket, 2015). I Norge ligger den totale helse- og omsorgskostnaden tilknyttet demens på rundt 28 mrd. nkr i året. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig årlig kostnad på 362 800 nkr pr. person med demens (Helsedirektoratet, 2017a).

Hukommelsesvansker er det mest karakteristiske trekket ved AS, og dette sammenfaller med måten hjernen rammes av sykdommen på. Vansker med evnen til å innkode og gjenkalle informasjon er det tidligste og mest fremtredende kognitive symptomet (Dubois et al., 2010; Gold & Budson, 2008). Vanskene gjelder særlig reduksjon i evne til utsatt gjenkalling, men også til umiddelbar gjenkalling og gjenkjenning (Bystad, Gundersen, Nordvang & Rasmussen, 2017a), og er spesielt tilknyttet episodisk hukommelse (Dubois et al., 2010; Gold & Budson, 2008). Dette assosieres med at de første nevralt svekkelsene observeres i hjerneområder avgjørende for episodisk hukommelsesfunksjon, slik som hippocampus og entorhinal korteks. Disse mediotemporale strukturene rammes av plakkdannelse, samt av svinn i både grå og hvit substans, svært tidlig i sykdomsforløpet (da Silva Filho et al., 2017; Jahn, 2013; Toepper, 2017). AS assosieres med betydelig reduksjon i nevroplastisitet, nærmere bestemt reduksjon i langtidspotensiering (LTP; Koch et al., 2012) som er langvarige forsterkninger i synaptisk styrke i kraft av repetert nevralt aktivitet (Freitas, Mondragon-Llorca & Pascual-Leone, 2011; Malenka & Nicoll, 1999). Dette knyttes bl.a. til temporallappene og frontale regioner i hjernen (Tapia-Arancibia, Aliaga, Silhol & Arancibia,

2008). Sperling et al. (2010) viser til en rekke studier som (gjennom Funksjonell magnetresonanstomografi [fMRI]) indikerer at AS-pasienter har mindre aktivering i strukturene under innkoding av episodiske minner sammenlignet med friske eldre. Det har også vist seg at hippocampus har mange nevrale forbindelser til andre deler av hjernen som er sentrale for hukommelsesfunksjon (Hohenfeld, Werner & Reetz, 2018; Sampath, Sathyanesan & Newton, 2017). Atrofi i hippocampus assosieres med svekkelse i disse forbindelsene. Dette synes å være av særskilt relevans for nedgang i episodisk minne (Toepper, 2017).

Hukommelsesproblemene blir mer omfattende etter hvert som sykdommen utvikles, noe som knyttes til at stadig større deler av hjernen rammes (da Silva Filho et al., 2017; Jahn, 2013). Hukommelsesfunksjon rammes altså først og i størst grad ved AS, og dette ser ut til å henge sammen med den nevrale degenereringen som oppstår ved sykdommen.

Svekkelse av oppmerksomhetsfunksjon er også vanlig ved AS og hukommelsesvanskene kan tildels assosieres med dette. Det oppstår vansker med både delt, selektiv og vedvarende oppmerksomhet (Huntley, Hampshire, Bor, Owen & Howard, 2017; McGuinness, Barrett, Craig, Lawson & Passmore, 2010), noe som har blitt kartlagt gjennom både nevropsykologisk testing og hjerneavbildningsteknikker (Li et al., 2012). Oppmerksomhetsrelaterte vansker virker å oppstå allerede i den tidlige fasen av sykdomsforløpet, samtidig med hukommelsesvanskene (Zhang et al., 2015). Det har bl.a. blitt argumentert for at pasienter med tidlig AS har markante vansker med vedvarende oppmerksomhet, og at dette virker som en konfunderende variabel når svekkelse i episodisk minne kartlegges fordi funksjonen kreves under nevropsykologisk testing (Huntley et al., 2017). Det er også stor overlapp mellom de kognitive modellene for oppmerksomhet og hukommelse (Baddeley, 1992). Det er eksempelvis mye som tyder på at svekket selektiv oppmerksomhet påvirker arbeidsminnet negativt, og for at de to funksjonene deler underliggende nevrale mekanismer i prefrontal korteks (Ku, 2018; se også senere utdypning).

Selv om AS først og fremst assosieres med hukommelsesvansker, har disse sannsynligvis sammenheng med samtidige oppmerksomhetsvansker.

Det finnes ingen kurativ eller modifierende behandling mot AS og de tilgjengelige symptomatiske behandlingene vurderes utilstrekkelige. Kun farmakologiske alternativer foreligger og to typer medikamenter kan prøves ut: acetylkolinesterasehemmere som anbefales ved mild til moderat AS, og memantin som anbefales ved langtkommet AS (Aldring og helse, 2017; Tan, Hilmer, Garcia-Ptacek & Bell, 2018). Medikamentene skal kunne sakne symptomprogresjon. De antas å være mer effektive desto tidligere i sykdomsforløpet de gis (Lichtenberg, 2010; Shaji, Sivakumar, Rau & Paul, 2018), men mange får ikke diagnosen før de kvalifiserer til moderat demens (Alzheimer Europe, 2014; Woods et al., 2019). Få pasienter har effekt av medisinene, og har de effekt er denne beskjeden. Eventuell virkning er i tillegg av variabel varighet (Casey, Antimisiaris & O'Brien, 2010; Norsk Helseinformatikk, 2019) og kan betraktes som relativt kortvarig. Mange opplever også bivirkninger av medisinene, slik som kvalme, mage- og tarmbesvær, svimmelhet, hodepine og døsigheit (Aldring og helse, 2017), noe som kan bidra til at pasienten velger bort medisin. Dagens farmakologiske behandling av AS fremstår altså ikke som god nok.

Muligheten for bruk av ikke-farmakologiske tiltak har blitt undersøkt. I flere studier har man funnet at kognitiv trening har positiv effekt på kognitiv funksjon ved AS, og det antydes at slike intervensjoner har potensiale til å utsette sykdomsutviklingen. Det understrekes imidlertid at forskningen på områdene ikke er bred nok til at sikre konklusjoner kan trekkes, og at intervensjonene uansett ikke kan forhindre eller stoppe utvikling av AS (Buchert, Bokde & Hampel, 2010; Kallio, Öhman, Kautiainen, Hietanen & Pitkälä, 2017). Det foreligger altså et stort behov for bedre symptomreducerende behandlinger, samt for utvikling av modifierende og aller helst kurerende behandlinger, mot AS.

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), eller Transkranial likestrømstimulering på norsk, blir i forskning trukket fram som et lovende behandlingsalternativ mot cerebrale sykdommer (Clark & Parasuraman, 2014; Nitsche et al., 2008; Priori, 2003). Meta-analyser indikerer bl.a. at tDCS kan lindre smerter ved fibromyalgi og ved kroniske nevrologiske smerter etter ryggmargsskade (Lefaucheur et al., 2017), bidra til rehabilitering etter hjerneslag (Elsner, Kwakkel, Kugler & Mehrholz, 2017), samt skape symptomlette ved bipolar lidelse (Dondé et al., 2017), depresjon og avhengighetsproblematikk (Lefaucheur et al., 2017). Metoden er ikke-invasiv og nevromodulerende, og virker ved at svak elektrisk likestrøm (1-2 mA) påvirker nevralt hvilemembranpotensialer i de kortikale områdene underliggende to eller flere elektroder som er festet til hodebunnen (Bystad, Fagerlund & Aslaksen, 2013a; Thair, Halloway, Newport & Smith, 2017). Ved bruk av en anodal elektrode senkes membranpotensialet og nervecellens eksitabilitet økes, noe som bidrar til hyppigere fyringsrate og økt cerebral aktivitet lokalt (Nitsche & Paulus, 2000). Avhengig av hvor elektrodene festes ser dette ut til å kunne bedre perseptuelle, kognitive og atferdsmessige funksjoner (Nitsche et al., 2008). Effekten virker å bli mer langvarig som følge av lengre varighet på stimuleringen. Stimulering over flere sekunder kan gi effekt avgrenset til stimuleringsperioden, mens flere minutter stimulering kan gi effekt i en time eller mer etter endt behandling (Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche et al., 2008; Priori, 2003). Repetert stimulering virker å skape større effekt. Dette antas å ha sammenheng med hjernens plastisitet, nærmere bestemt med LTP (Gonzalez et al., 2018; Nitsche & Paulus, 2011). De ovennevnte kvalitetene, kombinert med kunnskap om at reorganisering og endring kan oppstå i den aldrende hjernen (Gutchess, 2014), gir grunn til å anse tDCS som en mulig metode for å styrke kognitiv fungering ved AS.

Forskningen på området er på et tidlig stadium og resultatene er sprikende. Flere meta-analyser og oversiktsartikler viser til oppløftende funn. Elder og Taylor (2014), Gonzalez et

al. (2018), Hsu, Ku, Zanto og Gazzaley (2015), Prehn og Flöel (2015) og Zhao et al. (2017) konkluderer alle med at tDCS over venstre dorsolateral prefrontal korteks (vDLDPFK) eller temporal korteks ser ut til å kunne påvirke ulike kognitive funksjoner hos AS-pasienter positivt (ved milde til moderate svekkelser). Metoden ser spesielt ut til å kunne bedre hukommelsesfunksjoner, noe flere enkeltstudier antyder. Boggio et al. (2009) fant forbedret visuell gjenkjenningsevne hos pasientgruppen mens stimuleringen pågikk (anodal elektrode, 2 mA, 30 min, vDLDPFK eller venstre temporallapp). Boggio et al. (2012) fant i tillegg en vedvarende effekt på fire uker etter stimulering (anodal elektrode, 2 mA, 30 min hver dag i fem påfølgende dager, temporale regioner). Metoden har også vist seg effektiv i forbindelse med verbal gjenkjenningsevne. Ferrucci et al. (2008) registrerte 17% forbedring i domenet 30 min etter stimulering (anodal elektrode, 1.5 mA, 15 min, bilateralt og temporoparietalt). Kasusstudier har vist til forbedring i verbalt minne en uke etter stimulering (Andrade et al., 2016; anodal elektrode, 2 mA, 30 min i 10 påfølgende dager, vDLDPFK) og i minne ved hjelp av stikkord en uke etter stimulering (Masse et al., 2018; anodal elektrode, 2 mA, 30 min to ganger daglig i fem påfølgende dager, vDLDPFK). Videre fant man i en kasusstudie av Bystad, Rasmussen, Abeler og Aslaksen (2016b) at verbal hukommelsesfunksjon kan forbedres gjennom tDCS (anodal elektrode, 2 mA, to daglige stimuleringer på 30 min i seks dager, venstre temporallapp). Effekten var observerbar både to dager og to mnd. etter stimulering. Senere viste Bystad, Rasmussen, Grønli og Aslaksen (2017b) at daglige tDCS-sesjoner på 30 min i åtte mnd. reduserte tap av hukommelsesfunksjoner hos samme pasient (anodal elektrode, 2 mA, venstre temporallapp). Umiddelbar verbal gjenkalling ble forbedret med 39% og utsatt verbal gjenkalling med 23%. Da hukommelsesfunksjon vanskelig kan skilles fra oppmerksomhetsfunksjon (se over), kan det antas at flere av de ovennevnte resultatene også gjenspeiler forbedring i sistnevnte. Det foreligger altså enkeltstudier, oversiktsartikler og meta-analyser som indikerer at tDCS kan bedre kognitive funksjoner hos AS-pasienter, og da

spesielt hukommelsesfunksjoner.

Samtidig taler flere forhold for at det foreløpig ikke kan fastslås at tDCS eger seg som klinisk intervensjon ved AS. Flere oversiktssartikler (Chang, Lane & Lin, 2018; Kim, 2017; Lefaucheur et al., 2017; Pellicciari & Miniussi, 2018) konkluderer med at evidens for at anodal tDCS over vDLDPFK eller temporal korteks kan forbedre kognitive prestasjoner ved AS ikke er omfattende nok til å kunne forsvare en anbefaling av metoden. Også her er det spesielt fokus på hukommelsesfunksjoner. Noen av resultatene fremstår også inkonsekvente.

Eksempelvis fant Khedr et al. (2014) at metoden forbedret generell kognitiv funksjon ved AS og at effekten vedvarte i to mnd. (anodal elektrode, 2 mA, 25 min daglig i 10 dager, vDLDPFK), mens Cotelli et al. (2014) ikke fant effekt på hukommelsesfunksjoner ved bruk av en liknende protokoll. Heller ikke Bystad et al. (2016a) fant noen effekt da de undersøkte om tDCS bedret verbal hukommelse hos AS-pasienter like etter stimulering (anodal elektrode, 2 mA, 30 min i seks omganger over 10 dager, posttest utført like etter siste stimulering, venstre temporallapp). Videre understrekes det i litteraturen at studienes generaliserbarhet er svært begrenset. Det foreligger få studier, som alle har små utvalgsstørrelser, og kun et fåtall er randomiserte kontrollerte studier (RCT-studier). Det trekkes også frem at sammenligning av studiene er utfordrende grunnet stor variasjon mellom protokollene som benyttes, med tanke på elektrodeoppsett, stimuleringsvarighet, -intervall og -antall, samt hvilket hjerneområde som er mål for stimuleringen (Gonzalez et al., 2018; Prehn & Flöel, 2015). Effektstørrelsene er også små (Elder & Taylor, 2014). Forskningen så langt har altså ikke gitt tydelige svar på om tDCS kan forbedre hukommelsesfunksjon, og dermed egne seg som behandling mot AS.

Evidensgrunnlaget for effekt av tDCS på oppmerksomhetsfunksjon er ytterligere begrenset. Hanley og Tales (2019) kommenterer at forskningen pr. dags dato ikke har vist noen robust effekt av tDCS på oppmerksomhet og påpeker at få studier har blitt gjort på området. Så vidt oss bekjent er det kun to studier som har undersøkt effekten av tDCS ved

AS: Boggio et al. (2009; se over) konkluderer med at metoden ikke forbedret selektiv oppmerksomhet, og Ferrucci et al. (2008; se over) fant at tDCS ikke førte til noen endringer i visuell oppmerksomhet. Det kan tenkes at mangelen på positive funn skyldes metodiske begrensninger, i likhet med forskningen på hukommelsesfunksjoner nevnt over. I tillegg argumenterer Fukai et al. (2019) for at tDCS kanskje ikke har like god effekt blant eldre som hos yngre. De fant at tDCS økte frigjøring av dopamin hos yngre menn, noe som assosieres med forbedret oppmerksomhet. De kommenterer imidlertid at en tDCS-effekt blant eldre kan være redusert fordi dopaminfrigjøring synker med alder. Samtidig rapporterer Hanley og Tales (2019) om at stimulering av vDLDPFK har vist seg å ha effekt på oppmerksomhetskontroll blant friske eldre. Dette antyder at tDCS kan forbedre oppmerksomhetsfunksjoner også hos eldre, til tross for at det er vanskeligere enn hos yngre individer. Noen funn indikerer altså at tDCS kan forbedre oppmerksomhetsfunksjon blant friske eldre, men så langt har man ikke funnet noen effekt hos AS-pasienter.

Til tross for de ovennevnte usikkerhetene, uttrykkes optimisme rundt metodens terapeutiske potensiale. Videre klinisk utprøving vurderes fordelaktig grunnet dens mange fordeler (Vacas et al., 2018), også i Norge (Bystad et al., 2013a): tDCS kan bli en svært trygg og lettanvendelig behandlingsform. Det er fordelaktig at metoden er ikke-invasiv, da dette involverer mindre risiko. Metoden antas også å være tryggere i bruk enn andre ikke-invasive metoder, som *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS; Zhao et al., 2017). Den medfører i tillegg lite ubehag og har få kjente bivirkninger (Thair et al., 2017; Woods et al., 2016). Kortvarig rødhet eller kløe der elektroden har vært plassert, samt mild grad av svimmelhet, hodepine og kvalme, kan forekomme. Dette fremstilles imidlertid som forbigående og tolererbart (Brunoni et al., 2011; Poreisz, Boros, Antal & Paulus, 2007). Videre kan et tDCS-apparat være lite, transportabelt og relativt lite kostbart (Priori, Hallett & Rothwell, 2009). Chang et al. (2018), Lefaucheur et al. (2017), og Pellicciari og Miniussi (2018) understreker

at foreløpig manglende evidens er et uttrykk for at mer forskning på området kreves, og ikke for at metoden ikke fungerer. De ovennevnte forholdene bidrar til at det vurderes som gunstig å ytterligere utforske tDCS som intervensjon ved AS.

Når effekt av tDCS-behandling på funksjoner som hukommelse og oppmerksomhet skal undersøkes hos AS-pasienter, er flere elementer viktige å implementere i designet. For det første kan det argumenteres for at det nevralt målet for behandlingen bør være frontallappene eller temporallappene. Dette med bakgrunn i at den omfattende degenereringen som oppstår i disse områdene ved AS assosieres med kognitiv svekkelse, da spesielt hukommelsesvansker (som nevnt tidligere). Videre bør behandlingen gis tidlig i sykdomsforløpet, da det fremstår spesielt vanskelig å skape forbedring i kognitiv status ved moderat til alvorlig demens (Freitas et al., 2011; Nardone et al., 2012). I tråd med kunnskapen om hvordan hjernen påvirkes av AS (se over) er det rimelig å anta at en økende mengde nevroner vil miste evnen til å påvirkes av elektrisk stimulering ettersom sykdommen progredierer. Det bør også tas stilling til hvilken type tDCS som skal benyttes. *High definition tDCS* (HD-tDCS) har vist seg å resultere i mer presis fokal stimulering sammenlignet med ordinære tDCS-oppsett. Her plasseres en anode i midten av elektrodeoppsettet og sender ut likestrøm, mens fire katoder (*return electrodes*) plasseres rundt i en sirkel (Edwards et al., 2013; Villamar et al., 2013). Dette er forskjellig fra ordinære oppsett, der kun én katode (referanseelektrode) benyttes (Nitsche & Paulus, 2000; Thair et al., 2017). I tillegg bør det tas hensyn til at ulike individers hjerne vil kunne påvirkes noe forskjellig av behandlingen. Hodeskallen har lav ledningsevne for strøm, og dens utforming vil derfor påvirke hvordan det elektriske feltet (som dannes ved bruk av tDCS) fordeler seg i den enkeltes hjerne (Li, Uehara & Hanakawa, 2015; Nielsen et al., 2018; Opitz, Paulus, Will, Antunes & Thielscher, 2015). Tilgjengelig programvare tillater simulering av det elektriske feltet basert på skanning av pasientens hode v.h.a. magnetresonanstomografi (MR). Dette muliggjør individuell tilpasning

av elektrodeplasseringen. Slike *Anatomically Realistic Volume Conductor Models* har vist seg nyttige og betraktes nå som en nøkkelkomponent ved bruk av hjernestimuleringsteknikker (Nielsen et al., 2018; Thair et al., 2017; Woods et al., 2016). Utvikling av personaliserte protokoller for intervensjon gir økt sannsynlighet for klinisk effekt (Csifcsák, Boayue, Puonti, Thielscher & Mittner, 2018). Når effekt av tDCS-behandling på hukommelse og oppmerksomhet hos AS-pasienter skal undersøkes, vurderes det altså som hensiktsmessig at individuelt tilpasset HD-tDCS gis over frontallappene eller temporallappene mens sykdommen er av mild karakter.

Mye taler for å velge DLPFK som målområde for tDCS når ønsket er å forbedre hukommelses- og/eller oppmerksomhetsfunksjoner ved AS. Prefrontal korteks fremstår som en nøkkelkomponent i hjernens hukommelsesnettverk: Dens forbindelser til hippocampus virker å være av særskilt betydning for både innkoding, konsolidering og gjenhenting av minner (Preston & Eichenbaum, 2013; Sampath et al., 2017). Området styrer også oppmerksomhetsfunksjoner som anses kritiske for arbeidsminnet, og assosieres derfor spesielt med denne hukommelsesfunksjonen (Ku, 2018; Lara & Willis, 2015). Her virker DLPFK å være særskilt viktig (Kumar et al., 2017; Motley, 2018). Området framstår svært nevroplastisk, noe som trekkes fram som essensielt for at funksjonen til hukommelsesnettverkene skal opprettholdes (Kumar et al., 2017). Ved AS har DLPFK-dysfunksjon blitt observert tidlig i forløpet (Kaufman, Pratt, Levine & Black, 2012), og man har funnet at AS-pasienter har større svekkelser i både DLPFK-nevroplastisitet og arbeidsminne sammenlignet med friske eldre (Kumar et al., 2017). Arbeidsminnet er viktig under innkoding av minner (Brem, Ran & Pascual-Leone, 2013), og det er rimelig å anta at en forbedring i arbeidsminnet også vil bedre deklarativ hukommelse. De sterke assosiasjonene som foreligger mellom DLPFK, oppmerksomhet og hukommelse, også ved AS, taler for at regionen er et egnet målområde ved tDCS hos pasientgruppen.

Karakteristika ved DLPFKs skadeomfang ved AS og dets beliggenhet er også gunstig for tDCS. Selv om området rammes tidlig ved AS, er det ikke blant dem som rammes hardest i første omgang (da Silva Filho et al., 2017; Toepper, 2017). Dette betyr at det sannsynligvis er godt nok bevart til å kunne påvirkes av stimulering, noe Li et al. (2015) betegner som en kritisk faktor for at tDCS skal kunne ha effekt. Dette gir et godt utgangspunkt for stimulering. Det foreligger i tillegg indikasjoner på at DLPFK kan kompensere for de mer omfattende ødeleggelsene som oppstår tidlig i andre deler av hjernen ved AS (se over; Grady et al., 2003; van Veluw et al., 2012). Videre understrekes det i litteraturen at man er spesielt usikre på om – og evt. hvordan – dypere hjernestrukturer påvirkes av tDCS (Das, Holland, Frens & Donchin, 2016). Til tross for at det også foreligger usikkerhet rundt kortikal stimulering (se senere utdypning) har derfor denne varianten blitt anbefalt (Thair et al., 2017). Det er altså mange ulike forhold som støtter valg av DLPFK som lokasjon for stimulering.

I forskning på forbedring av hukommelsesfunksjoner via tDCS er vDLPFK hyppig brukt og flere studier indikerer positive effekter. En oversiktsartikkel av Kim, Ekstrom og Tandon (2016) oppsummerer at metoden kan forbedre deklarativt (episodisk og semantisk) minne, både ved innkoding og gjenhenting, hos friske personer. En meta-analyse av Imburgio og Orr (2018) gir samme konklusjon for arbeidsminne. Chang et al. (2018) viser til at vDLPFK også ofte benyttes i forskningen på bruk av tDCS ved AS, og som nevnt har flere studier konkludert med at metoden kan medføre forbedring i hukommelsesfunksjoner hos pasientgruppen.

Flere forhold ved utfallsmålene som benyttes i studier er av betydning for forskningsfeltet. For det første kan bruk av ulike tester vanskeliggjøre sammenligning av resultater mellom studiene. I de ovennevnte meta-analysene og oversiktsartiklene (om bruk av tDCS ved AS) kommer det tydelig fram at ulike nevropsykologiske tester har blitt brukt for å diagnostisere AS, samt for å kartlegge eventuelle endringer i kognitiv funksjon. Videre vil

pasientenes resultater på tester påvirkes av aspekter ved testene. Lange og omfattende testbatterier kan eksempelvis oppleves utfordrende, spesielt for eldre individer. Deltakerne kan bli trette, engstelig, slitne og frustrerte som følge av lang administreringstid (Lichtenberg, 2010). Siden mange nevropsykologiske tester er skapt for å unngå takeffekt hos normalfungerende voksne, vil pasienter med AS ofte oppleve liten grad av mestring fordi testene er for vanskelige for denne gruppen (Randolph, 2013). Slike faktorer kan influere innsatsen som ytes under testingen og dermed påvirke testresultatene (Burton, Enright, O'Connell, Lanting & Morgan, 2015; Novitski, Steele, Karantzoulis & Randolph, 2012). Weissberger et al. (2017) trekker også frem at det foreligger mangel på undersøkelser, inkludert longitudinelle studier, av den prediktive nytten til nevropsykologiske mål. Grunnet stor variasjon i hvilke tester som benyttes i ulike studier, samt forhold ved testene som kan påvirke prestasjon, kan det være utfordrende å skape et godt evidensgrunnlag for eventuell kognitiv effekt av behandling hos AS-pasienter.

Et testbatteri som imøtekommer noen av de ovennevnte utfordringene er *The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS). Dette er et standardisert nevropsykologisk testbatteri som er egnet for personer mellom 20-89 år. Det ble utviklet som et screeningverktøy for demens og er et populært utredningsverktøy for AS (Randolph, 2013; Schmitt, Livingston, Goette & Galusha-Glasscock, 2016). Det er kortere og mer skånsomt mot eldre enn mer omfattende batterier, samtidig som det gir detaljert klinisk informasjon (Garcia, Leahy, Corradi & Forchetti, 2008). Testen er enkel å administrere og kan gjennomføres på omtrent 30 min. Den har passende vanskelighetsgrad for både normalfungerende voksne og personer med mild til moderat demens. RBANS måler spesifikke nevropsykologiske evneområder, og genererer indeksskårer og skåreprofiler for disse. Slik kan kognitiv svikt på tvers av ulike kognitive funksjonsområder kartlegges, og man kan raskt gjøre en vurdering av flere kognitive domener. Det finnes også alternative,

ekvivalente versjoner tilgjengelig slik at gjentatt testing kan gjennomføres uten øvingseffekt (Lichtenberg, 2010; Randolph, 2013). Basert på de ovennevnte egenskapene vurderes RBANS som godt egnet til bruk i studier som involverer AS-pasienter.

Hensikten med denne studien var å undersøke om individuelt tilpasset HD-tDCS over vDLDPFK kan medføre forbedring i hukommelses- og/eller oppmerksomhetsfunksjon ved mild AS. Det ble antatt at behandlingen ville indusere nevralt plastiske endringer i hjernen og at disse ville påvirke kognitiv funksjon positivt. I studien inngikk en primær (a) og en sekundær (b) hypotese: Det ble forventet at gruppen som mottok aktiv anodal HD-tDCS (aktiv-gruppen) ville prestere stabilt eller bedre på nevropsykologisk post-testing via RBANS sammenlignet med gruppen som mottok placebo-HD-tDCS (kontrollgruppen) når (a) hukommelsesfunksjon og (b) oppmerksomhetsfunksjon ble undersøkt. Behandlingen ble tilpasset hver enkelt deltaker v.h.a. MR-skanning og *Anatomically Realistic Volume Conductor Models*. Det er oss ikke bekjent at man under tidligere forskning på området har skreddersydd behandlingen på denne måten. Med dette ønsker vi å bidra i utforskningen av tDCS som et mulig behandlingsalternativ mot AS.

Metode

Deltakere

Pasienter med AS fikk tilbud om deltakelse via helsepersonell uten direkte tilknytning til studien (grunnet mulige etiske konflikter). Atten personer diagnostisert med AS ble innkalt til en kartleggingssamtale for vurdering av deltakelse i studien. Kun pasienter som innfridde kriteriene for mild AS, ble inkludert. Eksklusjonskriterier var moderat til alvorlig demens, samt tilstedeværelse av andre nevrologiske sykdommer eller skader. Også pasienter som rapporterte om moderat til alvorlig depresjon ble ekskludert. Se *Diagnostiske mål* for detaljer. Av de 18 ble seks personer ekskludert grunnet for langt kommet demens, der én av disse i tillegg skåret over klinisk grenseverdi for depresjon. Tolv personer diagnostisert med mild AS

i alderen 61-83 år ($M = 72.17$, $SD = 8$) ble inkludert (tre menn, ni kvinner). Alle deltakerne var nordmenn. To deltakere (Deltaker 7 og 9) fullførte ikke Posttest 2 grunnet forverring av demenstilstand, og ble fra det tidspunktet ekskludert. Se Figur 1 for oversikt over inklusjons- og eksklusjonsprosessen.

Rekrutteringen ble utført gjennom helsepersonell ved Alderspsykiatrisk avdeling og Geriatrisk Poliklinikk ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), Avdeling for Geriatri ved UNN og av kommunetjenesten for demens i Tromsø.

Opplysninger om navn, fødselsnummer, fødselsdato, alder og kjønn ble registrert for hver deltaker. Navn og fødselsnummer ble lagret separat fra de øvrige opplysningene, samt fra samtykkeskjema og testresultater. En kode knyttet hver deltakers opplysninger og resultater til deres navn gjennom en navneliste. Denne ble slettet da alle deltakere hadde gjennomført testingen. Deltakelse i studien medførte ikke endringer i pasientenes farmakologiske behandling. Bruk av medikamenter ble registrert og tatt hensyn til i resultatene.

Apparat og Prosedyrer

Design. Studien var en RCT der deltakerne ble fordelt mellom to grupper: en gruppe som mottok aktiv anodal HD-tDCS rettet mot vDLDPFK (aktiv-gruppe) og en kontrollgruppe som mottok samme elektrodeoppsett med placebo-behandling (placebogruppe). Designet var dobbeltblindt. Se *tDCS* for detaljer. Randomiseringen ble utført ved hjelp av nettressursen Random.org© (2019). Aktiv-gruppen og placebogruppen bestod av seks (null menn, seks kvinner) og seks (tre menn, tre kvinner) deltakere, respektivt. Utfallsmålet var prestasjon på nevropsykologiske tester for hukommelse og oppmerksomhet (se *Nevropsykologiske tester*).

Studien ble registrert på *Clinical Trials* (se U.S. National Library of Medicine, u.å.) med registreringsnummer *NCT03325205*, og ble evaluert av Regional Komite for Medisinsk og Helsefaglig Forskningsetikk, Region Nord-Norge (REK Nord, saksnummer 2017/794).

Diagnostiske mål. Rekrutterte deltakere hadde allerede en AS-diagnose gitt gjennom helsevesenet. Diagnose ble også bekreftet via MR-Pretest (se *MR-skanning* og *Eksperimentell Prosedyre*). Mini Mental Status Norsk Revisjon (MMSE-NR; som bl.a. ble fylt ut ved Pretest, se *Eksperimentell Prosedyre* og Figur 2) ble benyttet i vurderingen av diagnosens alvorlighetsgrad. Testen gir et grovt bilde av generell kognitiv funksjon (gjennom oppgaver for tidsorientering, stedsorientering, arbeidshukommelse, utsatt gjenkalling, benevning, skriving, forståelse og figurkopiering), og inngår hyppig i demensrelaterte studier (Bystad, Skjerve & Strobel, 2013b). Testens validitet og reliabilitet beskrives av Strobel og Engedal (2008) som tilfredsstillende. Pasienter med MMSE-NR < 16 hadde vansker med å gjennomføre testen, og ble vurdert til å ha for langtkommet demens til å kunne gjennomføre de nevropsykologiske testene som inngikk senere i studien. Disse ble ekskludert. Pasienter som hadde MMSE-NR > 16, som ble vurdert samtykkekompetente (se *Samtykke*) og som hadde tilstrekkelig bevart ADL-funksjon til å kunne bo hjemme, ble vurdert til å være tidlig i sykdomsforløpet og ha mild AS. Disse ble inkludert.

Depresjon kan påvirke kognitiv funksjon negativt (se f.eks. Bystad, Pettersen & Grønli, 2014). For å unngå at høye depresjonsskårer ga negativt utslag på kognitive prestasjoner ble *Geriatric Depression Scale* (GDS) benyttet for å utelukke moderat til alvorlig depresjon blant deltakerne (se *Eksperimentell Prosedyre* og Figur 2). Dette er et selvevalueringskjema med 30 ja/nei-spørsmål som kan avdekke depresjon hos eldre. Skjemaet vurderes til å ha god validitet og reliabilitet. Med grenseverdi på 14 eller over regnes sensitivitet til å være 80% og spesifisitet til 100% (Yesavage, 1983). Helsebiblioteket (u.å.) påpeker at tallene trolig er noe lavere for individer med demens. Intern konsistens (Cronbachs alpha) har blitt beregnet til .94 og test-retest korrelasjon til .85 (Yesavage, 1983). Kartleggingen ble gjort som intervju og deltakere med GDS \geq 14 ble ekskludert.

Én pårørende pr. deltaker fylte ut skjemaene *Neuropsychiatric Inventory* (NPI),

Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly (IQCODE) og *Ascertain Dementia* (AD8) ved Pretest og Posttest 2 (se *Eksperimentell Prosedyre* og Figur 2). Dette for å registrere om pårørende merket endring hos pasienten etter deltakelse i studien. Disse målene ble ikke inkludert i denne studiens analyser.

Samtykke. Alle deltakere skrev under på et samtykkeskjema som ble fylt ut i samarbeid med testleder (se Appendiks A). For at en deltaker skulle bli vurdert samtykkekompetent var MMSE-NR > 16 påkrevd. Dette med bakgrunn i at en lavere skåre ble vurdert til å representere en såpass alvorlig svikt i kognisjon at samtykkekompetanse med stor sannsynlighet var begrenset. Testleder gjorde i tillegg en selvstendig vurdering av samtykkekompetanse under gjennomgangen av samtykkeskjemaet. Dersom testleder fikk inntrykk av at en deltaker ikke forstod hva deltakelse i studien innebar, ble personen vurdert til å mangle samtykkekompetanse (til tross for evt. MMSE-NR > 16).

Nevropsykologiske tester. Kognitiv prestasjon ble målt via MMSE-NR, Klokketesten, D-Kefs *Trail Making Test* (TMT) del A og B, og RBANS. Ved RBANS ble Versjon A av testene benyttet ved Pretest og Posttest 2, og Versjon B ved Posttest 1, for å unngå øvingseffekt. Alle deltakerne fikk presentert testene i den ovennevnte rekkefølgen. Se *Eksperimentell Prosedyre* og Figur 2 for oversikt over tidspunktene for testing.

I denne studien inkluderes mål fra RBANS. RBANS består av 12 deltester som til sammen utgjør de fem indeksene *Oppmerksomhet* (OP), *Verbale Evner* (VE), *Visuospatiale Evner* (VI), *Umiddelbar Hukommelse* (UMH) og *Utsatt Hukommelse* (UTH). Disse gir fem indeksskåre – et for hvert kognitive domene – som summert utgjør en fullskala-skåre for global nevropsykologisk status. Kun RBANS' mål for hukommelse og oppmerksomhet er inkludert i denne studien: deltestene UMH *Ordlister* og *-Historie* som utgjør UMH rå- og indeksskåre, deltestene UTH *Ordlistergjenkalling*, *-Ordlistergjenkjenning*, *-Historiegjengalling* og *-Figurgjenkalling* som utgjør UTH rå- og indeksskåre, samt deltestene OP *Tallhukommelse*

og *-Koding* som utgjør OP rå- og indeksskåre (Randolph, 2013). Dette utgjorde studiens variabler, med samme navn. Indeksskårer ble regnet ut manuelt via framgangsmåten som er beskrevet i RBANS-manualen (se Randolph, 2013).

Den norske oversettelsen av RBANS er lingvistisk og kulturelt validert (Karantzoulis, Novitski, Gold & Randolph, 2013). Normeringsarbeidet ble gjort høsten 2012. Normgruppen bestod av 220 menn og 234 kvinner ($N = 454$) mellom 20:0 og 89:11 år, der aldersgruppene hadde jevn kjønnsfordeling. Videre ble gruppen stratifisert ut fra fire utdanningsnivåer: grunnskole, videregående skole, lavere universitets-/høyskoleutdanning (til og med fire år) og høyere universitets-/høyskoleutdanning (over fire år; Randolph, 2013). RBANS' innhold og struktur ligner andre tester som anvendes klinisk, slik som *The Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS-IV), *Wechsler Memory Scale III* (WMS-III), *Boston Naming Test* og *Judgement of Line Orientation*. Testbatteriet antas dermed å ha god innholdsvaliditet (Randolph, 2013).

Reliabilitet ble ikke vurdert basert på den ovennevnte normgruppen, og de amerikanske reliabilitetskoeffisientene presenteres derfor i den skandinaviske normeringen. Disse oppgir reliabilitet for alle indekser i seks aldersgrupper, og er basert på test-retest og split-half metoder. Gjennomsnittskoeffisientene (på tvers av aldersgruppene) er gode (.80-.89) eller utmerkede (.90 eller høyere) for alle indekser. De er .84-.90 for UMH, .81-.84 for UTH og .82-.88 for OP. I aldersgruppen 60-69 år er koeffisientene .86 for UMH, .85 for UTH og .83 for OP. I aldersgruppen 70-79 år er koeffisientene .89 for UMH, .83 for UTH og .88 for OP. I aldersgruppen 80-89 år er koeffisientene .90 for UMH, .81 for UTH og .85 for OP (Randolph, 2013). Horstmann (2008) oppsummerer at flere studier viser til lignende reliabilitetskoeffisienter og argumenterer for at funnene er solide.

MR-skanning. MR-skanninger ble utført ved bruk av en Siemens 3.0 Tesla Skyra. En T1-vektet MPRAGE 192_SLsekvens (*slice thickness* = 1 x 1 x 1 mm, *echotime* = 3 ms, RT =

2.3 s, *flipangle* = 9°, matrise 256 x 256 x 192 mm) med en total skanntid på 12 min 28 s ble benyttet for opptak av cerebrale bilder for volumetrisk analyse. Alle volummål av hjernen ble estimert av FreeSurfer *software*® (se FreeSurfer, 2013). Hippocampal segmentering for analyse av hippocampale områder ble utført av et spesielt paradigme (se Van Leemput et al., 2009) innebygd i FreeSurfer *software*®. Alle MR-skanningene ble evaluert klinisk av en radiolog.

I denne studien ble data fra MR-skanningene benyttet til diagnostiske vurderinger, og til å simulere en modell for det elektriske feltet som oppstod i hjernen til hver enkelt deltaker (ved HD-tDCS) slik at elektrodeplassing kunne tilpasses individuelt. Ingen MR-data inngikk i analysene.

tDCS. Et Starstim® tDCS-system med *Study Mode Software* ble benyttet (se Neuroelectronics, 2019), noe som sikret dobbelblinding av studien. Stimulatoren ble aktivert av forhåndsdefinerte koder (definert av studiens oppsynsmann), som enten startet aktiv behandling eller placebo-behandling. Dette innebar at verken eksperimentatoren eller pasienten visste hvilken type stimulering som ble igangsatt. Under placebo-stimulering ble strømmen redusert til null i løpet av 30 s, og ingen av partene kunne skille mellom denne og aktiv behandling. Stimulatoren er CE-godkjent og har blitt brukt i omfattende grad innen forskning på tDCS.

Stimuleringen ble utført v.h.a. HD-tDCS med et 4 x 1 ring-oppsett over vDLDPFK. Den anodale elektroden sendte ut 2 mA likestrøm, som er den anbefalte styrken basert på flere grunnleggende og kliniske tDCS-studier (Thair et al., 2017; se også oppsummeringen av studier innledningsvis). Elektrodeplassing ble individuelt tilpasset basert på en simulert modell av det elektriske feltet som oppstod i hver enkelt deltakers hjerne som følge av HD-tDCS. Modellen var basert på MR-skanning av deltakernes hode (se *MR-skanning*). SimNIBS (se SimNIBS, 2019) ble benyttet til dette formålet. Følgende elektrodeplassing ble testet

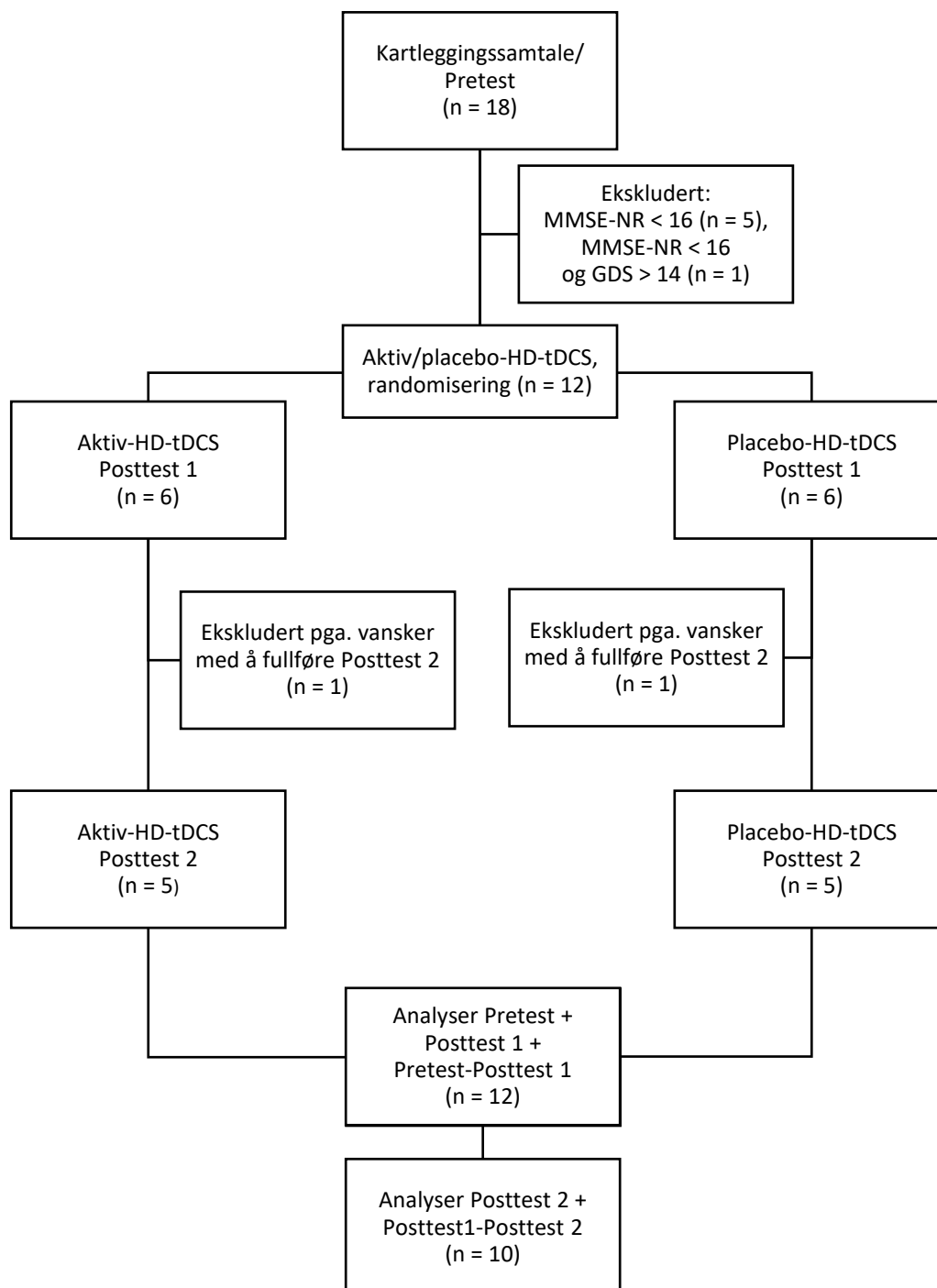
for hver enkelt hjerne for å finne ut hvilket oppsett som ga mest positiv stimulering: anode F3 og katoder F5, FC3, F1 og AF3, anode F5 og katoder AF3, F7, FC5 og F3, anode FFC5h og katoder F5, FC5, FC3 og F3, anode FC3 og katoder F3, FC5, C3 og FC1, anode FFC3h og katoder F3, FC3, FC1 og F1, anode F1 og katoder F3, FC1, FZ og AF3, anode AF3 og katoder F3, AFF1h, Fp1, AFF5h, anode AFF5h og katoder AF7, F5, F3 og AF3.

Alle fikk påført EMLA bedøvelseskrem 30 min før stimulering for å redusere irritasjon av hodebunnen. Eventuelle bivirkninger (som ubehag, rødhet, kløe og svie) ble fulgt opp av testleder. Testleder fulgte med på rødhet under stimuleringen, og før nye stimuleringer ble hver deltaker og dens pårørende spurt om forrige stimulering medførte bivirkninger.

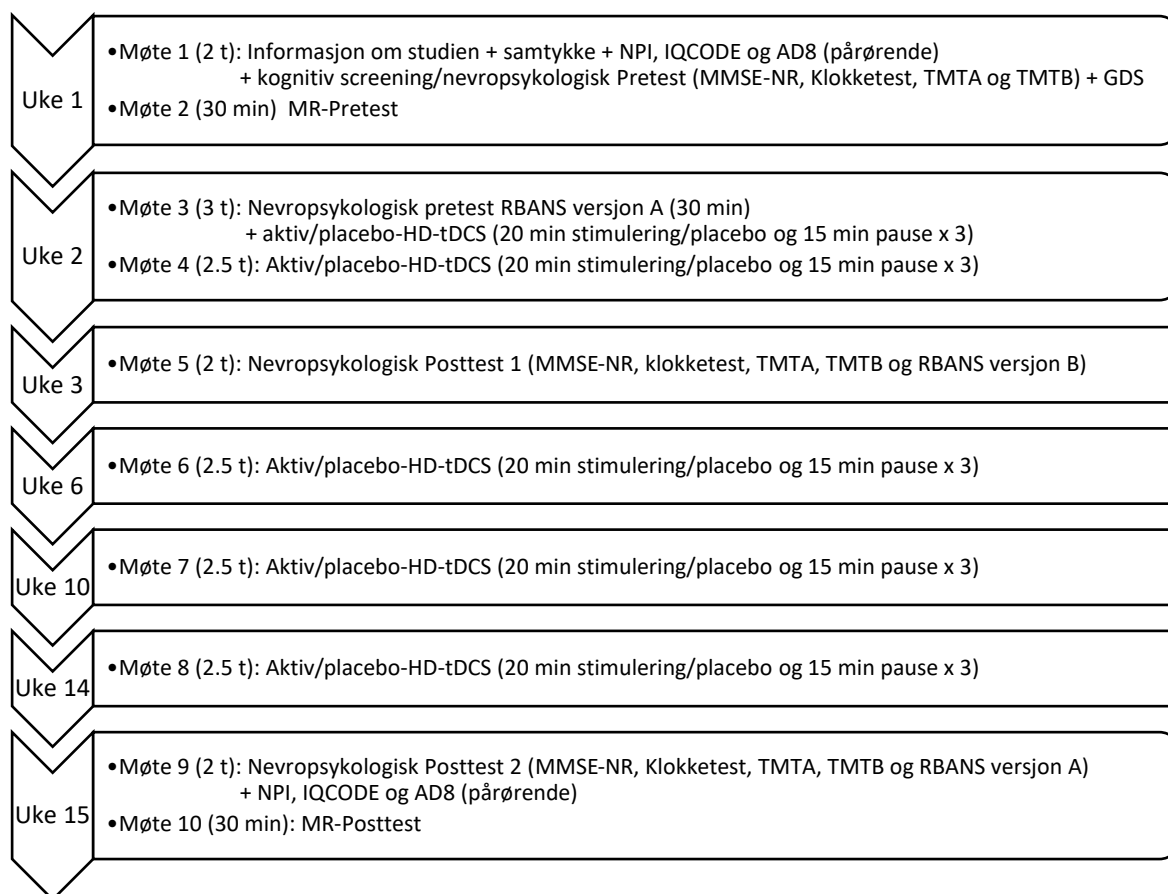
Eksperimentell Prosedyre

Deltakerne gjennomgikk en prosedyre som bestod av 10 møter over 15 uker, og som til sammen utgjorde 20 timer (se Figur 2). I Uke 1 stilte rekrutterte deltakere til et kartleggingsmøte på to timer. Informasjon om studien ble gitt og samtykke ble innhentet. Deltakerne gjennomgikk kognitiv screening/nevropsykologisk Pretest med MMSE-NR, Klokketesten, TMTA og TMTB, samt intervju for GDS, samtidig som pårørende fylte ut NPI, IQCODE og AD8 for å beskrive pasientens tilstand. Deltakere med resultater som indikerte langtkommet demens ble ekskludert fra studien. Senere i Uke 1 stilte deltakerne til MR-Pretest på 30 min. I Uke 2 ble først et møte på tre timer avholdt, som bestod av RBANS Pretest etterfulgt av aktiv/placebo-behandling til aktiv-/placebogruppen. Andre gjøremål enn pretesting måtte utføres i de innledende møtene, og for å ta hensyn til at pasientgruppen raskt blir sliten ble RBANS Pretest og øvrige pretester avholdt på ulike tidspunkt. Senere i uken ble et møte på to og en halv time avholdt, kun med aktiv/placebo-behandling til aktiv-/placebogruppen. I Uke 3 ble Posttest 1 av kognitiv funksjon, inkludert alle nevropsykologiske tester, gjennomført på to timer. Deretter ble en ny runde på to og en halv time med aktiv/placebo-behandling gitt til aktiv-/placebogruppen i Uke 6, 10 og 14. I Uke 15

ble Posttest 2 av kognitiv funksjon, inkludert alle nevropsykologiske tester, gjennomført på to timer. Samtidig fylte pårørende ut NPI, IQCODE og AD8 for å beskrive pasientens tilstand. Senere i uken stilte deltakerne til MR-Posttest på 30 min. I hver seksjon med aktiv/placebo-HD-tDCS mottok deltakerne aktiv/placebo-stimulering i 60 min (20 min stimulering, 15 min pause, 20 min stimulering, 15 min pause, 20 min stimulering). Alle møtene ble avholdt ved Institutt for Psykologi (IPS) ved Universitetet i Tromsø (UiT), med unntak av MR-skanninger som fant sted ved Radiologisk Avdeling ved Universitetssykehuset i Tromsø (UNN Tromsø). Datainnsamlingen ble gjennomført av en psykolog og tre viderekommende studenter fra profesjonsstudiet i psykologi. Se *Apparat og Prosedyrer* for utfyllende informasjon.



Figur 1. Inklusjons- og eksklusjonsoversikt. MMSE-NR = mini mental status norsk revisjon; GDS = geriatric depression scale; HD-tDCS = high definition transcranial direct current stimulation.



Figur 2. Prosedyreoversikt. NPI = neuropsychiatric inventory; IQCODE = informant questionnaire on cognitive decline in elderly; AD8 = ascertain dementia; MMSE-NR = mini mental status norsk revisjon; TMTA = trail making test A; TMTB = trail making test B; GDS = geriatric depression scale; MR = magnetresonanstomografi; RBANS = the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status; HD-tDCS = high definition transcranial direct current stimulation.

Statistiske Analyser

Tolv deltakere i alderen 61-83 år ($M = 72.17$, $SD = 7.99$) inngikk i analysene for Pretest, Posttest 1 og Pretest-Posttest 1 (ni kvinner, tre menn), og 10 deltakere i alderen 61-83 år ($M = 72.30$, $SD = 7.30$) inngikk i analysene for Posttest 2 og Posttest 1-Posttest 2 (sju kvinner, tre menn). Alle variabler ble inkludert i analysene (se *Nevropsykologiske tester* for alle variabler).

Det har lenge vært kjent at tester for utsatt hukommelse gir gulveffekt tidlig ved AS (Locascio Growdon og Corkin 1995), da denne funksjonen rammes hardt allerede tidlig i forløpet (Randolph, 2013). Det foreligger altså en risiko for at deltakerne kan prestere såpass dårlig allerede fra start at indeksskåren vil ligge på lavest mulige nivå både ved pretest og ved posttestene, selv etter forbedring i kognitiv prestasjon. På bakgrunn av dette ble også råskårer inkludert i analysene.

Data ble analysert i *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®)* Versjon 25 (IBM®, SPSS®, USA). To forutsetninger for bruk av parametriske tester var ikke oppfylt i datasettet: normalitet og varianshomogenitet. En ikke-parametrisk test, Mann-Whitney U , ble derfor benyttet til analyse av data på gruppenivå. Testen sammenlignet median i aktiv- og placebogruppe for alle variabler ved Pretest, Posttest 1 og Posttest 2. Effektstørrelse ble regnet ut via Rosenthals (1991) formel $r = z\text{-skåre}/\sqrt{N}$, der N = totalt antall observasjoner.

Grunnet få deltakere, og derav vansker tilknyttet analyser på gruppenivå, ble *Reliable Change Index (RCI)* benyttet for å oppdage eventuelle endringer av klinisk signifikans hos hver enkelt deltaker. Dette for alle variabler mellom Pretest og Posttest 1 og mellom Posttest 1 og Posttest 2. *RCI* har tidligere blitt brukt til å bestemme signifikant endring innen forskning på både mental og fysisk helse (Ferguson, Robinson & Splaine, 2002). Det foreligger støtte for bruk av *RCI* ved undersøkelser av endring i RBANS indeksskårer (O'Connell, Gould, Ursenbach, Enright & Morgan, 2018). *RCI* ble regnet ut ved hjelp av syntaks gjennom flere steg. Først ble standardfeil av differansen (S_{diff}) mellom måletidspunktene (Pretest til Posttest 1 og Posttest 1 til Posttest 2) for alle variabler regnet ut. Dette ble gjort via formelen $S_{\text{diff}} = [(2SD^2) \times (1 - r)]$, der SD er standardavvik og r er korrelasjonen mellom en variabels verdi ved første og andre måletidspunkt. For RBANS indeksskårer ble normerte SD ($SD = 10$) benyttet. For råskårer ble SD fra Pretest brukt i analysene av Pretest til Posttest 1, og SD fra

Posttest 1 ble benyttet i analysene av Posttest 1 til Posttest 2. Pearsons r ble anvendt i korrelasjonsanalysene. Videre ble endringsskårer som representerte differansen mellom variablenes verdi mellom måletidspunktene (pretest til Posttest 1 og Posttest 1 til Posttest 2) kalkulert gjennom funksjonen *Compute Variables* i SPSS®. Variabelen for første måletidspunkt ble da trukket fra variabelen for siste måletidspunkt. Til slutt ble RCI kalkulert gjennom formelen $RCI = \text{endringsskåre}/S_{\text{diff}}$, for alle variabler fra Pretest til Posttest 1 og fra Posttest 1 til Posttest 2. I tolkningen av RCI ble en grenseverdi på $-1.65 > z > 1.65$ benyttet. Hvilke deltakere som brukte demensmedisin ble analysert manuelt og tatt i betraktning under tolkningen av resultatene.

Resultater

Deskriptiv Statistikk

Informasjon om utvalgets kjønnsfordeling og bruk av demensmedisin, aldersfordeling, og diagnostiske mål presenteres i Tabell 1, Tabell 2 og Tabell 3, respektivt.

Tabell 1

Kjønnsfordelt Frekvenstabell med Informasjon om Demensmedisin for Aktiv- og Placebogruppe for Pretest (N = 12), Posttest 1 (N = 12) og Posttest 2 (N = 10)

Kategori	Pretest og Posttest 1		Posttest 2	
	Aktiv	Placebo	Aktiv	Placebo
<i>n</i>	6	6	5	5
Kvinner	6	3	5	2
Menn	0	3	0	3
Medisin (KEH)	2	3	1	3

Notis. n = antall deltakere; Medisin (KEH) = Demensmedisin acetylkolinesterasehemmere; Aktiv = aktiv-gruppe; Placebo = placebogruppe.

Tabell 2

Gjennomsnitt og Standardavvik for Alder i Aktiv- og Placebogruppe ved Pretest (N = 12), Posttest 1 (N = 12) og Posttest 2 (N = 10)

Kategori	Pretest og Posttest 1		Posttest 2	
	Aktiv	Placebo	Aktiv	Placebo
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Alder	68.83 (6.56)	75.50 (8.41)	70.40 (5.94)	74.20 (8.70)

Notis. *M* = gjennomsnitt; *SD* = standardavvik; Aktiv = aktiv-gruppe; Placebo = placebogruppe.

Tabell 3

Gjennomsnitt og Standardavvik for Diagnostiske mål i Aktiv- og Placebogruppe ved Pretest (Pre; N = 12), Posttest 1 (P1; N = 12) og Posttest 2 (P2; N = 10)

Test	Aktiv	Placebo
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
MMSE-NR Pre	20.67 (3.88)	21.33 (4.76)
MMSE-NR P1	20.83 (4.75)	20.17 (3.37)
MMSE-NR P2	20.80 (5.12)	18.60 (4.04)
GDS	7.00 (3.69)	8.17 (4.02)

Notis. Kliniske grenseverdier MMSE-NR < 16 og GDS ≥ 14. *M* = gjennomsnitt; *SD* = standardavvik; MMSE-NR = mini mental status norsk revisjon; GDS = geriatric depression scale.

Ikke-parametrisk Test Mann-Whitney *U*

Mann-Whitney *U* viste ingen signifikante forskjeller mellom aktiv- og placebogruppen ved Pretest, Posttest 1 eller Posttest 2 for noen av variablene, med unntak av variabelen UTH råskåre ved Pretest (*Mdn* aktiv-gruppe = 14.00, *Mdn* placebogruppe = 20.00), $U = 5$, $z = -2.11$, $p = .04$, $r = -.61$ (se Tabell 4).

Tabell 4

Mann-Whitney U Sammenlikning av Aktiv- og Placebogruppe på RBANS' mål for

Hukommelse og Oppmerksomhet ved Pretest (Pre), Posttest 1 (P1) og Posttest 2 (P2; N = 12)

Variabel	Mdn akt	Mdn plc	U	z	p	r ^a
UMHi_Pre	49.00	40.00	22.00	0.71	.59	.21
UMHr_Pre	20.00	19.00	16.50	-0.24	.82	-.07
UTHi_Pre	40.00	40.00	12.00	-1.48	.39	-.43
UTHr_Pre	14.00	20.00	5.00	-2.11	.04*	-.61
OPi_Pre	71.00	40.00	27.00	1.49	.18	.43
OPr_Pre	31.50	14.50	27.00	1.44	.18	.42
UMHol_Pre	14.00	12.00	22.00	0.64	.59	.19
UMHh_Pre	7.00	10.50	16.00	-0.32	.82	-.09
UTHogk_Pre	0.00	0.50	9.00	-1.89	.18	-.55
UTHogkj_Pre	12.50	15.00	9.50	-1.38	.18	-.40
UTHhgk_Pre	2.50	2.50	21.00	0.49	.70	.14
UTHfgk_Pre	0.00	1.00	9.00	-1.89	.18	-.55
OPth_Pre	10.00	8.00	30.00	1.97	.07	.57
OPk_Pre	22.00	7.50	25.00	1.13	.31	.33
UMHi_P1	52.00	40.00	24.00	1.07	.39	.31
UMHr_P1	23.00	21.50	20.00	0.32	.82	.09
UTHi_P1	40.00	40.00	14.00	-0.84	.59	-.24
UTHr_P1	16.50	20.00	15.50	-0.40	.70	-.12
OPi_P1	68.00	40.00	24.00	1.03	.39	.30
OPr_P1	32.50	17.00	25.00	1.12	.31	.32
UMHol_P1	13.50	13.00	20.50	0.40	.70	.12
UMHh_P1	8.00	6.50	22.50	0.74	.49	.21
UTHogk_P1	0.00	0.00	12.00	-1.00	.70	-.29
UTHogkj_P1	13.00	14.00	16.50	-0.24	.82	-.07
UTHhgk_P1	2.50	2.00	23.00	0.82	.49	.24
UTHfgk_P1	0.00	1.00	9.00	-1.61	.18	-.47
OPth_P1	9.00	8.50	21.00	0.49	.70	.14
OPk_P1	23.50	9.00	23.50	0.88	.39	.25

UMHi_P2	78.00	40.00	19.00	1.53	.22	.48
UMHr_P2	35.00	19.00	16.50	0.84	.42	.27
UTHi_P2	40.00	40.00	9.00	-0.90	.55	-.29
UTHr_P2	17.00	18.00	12.00	-0.11	1.00	-.04
OPi_P2	52.00	40.00	15.50	0.65	.55	.21
OPr_P2	27.00	17.00	16.00	0.73	.55	.23
UMHol_P2	18.00	8.00	18.00	1.23	.31	.40
UMHh_P2	16.00	9.00	17.50	1.05	.31	.33
UTHogk_P2	0.00	0.00	10.00	-1.00	.69	-.32
UTHogkj_P2	14.00	15.00	9.50	-0.64	.55	-.20
UTHhgk_P2	4.00	2.00	17.00	0.96	.42	.30
UTHfgk_P2	0.00	0.00	12.00	-0.15	1.00	-.05
OPth_P2	9.00	8.00	14.50	0.42	.69	-.13
OPk_P2	19.00	11.00	16.50	0.84	.42	-.27

Notis. Effektstørrelse regnet ut via Rosenthals (1991) formel. *Mdn akt* = median aktiv-gruppe; *Mdn plc* = median placebo-gruppe. *U* = Mann-Whitney *U*; *z* = *z*-skåre; *r* = effektstørrelse; UMHi = umiddelbar hukommelse indeksskåre; UMHr = umiddelbar hukommelse råskåre; UTHi = utsatt hukommelse indeksskåre; UTHr = utsatt hukommelse råskåre; OPi = oppmerksomhet indeksskåre; OPr = oppmerksomhet råskåre; UMHol = umiddelbar hukommelse ordliste råskåre; UMHh = umiddelbar hukommelse historie råskåre; UTHogk = utsatt hukommelse ordlistegjenkalling råskåre; UTHogkj = utsatt hukommelse ordlistegjenkjenning råskåre; UTHhgk = utsatt hukommelse historiegjenkalling råskåre; UTHfgk = utsatt hukommelse figurgjenkalling råskåre; OPth = oppmerksomhet tallhukommelse; OPk = oppmerksomhet koding.

^aBeregnet via formelen z/\sqrt{N} .

* $p < .05$.

RCI

I aktiv-gruppen viste én deltaker (Deltaker 3) ingen signifikante endringer ($-1.65 < z < 1.65$; se Appendiks B). Deltaker 2 viste signifikant forbedring på UMH indeksskåre ($z = 7.00$), samt på deltestene UMH Historie ($z = 1.67$) og UTH Historiegjenkalling ($z = 1.67$) fra Posttest 1 til Posttest 2, og signifikant forverring av OP indeksskåre ($z = -1.77$) fra Pretest til Posttest 1. Deltaker 6 viste signifikant forbedring på deltesten UTH Figur-gjenkalling ($z = 2.83$)

fra Pretest til Posttest 1, og signifikant forverring på OP indeksskåre ($z = -4.50$) og på deltesten OP koding ($z = -1.67$) fra Posttest 1 til Posttest 2. Deltaker 7 viste signifikant forverring av OP indeksskåre ($z = -4.36$) fra Pretest til Posttest 1. Deltaker 8 viste signifikant forbedring på UTH indeksskåre ($z = 2.02$) og råskåre ($z = 2.36$) fra Pretest til Posttest 1, på UMH indeksskåre ($z = 7.50$) og råskåre ($z = 1.67$) fra Posttest 1 til Posttest 2, samt på deltesten UMH Historie ($z = 2.08$) fra Posttest 1 til Posttest 2 og på deltesten UTH Ordlistegjenkjenning ($z = 1.98$) fra Pretest til Posttest 1. Samme deltaker viste signifikant forverring på OP indeksskåre ($z = -4.25$) fra Posttest 1 til Posttest 2. Deltaker 10 viste signifikant forbedring på UMH indeksskåre ($z = 9.00$) og råskåre ($z = 1.90$) fra Posttest 1 til Posttest 2, samt på deltesten UMH Historie ($z = 2.92$) fra Posttest 1 til Posttest 2, og signifikant forverring på UMH indeksskåre ($z = -2.77$) fra Pretest til Posttest 1 (se Tabell 5). Se Appendiks B for oversikt over *RCI* for alle deltakere og variabler.

I placebogruppen viste to deltakere (Deltaker 1 og 9) ingen signifikante endringer ($-1.65 < z < 1.65$; se Appendiks B). Deltaker 4 viste signifikant forverring på UMH indeksskåre ($z = -2.00$) fra Posttest 1 til Posttest 2. Deltaker 5 viste signifikant forverring på UMH indeksskåre ($z = -3.33$) fra Pretest til Posttest 1 og på OP indeksskåre ($z = -3.50$) og råskåre ($z = -2.00$) fra Posttest 1 til Posttest 2, samt på deltesten OP Koding ($z = -2.29$) fra Posttest 1 til Posttest 2. Deltaker 11 viste signifikant forbedring på UMH indeksskåre ($z = 2.00$) og UTH indeksskåre ($z = 3.00$) fra Posttest 1 til Posttest 2, samt på deltesten UTH Figurgjenkalling ($z = 3.78$) fra Pretest til Posttest 1. Deltaker 12 viste signifikant forbedring på deltesten UTH Figurgjenkalling ($z = 2.83$) fra Pretest til Posttest 1, og signifikant forverring på samme test ($z = -2.43$) fra Posttest 1 til Posttest 2 (se Tabell 5). Se Appendiks B for oversikt over *RCI* for alle deltakere og variabler.

To deltakere i aktiv-gruppen (Deltaker 2 og 7) og tre deltakere i placebogruppen (Deltaker 5, 11 og 12) brukte medisin (se Tabell 5).

Tabell 5

RCI for RBANS' mål på Hukommelse og Oppmerksomhet for Deltakere og Variabler med Verdier > Grenseverdi i Aktiv- og Placebogruppe ved Pretest-Posttest 1 (Pre-P1; N = 12) og Posttest 1-Posttest 2 (P1-P2; N = 10), Inkludert Medisinbruk hos Aktuelle Deltakere (n = 9)

Variabel	Tidsp.	Aktiv					Placebo			
		2 ^a	6	7 ^a	8	10	4	5 ^a	11 ^a	12 ^a
UMHi	Pre-P1	0.83	0.00	0.00	-1.53	-2.77	0.55	-3.33	-0.97	0.00
	P1-P2	7.00	0.00	-	7.50	9.00	-2.00	0.00	2.00	0.00
UMHr	Pre-P1	0.42	0.83	0.55	-0.69	-1.25	0.42	-1.25	-0.42	-0.42
	P1-P2	1.43	-1.19	-	1.67	1.90	-0.71	-0.24	0.48	0.24
UTHi	Pre-P1	0.00	0.00	0.00	2.02	0.00	0.00	0.00	0.29	0.29
	P1-P2	0.00	0.00	-	0.00	0.00	0.00	0.00	3.00	-1.11
UTHr	Pre-P1	0.00	0.88	0.00	2.36	0.00	-1.47	-0.29	0.29	0.29
OPi	Pre-P1	-1.77	0.12	-4.36	0.24	0.24	0.00	0.94	0.00	0.00
	P1-P2	-0.75	-4.50	-	-4.25	0.75	0.00	-3.50	-0.75	0.00
OPr	P1-P2	-0.44	-1.33	-	-1.33	0.22	0.22	-2.00	-0.22	-0.67
UMHh	Pre-P1	0.65	0.16	0.33	-0.33	-1.47	0.16	-0.33	-0.49	-0.65
	P1-P2	1.67	-1.25	-	2.08	2.92	-0.42	0.42	1.25	1.25
UTHogkj	Pre-P1	0.00	0.79	0.40	1.98	-0.40	-0.40	0.79	-1.19	-0.40
UTHhgk	P1-P2	1.67	0.00	-	-0.83	-0.83	-0.83	0.00	-0.83	0.00
UTHfgk	Pre-P1	0.00	2.83	0.00	0.00	0.00	0.00	0.94	3.78	2.83
	P1-P2	0.00	-0.73	-	0.24	0.00	0.00	-0.24	0.73	-2.43
OPk	P1-P2	-0.21	-1.67	-	-0.83	0.00	0.42	-2.29	0.21	-0.42

Notis. RCI oppgitt i z-skåre. RCI > grenseverdi (-1.65 < z < 1.65) i fet skrift. Aktiv = aktiv-gruppe; Placebo =

placebogruppe; Tidsp. = Tidspunkt; 2-12 = Deltakernumre; UMHi = umiddelbar hukommelse indeksskåre;

UMHr = umiddelbar hukommelse råskåre; UTHi = utsatt hukommelse indeksskåre; UTHr = utsatt hukommelse

råskåre; OPi = oppmerksomhet indeksskåre; OPr = oppmerksomhet råskåre; UMhh = umiddelbar hukommelse

historie råskåre; UTHogkj = utsatt hukommelse ordlistegjenkjenning råskåre; UTHhgk = utsatt hukommelse

historiegjenkalling råskåre; UTHfgk = utsatt hukommelse figurgjenkalling råskåre; OPk = oppmerksomhet

koding.

^aDemensmedisin (acetylkolinesterasehemmere)

Diskusjon

Hensikten med denne studien var å undersøke om individuelt tilpasset HD-tDCS-behandling over vDLDPFK kan medføre forbedring i hukommelses- og/eller oppmerksomhetsfunksjon ved mild AS. Resultatene indikerer bedring i utsatt hukommelse fra Pretest til Posttest 1 i aktiv-gruppen, da gruppen hadde signifikant lavere UTH råskåre enn placebogruppen ved Pretest og ikke ved Posttest 1. Ingen øvrige effekter kunne observeres på gruppenivå. På individnivå indikerer resultatene at HD-tDCS kan bedre hukommelsesfunksjoner hos enkelte deltakere. Fire av fem i aktiv-gruppen viste bedring på en eller flere mål på utsatt og/eller umiddelbar hukommelse. Kun én av de fem viste tilfeller av signifikant forverring av hukommelsesfunksjon. Utslagsprofilene ser imidlertid svært forskjellige ut mellom deltakerne: Noen viser til mange – andre til få eller ingen – eksempler på forbedring. Ingen av resultatene indikerer at HD-tDCS forbedret oppmerksomhetsfunksjon og de fleste deltakerne viste tilfeller av signifikant forverring her. De mange stabile skårene i aktiv-gruppen kunne i utgangspunktet blitt tolket som uttrykk for at HD-tDCS forhindret forverring i kognisjon. Resultatene ble imidlertid ikke tolket på denne måten, da også mange av skårene i placebogruppen forholdt seg stabile. Resultatene indikerer altså at HD-tDCS over vDLDPFK kan medføre forbedring i utsatt og/eller umiddelbar hukommelse hos enkelte AS-pasienter, men at metoden ikke forbedrer oppmerksomhetsfunksjoner i pasientgruppen.

At resultatene som angår hukommelsesfunksjoner var sprikende, er i overensstemmelse med forskningen på området: tDCS over vDLDPFK virker å forbedre hukommelsesfunksjoner hos AS-pasienter i noen tilfeller, og ikke i andre. At noen av pasientene virket å profittere på behandlingen, samt at et eksempel på forbedring i utsatt hukommelse forelå på gruppenivå, er samsvarende med studier som konkluderer med effekt (Andrade et al., 2016; Boggio et al., 2009; Khedr et al., 2014; Masse et al., 2018) og med meta-analyser og oversiktsartikler som uttrykker at metoden virker å ha noe for seg hos

pasientgruppen (Elder & Taylor, 2014; Gonzalez et al., 2018; Hsu et al., 2015; Prehn & Flöel, 2015; Zhao et al., 2017). At andre ikke virket å profittere (eller virket å profittere mindre) av behandlingen, samt at det kun var ett eksempel på gruppeeffekt, er samsvarende med studier som ikke finner effekt (Cotelli et al., 2014) og med meta-analyser som konkluderer med at det foreløpig ikke foreligger nok evidens til å vite om metoden har noe for seg hos pasientgruppen (Chang, Lane & Lin, 2018; Kim, 2017; Lefaucheur et al., 2017; Pellicciari & Miniussi, 2018). Resultatene fremstår altså ikke like tydelig positive eller negative som i andre studier.

Dette kan skyldes flere forhold. For det første kan det tenkes at resultatene ville sett annerledes ut ved bruk av en annen stimuleringsprotokoll. Det foreligger fremdeles usikkerhet rundt hvordan protokoller bør utformes for effekt (eller best mulig effekt) hos AS-pasienter (Fertonani & Miniussi, 2017; Prehn & Flöel, 2015; Woods et al., 2016). Protokoller kan avvike fra hverandre på en rekke punkter, noe som gjør at svært mange ulike kombinasjoner av parametere kan utforskes (se innledningen). Så vidt oss bekjent har ingen tidligere studier undersøkt virkningen av den eksakte protokollen brukt i denne studien. Om denne sammensetningen av parametere er mer eller mindre egnet er derfor vanskelig å vite, men det kan ikke utelukkes at bruk av en annen protokoll ville medført andre resultater.

Tidspunktet/-punktene stimulering gis på, antall stimuleringer, samt hvor lenge stimuleringen gis, kan variere på mange ulike måter og prege resultatene. Det har blitt argumentert for at repetert stimulering over lengre perioder er nødvendig for langvarig effekt (Gonzalez et al., 2018; Prehn & Flöel, 2015). Det foreligger flere eksempler på at 25-30 min daglig stimulering gitt over flere dager, uker eller mnd. har forbedret hukommelsesfunksjoner i uker eller mnd. hos AS-pasienter etter stimulering av temporale områder (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016b; Bystad et al., 2017b) eller av vDLPFK (Andrade et al., 2016; Khedr et al., 2014; Masse et al., 2018). Til sammenligning involverer protokollen brukt i

denne studien lengre stimuleringsvarighet pr. behandlingsdag, færre behandlingsdager og lengre intervall mellom behandlingsdagene. Det kan tenkes at bedre effekt hadde blitt registrert dersom behandlingen i stedet hadde bestått av kortere sesjoner over flere påfølgende dager. Samtidig foreligger også studier som viser til at en slik fremgangsmåte ikke nødvendigvis medfører bedring ved stimulering av temporallappene (Bystad et al., 2016a) eller vDLDPFK (Cotelli et al., 2014). Valgt stimuleringslengde, -varighet og -hyppighet kan ha preget resultatene i negativ retning.

Hvilket hjerneområde som bør stimuleres for effekt (eller best effekt), og hvordan målområdet best nås, er også uvisst. Hvordan dette evt. har preget resultatene er uklart. For det første foreligger det usikkerhet rundt hvilke deler av hjernen som faktisk stimuleres ved bruk av tDCS. Det har bl.a. blitt påpekt at de mange endringene som oppstår i hjernen ved AS (se innledningen) kan påvirke hvor i hjernen stimuleringen ender, noe som igjen kan påvirke behandlingsutfallet (Hsu et al., 2015). Man kan altså ikke vite med sikkerhet at vDLDPFK/kun vDLDPFK blir stimulert i studier som tar sikte på dette. I denne studien ble et individuelt tilpasset elektrodeoppsett og HD-tDCS benyttet. Dette med ønske om å gjøre stimuleringen så fokal som mulig og derav øke sannsynligheten for at vDLDPFK ble stimulert som planlagt. Det foreligger likevel ingen garanti for at dette var tilfellet. I litteraturen understrekes det at nærliggende områder kan stimuleres til tross for at slike hensyn har blitt tatt, og at dette kan medføre uspesifiserte endringer i måten pasientene preges av behandling (Thair et al., 2017). Det kan i tillegg diskuteres om fokal stimulering bør være et mål i utgangspunktet eller ikke. Det har blitt argumentert for at flere områder bør stimuleres samtidig, da hukommelsesfunksjoner styres gjennom nettverk i hjernen og ikke enkeltområder (Kim et al., 2016; Nardone et al., 2012). Det har faktisk blitt spekulert i om det å stimulere enkeltområder kan medføre at hukommelsesnettverket blir mer ukoordinert (Kim et al., 2016). Til tross for at vDLDPFK fremstår som et gunstig mål for stimulering foreligger altså usikkerhet rundt om

området ble stimulert. Om det ble stimulert er det fremdeles usikkert om det skjedde isolert eller om også andre deler av hjernen ble påvirket, og den eventuelle virkningen av dette er uvisst. Det er i tillegg mulig at bedre effekt ville blitt registrert dersom det hadde blitt tatt sikte på å stimulere flere områder samtidig.

Videre kan forhold ved utfallsmålet ha påvirket resultatene i negativ retning. Under posttestene ble RBANS gjennomført sist, noe som kan ha bidratt til at deltakerne var slitne under testingen og kan ha presterte på et lavere nivå enn de ellers ville gjort. I sammenligningen av resultater fra denne og tidligere studier er det av vesentlig betydning at ulike utfallsmål har blitt benyttet. Denne studien er – så vidt oss bekjent – alene om å benytte RBANS (blant studiene som undersøker tDCS ved AS over vDLPFK). Studiene tester altså hukommelse på ulikt vis og varierer i hvilke former for hukommelse som undersøkes. Det kan også argumenteres for at RBANS gir en grundigere kartlegging av hukommelsesfunksjoner enn testene brukt i andre studier (som f.eks. MMSE som har blitt vurdert til å være best egnet som mål for global kognitiv funksjon [Schmitt et al., 2016]). Dette kan ha bidratt til mer beskjedne, men samtidig mer virkelighetsnære, resultater. Videre er tidspunktet/-punktene for testing av betydning. Hos Boggio et al. (2009) ble testingen gjort samtidig som stimulering, og hos Cotelli et al. (2014) og Khedr et al. (2014) ble den gjennomført like etter stimulering, mens denne studien la opp til testing en uke etter stimulering. Kanskje bedre effekt ville blitt registrert dersom de kognitive testene hadde blitt gjennomført nærmere stimuleringstidspunktene. Valg av utfallsmål og tidspunkt for disse kan altså ha bidratt til mer beskjedne resultater.

Flere forhold ved protokollen kan ha bidratt til at denne studiens resultater ble mindre tydelige enn i andre studier, men deler av forklaringen ligger sannsynligvis i noe annet: at ulike pasienter responderer ulikt på samme protokoll og at dette ble tatt hensyn til i denne studiens analyser. Flere har argumentert for at en bestemt protokoll ikke vil kunne gi en

forutsigbar effekt hos alle pasienter, da individuelle karakteristikk har betydning for hvordan behandlingen fungerer (Fertonani & Miniussi, 2017; Prehn & Flöel, 2015). Li et al. (2015) trekker bl.a. frem at forhold som mengde neurotransmittere i hjernen og hvilken hemisfære som er dominant for ulike kognitive oppgaver varierer mellom individer, og vil påvirke resultatene. Antonenko, Hayek, Netzband, Grittner og Flöel (2019) kommenterer at individuelle forskjeller i enda større grad vil være relevant for eldre, da det er stor variasjon i nevronal svekkelse blant denne populasjonen, og at dette sannsynligvis påvirker individuell sensitivitet for mekanismer som induserer plastisitet. Li et al. trekker også frem at individuell variasjon påvirker måten ulike hjerner rammes av samme sykdom på, noe som er høyst aktuelt for utvalget i denne studien. I tillegg foreligger gjerne individuelle forskjeller i hvor langt kommet demens deltakerne har i slike studier, da inklusjonskriteriene gir rom for et relativt stort spenn mellom laveste og høyeste funksjonsnivå i utvalget. Dette er også gjeldene for denne studien. Fertonani og Miniussi (2017) understreker at individuelle forskjeller uten tvil er relevant for resultatene, spesielt når det kommer til kognitive funksjoner, og rapporterer om at det nok foreligger mange slike av betydning som enda ikke er kjente. Med bakgrunn i dette påpeker Horvath, Carter og Forte (2014) og Antonenko et al. at man i gruppebaserte studier risikerer at eventuelle forbedringer hos enkeltdeltakere maskeres av gruppestatistikk. De oppfordrer derfor til at også endringer hos hver enkelt deltaker undersøkes. Dette perspektivet er i samsvar med analysene utført i denne studien og kan forklare mønsteret i resultatene: De fleste oppløftende funnene kom til syne i de individuelle analysene. Perspektivet er imidlertid ikke tatt hensyn til i tidligere studier. Det er derav mulig at studier som viser til tydeligere positive (Boggio et al., 2009; Khedr et al., 2014) eller negative (Cotelli et al., 2014) effekter på gruppenivå, sammenlignet med denne studien, involverte flere deltakere med flere eller færre karakteristikk gunstige for tDCS. Det kan også tenkes at flere studier ville kunnet vise til flere positive funn dersom individuelle analyser hadde blitt

inkludert. At noen deltakere innehar mer fordelaktige karakteristikk for tDCS kan bidra til å forklare mønsteret i denne studiens resultater samt forklare forskjellene i gruppeeffekter mellom denne og andre studier.

Det er i tillegg av stor betydning at resultatene, både i denne og andre studier, bærer preg av små utvalg. Andrade et al. (2016) og Masse et al. (2018) er kausstudier. RCT-studiene av Boggio et al. (2009), Cotelli et al. (2014) og Khedr et al. (2014) involverte flere deltakere pr. gruppe enn denne studien, men hadde likevel små utvalg. Dette er utfordrende fordi resultatene må tolkes med stor forsiktighet. Ikke-signifikante resultater gjenspeiler ikke nødvendigvis mangel på effekt, men kan skyldes at utvalget er for lite til å registrere effekten. Motsatt gjenspeiler ikke signifikante resultater nødvendigvis effekt, men kan ha oppstått tilfeldig (Hackshaw, 2008; Minarik et al., 2016). Det er altså en overveiende mulighet for at konklusjonene som trekkes i denne og/eller i andre studier er feilaktige: Med større utvalg kunne både mer positive og mer negative resultater blitt synlige. Det kan tenkes at denne studiens resultater representerer tilfeldigheter og at reelle effekter av HD-tDCS ikke foreligger, eller tvert om at de underkommuniserer hvor mange pasienter som egentlig vil kunne dra nytte av behandlingen. Det er vanskelig å argumentere for at den ene eller andre påstanden er plausibel, da den tidligere forskningen er utydelig og ingen av dem har overveiende støtte (bl.a. grunnet små utvalgsstørrelser).

Som nevnt indikerer resultatene at HD-tDCS over vDLDPFK ikke forbedrer oppmerksomhetsfunksjon ved AS. Resultatene er samsvarende med den tidligere forskningen på området, som foreløpig viser til få oppløftende funn (se innledningen). På samme måte som for hukommelse kan utforming av protokollen og individuelle forskjeller, samt et lite utvalg, ha bidratt til at positive resultater uteble. Funnene kan virke paradoksale, da resonnetet bak stimulering av vDLDPFK var å bedre hukommelsesfunksjon via bedret oppmerksomhetsfunksjon. Med bakgrunn i de ovennevnte utfordringene i tolkningen av

resultatene kan det tenkes at verken oppmerksomhet eller hukommelse ble forbedret av HD-tDCS (se senere utdypning). Resultatene kan imidlertid forstås på flere måter.

For det første er det en mulighet for at oppmerksomhetsfunksjon ble forbedret uten at testen brukt i denne studien fanget det opp. RBANS involverer flere mål på hukommelse enn oppmerksomhet. I tillegg er det spesielt selektiv oppmerksomhet som trekkes fram som vesentlig for arbeidsminnet, og da antakeligvis for andre hukommelsesfunksjoner (se innledningen), og RBANS gir ikke et isolert mål på dette. Kanskje ville en test som er ment å kartlegge selektiv oppmerksomhet – spesifikt – gitt mer positive resultater. For det andre kan det hende at nevroner i vDLDPFK ikke ble påvirket på en slik måte at oppmerksomhetsfunksjon ble observerbart forbedret, men at stimuleringen styrket områdets forbindelser til andre hjerneområder viktig for hukommelse (se innledningen), og at dette førte til forbedring av hukommelsesfunksjon. Oppmerksomhet kan altså ha blitt forbedret uten at det ble fanget opp eller hukommelsesfunksjon kan ha blitt forbedret uten forbedring i oppmerksomhetsfunksjon.

Studiens resultater kan bære preg av at noen deltakere gikk på demensmedisin, men dette vurderes usannsynlig. I resultatene finnes eksempler på deltakere med og uten medisin som viser forbedring og forverring i aktiv-/placebogruppen. Deltakeren som viser mest framgang (Deltaker 8 fra aktiv-gruppen) gikk ikke på medisin, og deltakeren som viser mest nedgang (Deltaker 5 fra placebogruppen) gikk på medisin (se Tabell 5). Bruk av medikamenter framstår altså ikke utslagsgivende for resultatene.

Mange av de ovennevnte vurderingene taler i favør av at tDCS har potensiale til å forbedre hukommelse (og kanskje oppmerksomhet), men at dette foreløpig ikke har blitt tydelig i studier med tilstrekkelig *power*. Tross optimismen, er det også mulig at tDCS ikke har noen reell effekt blant AS-pasienter. Som nevnt innledningsvis ligger mye av argumentasjonen for å stimulere vDLDPFK i at området svekkes relativt lite sammenlignet med

andre hjerneområder tidlig i sykdomsforløpet. Dette behøver likevel ikke bety at området er tilstrekkelig bevart for effekt: Det kan tenkes at de nevrale endringene som oppstår allerede tidlig ved AS hindrer virkning. Selv om forskningen på effekt blant friske eldre viser til optimistiske funn (Hsu et al., 2015; Prehn & Flöel, 2015), er det ikke en etablert sannhet at metoden forbedrer kognisjon blant friske personer heller (Galli, Vadillo, Sirota, Feurra & Medvedeva, 2018; Tremblay et al., 2014). Det har faktisk blitt argumentert for at de nevrale mekanismene bak tDCS ikke fungerer som i teorien (Horvath, Forte & Carter, 2015), noe som gir grunn til å spekulere i om lavintensitetsstimulering (som tDCS) gir for svak likestrøm til at underliggende nevroner påvirkes i det hele tatt. Muligheten for at tDCS ikke kan forbedre kognitive funksjoner (i betydelig grad), og da spesielt blant AS-pasienter, kan altså ikke utelukkes.

I tillegg kan ikke antakelsene om at HD-tDCS over vDLDPFK kan forbedre hukommelsesfunksjon hos enkelte AS-pasienter, og at metoden ikke kan forbedre oppmerksomhetsfunksjon hos pasientgruppen, fastslås i kraft av denne studien. Dette grunnet dens mange begrensninger. Som tidligere nevnt er utvalgsstørrelsen svært liten. Dette vanskeliggjør sammenligning på gruppenivå og stiller få deltakere til disposisjon for individuelle analyser. Som konsekvens må resultatene tolkes med stor forsiktighet og kan ikke generaliseres. Videre kan de individuelle analysene synliggjøre noen antakelser, men det må tas hensyn til at store svakheter er knyttet til tolkningen av dem. Resultatene viser til spontan bedring hos deltakere i placebogruppen, og signifikant forverring i hukommelsesfunksjon forekom også sjeldent i placebogruppen (ikke bare i aktiv-gruppen). Dette antyder at de observerte tilfellene av forbedring eller mangel på forverring i hukommelsesfunksjon i aktiv-gruppen ikke nødvendigvis er uttrykk for effekt av HD-tDCS, men at de kan representere tilfeldigheter. Videre har det blitt påpekt at forbedring i kognisjon vist ved en kognitiv test ikke nødvendigvis har betydning for pasientens hverdag (Chaytor &

Schmitter-Edgecombe, 2003), og dette tas ikke stilling til i denne studien. I tillegg ble det ikke tatt hensyn til deltakernes utdanningsnivå og det foreligger derfor ikke viten om denne faktoren hadde betydning for resultatene. Studien kommenterer heller ikke eventuelle kjønnsforskjeller eller forskjeller i progresjon avhengig av start-skårer, grunnet den lave utvalgsstørrelsen. Av samme årsak ble heller ikke analyser rundt betydningen av demensmedisin kjørt, og antakelsen om at bruk av demensmedisin ikke var relevant for resultatene er basert på forfatterens tolkning av data. Studien kan dermed bidra til å støtte opp under at individuelle forskjeller sannsynligvis er av betydning, men kan ikke si noe om hvilke forskjeller det kan være snakk om. En annen ulempe er at kognitiv testing kun ble gjennomført en uke etter stimulering, og at det derfor ikke foreligger informasjon om hvor langvarig de potensielle effektene var. Studien har altså mange begrensninger – noen av alvorlig karakter – og konklusjonen kan i beste fall betraktes som en pekepinn.

Samtidig kan funnene sies å gjenspeile den nåværende holdningen til tDCS i forskersamfunnet. Flere argumenterer for at det er urealistisk å forvente at man skal kunne trekke en konklusjon om at tDCS enten er effektivt eller ineffektivt for alle i en gruppe. De mener et slikt perspektiv ikke tar hensyn til kompleksiteten i hvordan hjernen fungerer eller til betydningen av individuelle forskjeller (Antonenko et al., 2019; Fertoni & Miniussi, 2017). Generelt uttrykker forskere i feltet en nøktern holdning til tDCS: De mener metoden kan ha noe for seg i noen tilfeller og ikke i andre, og at dette må undersøkes nærmere (Riggall et al., 2015). Selv om denne studiens resultater ikke er generaliserbare er det altså ikke urimelig å anta at fremtidens forskning vil presentere liknende resultater.

Mange av de aktuelle utfordringene tilknyttet denne studien er som nevnt gjeldende for forskningsfeltet som helhet, noe som begrenser studienes pålitelighet og vanskeliggjør sammenligning mellom dem. Små utvalgsstørrelser, stor variasjon i protokoller og individuelle forskjeller blant deltakerne nevnes. I tillegg trekkes få studier (og da spesielt få

RCT-studier) frem som problematisk (se innledningen og/eller tidligere utdypninger i diskusjonen). Det er viktig at ulike protokoller utprøves for å finne gode kombinasjoner av parametere, og dette stiller krav til flere studier. Flere dobbeltblinde RCT-studier som i tillegg følger opp deltakerne på individuelt nivå bør gjennomføres. Individuelle forskjeller bør registreres og betydningen av slike bør utforskes ytterligere. Studiene bør involvere flere deltakere og langtidseffekter bør undersøkes. Slik vil resultatene sannsynligvis bli tydeligere. Det eventuelle evidensgrunnlaget for metoden vil bli større, man vil få mer kunnskap om hvilke faktorer som spiller inn for effekt, og protokollene vil bli mer effektive og overensstemmende.

Videre forskning bør også besvare spørsmålet rundt om tDCS faktisk stimulerer cerebrale områder i tilstrekkelig grad. En mulig løsning er å benytte MR-basert spektroskopi for å undersøke hvorvidt GABA-funksjon er endret etter stimulering med tDCS (Bachtiar, Near, Johansen-Berg & Stagg, 2015). Dette kan således gi et objektivt svar på om kortikal eksitabilitet er endret etter tDCS-behandling.

Til tross for mange usikkerheter og utfordringer, anbefales videre utforskning av tDCS som intervensjon ved AS. Det er for tidlig å konkludere med at metoden ikke har noe for seg hos pasientgruppen. Riggall et al. (2015) rapporterer at forskningsfeltet preges av optimisme rundt potensialet til tDCS som behandlingsform ved nevrodegenerative sykdommer som AS, tross store metodiske utfordringer og inkonsekvente resultater. At evidensen er utilstrekkelig er ikke ensbetydende med at metoden ikke fungerer. Den innledende argumentasjonen for at forskning på behandling mot AS er svært viktig, samt for at tDCS fremstår som en god kandidat, taler sterkt for videre utforskning.

Denne studiens resultater peker i retning av at HD-tDCS over vDLDPFK kan forbedre utsatt og/eller umiddelbar hukommelse hos noen pasienter med mild AS, men at oppmerksomhetsfunksjon ikke påvirkes. Dette stemmer overens med at den tidligere

forskningen på bruk av tDCS hos AS-pasienter har gitt blandede resultater for hukommelsesfunksjoner, og utelukkende negative resultater for oppmerksomhetsfunksjoner. Resultatene er imidlertid ikke generaliserbare, pga. studiens mange begrensninger, og må tolkes med stor forsiktighet.

Resultatene fremstod heller ikke tydelige, og flere forhold trekkes frem som mulige årsaker til dette: aspekter ved utformingen av stimuleringsprotokollen, individuelle forskjeller blant deltakerne og liten utvalgsstørrelse. Det påpekes at de samme forholdene skaper begrensninger i forskningsfeltet generelt. For å oppnå mer pålitelige og avklarende resultater i fremtiden kreves flere studier – spesielt RCT-studier – som møter disse utfordringene. Videre understrekes det at mer standardiserte protokoller bør utvikles, og at det bør bli mer klarhet i hvilke individuelle faktorer som har betydning for behandlingseffekt, slik at en eventuell målgruppe for behandling kan defineres. Det gis også forslag til tematikk som bør utforskes i fremtidige studier for å undersøke om metoden har effekt. Optimismen tilknyttet forskningsfeltet formidles og viktigheten av videre utforskning tydeliggjøres.

Referanser

- Aldring og helse (2017, 12. oktober). Medisinsk behandling. Hentet fra <https://www.aldringoghelse.no/demens/medisinsk-behandling/>
- Alzheimer Europe (2014). Dementia in Europe yearbook 2014: National care pathways for people with dementia living at home. Hentet fra <https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>
- Alzheimer's Association (2019). 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321-387. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
- Andrade, S. M., de Mendonça, C. T., Pereira, T. C., Fernandez-Calvo, B., Araújo, R. C. & Alves, N. T. (2016). Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study. *Dementia & Neuropsychologia*, 10(2), 156-159. <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1002013>
- Antonenko, D., Hayek, D., Netzband, J., Grittner, U. & Flöel, A. (2019). tDCS-induced episodic memory enhancement and its association with functional network coupling in older adults. *Scientific Reports*, 9, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38630-7>
- Bachtiar, V., Near, J., Johansen-Berg & Stagg, C. J. (2015). Modulation of GABA and resting state functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *eLife*, 4, 1-9. <https://doi.org/10.7554/eLife.08789.001>
- Baddeley, A. (1992). Working memory: The interface between memory and cognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 281-288. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.281>
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., ...Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in

- Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., de Macedo, E. C. & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80(4), 444-447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Brem, A.-K., Ran, K. & Pascual-Leone, A. (2013). Chapter 55: Learning and memory. I A. M. Lozano, & M. Hallett (Red.), *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 116, s. 693-737). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3>
- Brookmeyer, R., Corrada, M. M., Curren, F. C., & Kawas, C. (2002). Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 59(11), 1764-1767. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1764>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G. & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133-1145. <https://doi.org/10.1017/S146114571001690>
- Burton, R. L., Enright, J., O'Connell, M. E., Lanting, S. & Morgan, D. (2015). RBANS embedded measures of suboptimal effort in dementia: Effort scale has a lower failure rate than the effort index. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(1), 1-6. <http://doi.org/10.1093/arclin/acu070>
- Buschert, V., Bokde, A. L. W. & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(9), 508-17. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.113>

- Bystad, M., Fagerlund, A. & Aslaksen, P. M. (2013a). Transcranial direct current stimulation—en behandlingsmetode ved depresjon og Alzheimers sykdom også i Norge? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 50(2), 116-119.
<https://psykologtidsskriftet.no/fagbulletin/2013/02/transcranial-direct-current-stimulation-en-behandlingsmetode-ved-depresjon-og>
- Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H. & Aslaksen, P. M. (2016a). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>
- Bystad, M., Gundersen, N., Nordvang, L. & Rasmussen, I. D. (2017a). Friske eldre og pasienter med Alzheimers demens – En sammenligning av verbal hukommelsesfunksjon. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 55(1), 82-87.
<https://psykologtidsskriftet.no/vitenskapelig-artikkel/2017/01/friske-eldre-og-pasienter-med-alzheimers-demens>
- Bystad, M., Pettersen, K. & Grønli, O. K. (2014). Depresjon eller demens av Alzheimers type? *Tidsskrift for den Norske Legeforening*, 134, 525-528. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.0364>
- Bystad, M., Rasmussen, I. D., Abeler, K. & Aslaksen, P. M. (2016b). Accelerated transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease: A case study. *Brain Stimulation*, 9(4), 634-635. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.018>
- Bystad, M., Rasmussen, I. D., Grønli, O. & Aslaksen, P. M. (2017b). Can 8 months of daily tDCS application slow the cognitive decline in Alzheimer's disease? A case study. *Neurocase*, 23(2), 146-148. <https://doi.org/10.1080/13554794.2017.1325911>

- Bystad, M., Skjerve, A. & Strobel, C. (2013b). Demensutredning ved hjelp av MMSE-NR, klokketesten og pårørendeskalaer. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 50(1), 7-11. <https://psykologtidsskriftet.no/fagartikkel/2013/01/demensutredning-ved-hjelp-av-mmse-nr-klokketesten-og-parorendeskalaer>
- Casey, D. A., Antimisiaris, D. & O'Brien, J. (2010). Drugs for Alzheimer's disease: Are they effective? *Pharmacy and Therapeutics*, 35(4), 208-211. Hentet fra https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873716/pdf/ptj35_4p208.pdf
- Chang, C.-H., Lane, H.-Y. & Lin, C.-H. (2018). Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00201>
- Chaytor, N. & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Review*, 13(4), 181-197. <https://doi.org/10.1023/B:NERV.0000009483.91468.fb>
- Clark, V. P. & Parasuraman, R. (2014). Neuroenhancement: Enhancing brain and mind in health and in disease [Editorial]. *NeuroImage*, 85, 889-894. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.071>
- Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., ... Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00038>
- Csifcsák, G., Boayue, N. M., Puonti, O., Thielscher, A. & Mittner, M. (2018). Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. *Journal of Affective Disorders*, 234, 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.077>

- Da Silva Filho, S. R. B., Barbosa, J. H. O., Rondinoni, C., dos Santos, A. C., Salmon C. E. G., da Costa Lima, N. K., ...Moriguti, J. C. (2017). Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. *NeuroImage. Clinical*, *15*, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.001>
- Das, S., Holland, P., Frens, M. A. & Donchin, O. (2016). Impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) on neuronal functions. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 1-7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00550>
- Dondé, C., Amad, A., Nieto, I., Brunoni, A. R., Neufeld, N. H., Bellivier, F., ...Geoffroy, P.-A. (2017). Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *78*, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.021>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ...Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9*(11), 1118-1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M. & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *Neuroimage*, *74*, 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042>
- Elder, G. J. & Taylor, J.-P. (2014). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: Treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimer's Research & Therapy*, *6*, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0074-1>

- Elsner, B., Kwakkel, G., Kugler, J. & Mehrholz, J. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *14*, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0301-7>
- Ferguson, R. J., Robinson, A. B. & Splaine, M. (2002). Use of the reliable change index to evaluate clinical significance in SF-36 outcomes. *Quality of Life Research*, *11*(6), 509-516. <https://doi.org/10.1023/A:1016350431190>
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., ...Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(7), 493-498. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
- Fertonani, A. & Miniussi, C. (2017). Transcranial electrical stimulation: What we know and do not know about mechanisms. *The Neuroscientist*, *23*(2), 109-123. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
- Folkehelseinstituttet (2018, 14. mai). Demens. Hentet fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens/#mellom-80000-og-100000-har-demens-i-norge-i-dag>
- FreeSurfer. (2013). Freesurfer software suite. Hentet fra <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Freitas, C., Mondragón-Llorca, H. & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology*, *46*(8), 611-627. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.04.001>

- Fukai, M., Bunai, T., Hirose, T., Kikuchi, M., Ito, S., Minabe, Y. & Ouchi, Y. (2019). Endogenous dopamine release under transcranial direct-current stimulation governs enhanced attention: A study with positron emission tomography. *Translational Psychiatry*, 9, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0443-4>
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M. & Medvedeva, A. (2018). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12(2), 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.008>
- Garcia, C., Leahy, B., Corradi, K., & Forchetti, C. (2008). Component structure of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.008>
- Gold, C. A. & Budson, A. E. (2008). Memory loss in Alzheimer's disease: Implications for development of therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(12), 1879-1891. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.12.1879>
- Gonzalez, P. C., Fong, K. N. K., Chung, R. C. K., Ting, K.-H., Law, L. L. F. & Brown, T. (2018). Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00416>
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H. & Black, S. E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in

- Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 986-993. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00986.2003>
- Gutchess, A. (2014). Plasticity of the aging brain: New directions in cognitive neuroscience. *Science*, 346(6209), 579-582. <https://doi.org/10.1126/science.1254604>
- Hackshaw, A. (2008). Small studies: Strengths and limitations. *European Respiratory Journal*, 32(5), 1141-1143. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136408>
- Hanley, C. J. & Tales, A. (2019). Anodal tDCS improves attentional control in older adults. *Experimental Gerontology*, 115, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.11.019>
- Helsebiblioteket (2015, 06. oktober). Alzheimer: Omsorg for personer med demens. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/nevrologi/alzheimer-omsorg-for-personer-med-demens>
- Helsebiblioteket (u.å). GDS – Geriatrisk depresjonsskala. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/psykisk-helse/skaringsverktoy/gds-geriatrisk-depresjonsskala-norsk>
- Helsedirektoratet (2017a, 17. desember). Nasjonal faglig retningslinje om demens. Hentet fra <https://app.magicapp.org/app#/guideline/2273>
- Helsedirektoratet (2017b, 20. desember). Yngre personer med demens. Hentet fra <https://helsedirektoratet.no/demens/yngre-personer-med-demens>
- Helse- og omsorgsdepartementet (2015). *Nasjonal helse- og sykehusplan*. (Meld. St. 11 2015-2016). Hentet fra <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-11-20152016/id2462047/sec1>
- Hohenfeld, C., Werner, C. J. & Reetz, K. (2018). Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *NeuroImage: Clinical*, 18, 849-870. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.013>

- Horstmann, M. (2008). *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Cognitive profile comparisons and cortical-subcortical deviation score classifications* (Doktorgradsavhandling, University of Arkansas). Hentet fra <http://search.proquest.com/docview/304687947?pqorigsite=gscholar>
- Horvath, J. C., Carter, O. & Forte, J. D. (2014). Transcranial direct current stimulation: Five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Frontiers of Systems Neuroscience*, 8, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00002>
- Horvath, J. C., Forte, J. D. & Carter, O. (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia*, 66, 213-236. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.021>
- Hsu, W. Y., Ku, Y., Zanto, T. P. & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2348-2359 <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>
- Huntley, J. D., Hampshire, A., Bor, D., Owen, A. M. & Howard, R. J. (2017). The importance of sustained attention in early Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(8), 860-867. <https://doi.org/10.1002/gps.4537>
- Imburgio, M. J. & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive functions: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.022>
- Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 445-454. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898682/>

- Kallio, E.-L., Öhman, H., Kautiainen, H., Hietanen, M. & Pitkälä, K. (2017). Cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(4), 1349-1372. <https://doi.org/10.3233/JAD-160810>
- Karantzoulis, S., Novitski, J., Gold, M. & Randolph, C. (2013). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Utility in detection and characterization of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(8), 837-844. <https://doi.org/10.1093/arclin/act057>
- Kaufman, L. D., Pratt, J., Levine, B. & Black, S. E. (2012). Executive deficits detected in mild Alzheimer's disease using the antisaccade task. *Brain and Behavior*, 2(1), 15-21. <https://doi.org/10.1002/brb3.28>
- Khedr, E. M., El Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ...Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(275), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>
- Kiejna, A., Frydecka, D., Adamowski, T., Bickel, H., Reynish, E., Prince, M., ...Georges, J. (2011). Epidemiological studies of cognitive impairment and dementia across eastern and middle European countries (epidemiology of dementia in eastern and middle European countries). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(2), 111-117. <https://doi.org/10.1002/gps.2511>
- Kim, Y. J. (2017). Transcranial direct current stimulation as an alternative treatment in patients with Alzheimer's disease. *Brain & Neurorehabilitation*, 10(1), 1-11. <https://doi.org/10.12786/bn.2017.10.e4>

- Kim, K., Ekstrom, A. D. & Tandon, N. (2016). A network approach for modulating memory processes via direct and indirect brain stimulation: Toward a causal approach for the neural basis of memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 134, 162-177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.04.001>
- Koch, G., Di Lorenzo, F., Bonni, S., Ponzio, V., Caltagirone, C. & Martorana, A. (2012). Impaired LTP- but not LTD-like cortical plasticity in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(3), 593-599. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120532>
- Ku, Y. (2018). Selective attention on representations in working memory: Cognitive and neural mechanisms. *PeerJ*, 6, 1-16. <https://doi.org/10.7717/peerj.4585>
- Kumar, S., Zomorodi, R., Ghazala, Z., Goodman, M. S., Blumberger, D. M., Cheam, A., ...Rajji, T. K. (2017). Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with Alzheimer disease. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1266-1274. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3292>
- Lara, A. H. & Willis, J. D. (2015). The role of prefrontal cortex in working memory: A mini review. *Frontiers in Systematic Neuroscience*, 9, 1-7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00173>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ...Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56- 92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, W. D. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford.

- Li, L. M., Uehara, K. & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 1-19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>
- Li, R., Wu, X., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Chen, K. & Yao, L. (2012). Attention-related networks in Alzheimer's disease: A resting functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1076-1088. <https://doi.org/10.1002/hbm.21269>
- Lichtenberg, P. A. (2010). Screening instruments and brief batteries for dementia. I Mast, B.T. & Gerstenecker, A. (Red.), *Handbook of assessment in clinical gerontology* (s. 503-530). London: Elsevier.
- Locascio, J. J., Growdon, J. H. & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 52(11), 1087-1099. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540350081020>
- Malenka, R. C. & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation -- a decade of progress? *Science*, 285(5435), 1870-1874. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1870>
- Masse, C., Chopard, G., Magnin, E., Nicolier, M., Monnin, J., Bennabi, D., ... Vandel, P. (2018). Improvement of response to cueing after left prefrontal transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry*, 8(5), 1461-1464. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000478>
- McGuinness, B., Barrett, S. L., Craig, D., Lawson, J. & Passmore, A. P. (2010). Attention deficits in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(2), 157-159. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.164483>

- Minarik, T., Berger, B., Althaus, L., Bader, V., Biebl, B., Brotzeller, F. ...Sauseng, P. (2016). The importance of sample size for reproducibility of tDCS effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 1-5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00453>
- Motley, S. E. (2018). Relationship between neuromodulation and working memory in the prefrontal cortex: It's complicated. *Frontiers in Neural Circuits*, *12*, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00031>
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., ...Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, *2012*, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2012/687909>
- Neuroelectronics. (2019). Starstim R32. Hentet fra <https://www.neuroelectronics.com/products/starstim/starstim-8/>
- Nielsen, J. D., Madsen, K. H., Puonti, O., Siebner, H. R., Bauer, C., Madsen, C. G., ...Thielscher, A. (2018). Automatic skull segmentation from MR images for realistic volume conductor models of the head: Assessment of the state-of-the-art. *NeuroImage*, *174*, 587-598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.001>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ...Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*(3), 206-203. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation - update 2011.

Restorative Neurology and Neuroscience, 29(6), 463-492. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0618>

Norsk Helseinformatikk (2019, 30. januar). Medisiner mot demens. Hentet fra <https://nhi.no/sykdommer/eldre/demens/demens-medisiner-mot/>

Novitski, J., Steele, S., Karantzoulis, S. & Randolph, C. (2012). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status effort scale. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(2), 190-195. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr119>

O'Connell, M. E., Gould, B., Ursenbach, J., Enright, J. & Morgan, D. G. (2018). Reliable change and minimum clinically important difference (MCID) of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychology Status (RBANS) in a heterogeneous dementia sample: Support for reliable change methods but not the MCID. *Applied Neuropsychology: Adult*, 10, 1-7. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1413575>

Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A. & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric fields during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 109, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>

Pellicciari, M. C. & Miniussi, C. (2018). Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders [Special issue]. *Journal of ECT*, 34(3), 193-202. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095683>

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4-6), 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>

- Prehn, K. & Flöel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 1-14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00355>
- Preston, A. R. & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, 23(17), 764-773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 589-595. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00437-6)
- Priori, A., Hallett, M. & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241-245. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Randolph, C. (2013). *RBANS manual: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*. Norsk versjon. Stockholm: Pearson.
- Random.org. (2019). True random number generator. Hentet fra <https://www.random.org/>
- Riggall, K., Forlini, C., Carter, A., Hall, W., Weier, M., Partridge, B. & Meinzer, M. (2015). Researcher's perspectives on scientific and ethical issues with transcranial direct current stimulation: An international survey. *Scientific Reports*, 5, 1-10. <https://doi.org/10.1038/srep10618>
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research* (rev. utg.). Newbury Park, California: Sage.
- Sampath, D., Sathyanesan, M. & Newton, S. S. (2017). Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal–prefrontal cortex

dysconnectivity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13(1509-1519). <https://doi.org/10.2147/NDT.S136122>

Schmitt, A. L., Livingston, R. B., Goette, W. F. & Galusha-Glasscock, J. M. (2016).

Relationship between the Mini-Mental State Examination and the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in patients referred for a dementia evaluation. *Perceptual and Motor Skills*, 123(3), 606-623. <https://doi.org/10.1177/0031512516667674>

Shaji, K. S., Sivakumar, P. T., Rao, G. P. & Paul, N. (2018). Clinical practice guidelines for management of dementia. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(Suppl. 3), 312-328.

Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840907/>

SimNIBS. (2019). Welcome to simnibs 2.1. Hentet fra <http://www.simnibs.de/>

Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O.

V., ...Johnson, K. A. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Medicine*, 12(1), 27-33. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8109-7>

Strand, N. (2013). Demens og livskvalitet. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 50(1), 67-

69. Hentet fra <https://psykologtidsskriftet.no/forskningsintervju/2013/01/demens-og-livskvalitet>

Strobel, C. & Engedal, K. (2008). MMSE-NR norsk revidert mini mental status evaluering.

Hentet fra https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ah-web-prod/documents/Manual_MMSE-NR.pdf

- Svanberg, E., Spector, A. & Stott, J. (2011). The impact of young onset dementia on the family: A literature review. *International Psychogeriatrics*, 23(3), 356-371. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001353>
- Tan, E. C. K., Hilmer, S. N., Garcia-Ptacek, S. & Bell, J. S. (2018). Current approaches to the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Australian Journal of General Practice*, 47(9), 586-592. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30244564>
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M. & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, 59(1), 201-220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>
- Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R. & Smith, A. D. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS): A beginner's guide for design and implementation. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641>
- Toepper, M. (2017). Dissociating normal aging from Alzheimer's disease: A view from cognitive neuroscience. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2), 331-352. <https://doi.org/10.3233/JAD-161099>
- Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A. & Thèoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, 7(6), 773-783. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.003>
- U.S. National Library of Medicine. (u.å.). ClinicalTrials.gov. Hentet fra <https://www.clinicaltrials.gov/>
- Vacas, S. M., Stella, F., Loureiro, J. C., do Couto, F. S., Oliveira-Maia, A. J. & Forlenza, O. V. (2018). Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms

- of dementia: A systematic review and meta-analysis [Special issue]. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1-10. <https://doi.org/10.1002/gps.5003>
- Van Leemput, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L. L., Augustinack, J., ...Fischl, B. (2009). Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution In vivo MRI. *Hippocampus*, 19(6), 549-557. <https://doi.org/10.1002/hipo.20615>
- Van Veluw, S. J., Sawyer, E. K., Clover, L., Cousijn, H., De Jager, C., Esiri, M. M. & Chance, S. A. (2012). Prefrontal cortex cytoarchitecture in normal aging and Alzheimer's disease: A relationship with IQ. *Brain Structure and Function*, 217(4), 797-808. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0381-x>
- Villamar, M. F., Volz, M. S., Bikson, M., Datta, A., DaSilva, A. F. & Fregni, F. (2013). Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *Journal of Visualized Experiments*, 77, 1-15. <https://doi.org/10.3791/50309>
- Weissberger, G. H, Strong, J. V., Stefanidis, K. B., Summers, M. J., Bondi, M. W. & Stricker, N. H. (2017). Diagnostic accuracy of memory measures in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 354-388. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9360-6>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., ...Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neuropsychology*, 127(2), 1031-1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Woods, B., Arosio, F., Diaz, A., Gove, D., Holmerová, I., Kinnaird, L., ...Georges, J. (2019). Timely diagnosis of dementia? Family carers' experiences in 5 European countries.

International Journal of Geriatric Psychiatry, 34(1), 114-121. <https://doi.org/10.1002/gps.4997>

World Health Organization (2017, 12. desember). Dementia. Hentet fra <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Zanetti, O., Solerte, S. B. & Cantoni, F. (2009). Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(Suppl. 1), 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.035>

Zhang, Z., Zheng, H., Liang, K., Wang, H., Kong, S., Hu, J., ...Sun, G. (2015). Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 585, 160-165. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.050>

Zhao, H., Qiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O., Li, Y., ...He, Q. (2017). Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): Clinical applications and safety concerns. *Frontiers in Psychology*, 8, 1-17. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00685>

Appendiks A

Informasjon om Studien og Samtykkeskjema

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet***”Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) som behandling ved Alzheimers sykdom”*****Bakgrunn og hensikt**

Dette er en forespørsel til deg om å delta i en undersøkelse som prøver ut transcranial direct current stimulation (tDCS) som en behandlingsmetode ved Alzheimers sykdom. Dette er en behandlingsmetode som på norsk kan oversettes til “transkraniell strømstimulering”. Vi ønsker å undersøke om denne behandlingen kan gi bedre hukommelse. Vi kommer til å gjennomføre noen tester før og etter behandlingen. Studien gjennomføres ved Institutt for Psykologi.

Kriterier for deltakelse

Vi søker forsøkspersoner av begge kjønn mellom 50 og 80 år. De som deltar må ha diagnosen Alzheimers sykdom. De som deltar må ikke ha alvorlige kroppslige sykdommer som hjerteproblemer, kreft, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller store syns og/eller hørselstap.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer at man får påmontert noen elektroder i hodebunnen, som gir en svak strøm på kun 2mA. Elektrodene stimulerer et område i hjernen som er viktig for hukommelse. Behandlingen innebærer ingen risiko. Alt man trenger å gjøre er å sitte stille i en stol mens behandlingen gjennomføres. Man må gjennom femten slike behandlinger, som varer i 20 minutter hver gang.

Før første behandling, og etter siste behandling vil man bli testet med hukommelsestester for å se om hukommelsen har blitt bedre. Det vil til enhver tid være personell tilstede, og man har anledning til å trekke seg underveis i forsøket dersom man ønsker det. Behandlingen innebærer ingen form for smerte eller ubehag. Halvparten av pasientene med Alzheimers sykdom vil få virksom behandling, mens andre halvparten vil få uvirksom tDCS behandling. Deltakerne får ikke beskjed om hvilken gruppe de er i. Studien innebærer at også at pårørende til pasientene med Alzheimers sykdom fyller ut noen skjemaer.

Det vil bli tatt MR- bilder før og etter behandling. Vi vil sammenligne bildene for å se om det har skjedd noen endringer.

Mulige fordeler og ulemper

Behandlingsmetoden som brukes i denne studien kan i beste fall gi deg bedre hukommelse, noe som er gunstig for din sykdom. Utover dette gir ikke deltakelsen deg noen andre fordeler.

Behandling med tDCS gjøres ved hjelp av elektroder som festes i hodebunnen og innebærer at man må vaske håret etter forsøket. Det kan oppstå noe rødhet eller kløe der elektroden har vært plassert.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Informasjonen som registreres om deg vil kun bli brukt slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysninger og prøver vil bli aidentifisert. En kode knytter deg til dine opplysninger og resultater gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne dine data. Navnelisten som brukes i denne studien vil bli slettet så snart studien er fullført for alle deltakerne. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Spyttprøver for undersøkelse av enkelte gener og noen andre stoffer vil bli oppbevart i en fryser og undersøkt når hele studien er ferdig.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Sier du ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det har noen konsekvenser. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Ingrid Daae Rasmussen (mail: ingrid.d.rasmussen@uit.no).

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer

Kriterier for deltakelse

Vi søker forsøkspersoner av begge kjønn mellom 50 og 80 år. Den som deltar må ha diagnosen Alzheimers sykdom. Dersom man bruker demensmedisiner (Aricept, Reminyl, Ebixa eller Excelon) må man ha brukt denne typen medisiner i mer enn tre måneder for å unngå at dette forstyrrer behandlingen. Personer med alvorlige depresjoner eller alvorlige sykdommer som kreft, hjerteproblemer og KOLS kan ikke delta.

Ansvarlige for studien er Stipendiat/ Psykolog Ingrid Daae Rasmussen og Professor/ Psykologspesialist Per M Aslaksen. Overlege Ole Grønli er medisinsk ansvarlig.

Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?

Dersom du samtykker i å delta kontakter du oss på epost ingrid.d.rasmussen@uit.no for å avtale dato og tidspunkt for oppmøte. Ved ankomst vil du få beskjed om hva du skal gjøre. Første dag vil det bli gjort noen tester for å måle hukommelsen.

Mulige fordeler og ulemper

Siden at vi påfører elektriske stimuleringer kan man oppleve litt kløe i hodebunnen. Dette er helt ufarlig. Første og siste dagen av behandlingen er det også mulig at man blir litt sliten, fordi det skal gjennomføres noen hukommelsestester.

Som deltaker får man muligheten til å prøve ut en ny behandlingsmetode for Alzheimers sykdom og bidra til behandlingsforskning på denne sykdommen.

Studiedeltakerens ansvar

Som deltaker i denne studien er det ditt ansvar å lese informasjonen om deltakelse.

Eventuell kompensasjon til dekning av utgifter for deltakere

De som deltar i studien vil få et gavekort pålydende 1500 norske kroner som kompensasjon for eventuelle utgifter og tidsbruk.

Kapittel B - Personvern, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er navn, alder, fødselsdato og kjønn. Navn vil bli lagret separat fra resultatene som framkommer i studien. Navnelister vil bli slettet så snart studien er fullført for alle deltakerne. Informasjonen om deg skal kun brukes som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og resultater gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Universitetet i Tromsø ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede data og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi og Universitetet i Tromsøs rolle

Studien er finansiert gjennom forskningsmidler fra Helse Nord og Universitetet i Tromsø. Det er ingen økonomiske interessekonflikter som kan påvirke gjennomføringen av studien, eller publiseringen av resultatene.

Forsikring

Alle deltakere i denne studien er dekket av Produktansvarsloven og av særskilt forsikring ved Institutt for psykologi, UIT.

Informasjon om utfallet av studien

Dersom du ønsker det, vil du få tilsendt en skriftlig rapport om resultatene fra denne studien så snart alle deltakerne har gjennomført studien. Dersom du ønsker dette, ber vi deg føre opp kontaktadresse på samtykkeerklæringen som vi beholder.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Appendiks B

RCI for RBANS' mål på Hukommelse og Oppmerksomhet for Alle Deltakere og Variabler i

Aktiv- og Placebogruppe ved Pretest-Posttest 1 (Pre-P1; N = 12) og Posttest 1-Posttest 2

(P1-P2; N = 10), Inkludert Medisinbruk hos Alle Deltakere (N = 12)

Variabel	Tidsp.	Aktiv						Placebo					
		2 ^a	3	6	7 ^a	8	10	1	4	5 ^a	9	11 ^a	12 ^a
UMHi	Pre-P1	0.83	0.00	0.00	0.00	-1.53	-2.77	0.00	0.55	-3.33	0.00	-0.97	0.00
	P1-P2	7.00	0.00	0.00	-	7.50	9.00	0.00	-2.00	0.00	-	2.00	0.00
UMHr	Pre-P1	0.42	-0.55	0.83	0.55	-0.69	-1.25	0.42	0.42	-1.25	0.55	-0.42	-0.42
	P1-P2	1.43	1.43	-1.19	-	1.67	1.90	-1.43	-0.71	-0.24	-	0.48	0.24
UTHi	Pre-P1	0.00	0.00	0.00	0.00	2.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.29
	P1-P2	0.00	0.00	0.00	-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	3.00	-1.11
UTHr	Pre-P1	0.00	0.88	0.88	0.00	2.36	0.00	0.29	-1.47	-0.29	-0.88	0.29	0.29
	P1-P2	0.24	0.12	-0.61	-	0.00	0.12	-0.12	0.24	-0.48	-	1.21	-0.85
OPi	Pre-P1	-1.77	0.00	0.12	-4.36	0.24	0.24	0.00	0.00	0.94	0.00	0.00	0.00
	P1-P2	-0.75	0.00	-4.50	-	-4.25	0.75	0.00	0.00	-3.50	-	-0.75	0.00
OPr	Pre-P1	-1.35	0.00	0.19	-1.15	0.19	0.19	0.00	-0.19	0.96	0.00	0.00	1.15
	P1-P2	-0.44	-0.67	-1.33	-	-1.33	0.22	0.22	0.22	-2.00	-	-0.22	-0.67
UMHol	Pre-P1	-0.16	-1.28	0.80	0.32	-0.48	0.00	0.32	0.32	-1.12	1.28	0.00	0.16
	P1-P2	0.58	1.44	-0.58	-	0.58	0.29	-1.15	-0.58	-0.58	-	-0.29	-0.58
UMHh	Pre-P1	0.65	0.65	0.16	0.33	-0.33	-1.47	0.16	0.16	-0.33	-0.65	-0.49	-0.65
	P1-P2	1.67	0.42	-1.25	-	2.08	2.92	-0.83	-0.42	0.42	-	1.25	1.25
UTHogk	Pre-P1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.29	-1.47	0.00	0.00	-0.29	0.00
	P1-P2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UTHogkj	Pre-P1	0.00	0.79	0.79	0.40	1.98	-0.40	0.79	-0.40	0.79	-0.79	-1.19	-0.40
	P1-P2	0.00	0.00	-0.59	-	0.00	0.59	0.29	0.88	-0.88	-	1.47	0.88
UTHhgk	Pre-P1	0.00	0.40	-0.79	-0.40	1.19	0.40	0.40	0.40	-1.58	-0.40	0.40	-0.40
	P1-P2	1.67	0.83	0.00	-	-0.83	-0.83	-0.83	-0.83	0.00	-	0.83	0.00
UTHfgk	Pre-P1	0.00	0.00	2.83	0.00	0.00	0.00	-0.94	0.00	0.94	0.00	3.78	2.83
	P1-P2	0.00	0.00	-0.73	-	0.24	0.00	-0.24	0.00	-0.24	-	0.73	-2.43
OPth	Pre-P1	0.72	-0.36	-0.72	-0.36	0.00	-0.36	-0.72	0.72	-0.72	1.08	1.08	0.36
	P1-P2	-0.35	-0.70	0.70	-	-0.70	0.35	0.70	-0.35	0.70	-	-1.05	-0.35
OPk	Pre-P1	-1.55	0.17	0.52	-0.86	0.17	0.34	0.34	-0.52	1.20	-0.52	-0.34	0.86

P1-P2	-0.21	-0.21	-1.67	-	-0.83	0.00	-0.21	0.42	-2.29	-	0.21	-0.42
-------	-------	-------	--------------	---	-------	------	-------	------	--------------	---	------	-------

Notis. RCI oppgitt i z-kåre. RCI > grenseverdi ($-1.65 < z < 1.65$) i fet skrift. Aktiv = aktiv-gruppe; Placebo =

placebogruppe; Tidsp. = Tidspunkt; 1-12 = Deltakernumre; UMHi = umiddelbar hukommelse indeksskåre;

UMHr = umiddelbar hukommelse råskåre; UTHi = utsatt hukommelse indeksskåre; UTHr = utsatt hukommelse

råskåre; OPi = oppmerksomhet indeksskåre; OPr = oppmerksomhet råskåre; UMHol = umiddelbar hukommelse

ordliste; UMhh = umiddelbar hukommelse historie råskåre; UTHogk = utsatt hukommelse ordlistegjenkalling;

UTHogkj = utsatt hukommelse ordlistegjenkjenning råskåre; UTHhgk = utsatt hukommelse historiegjenkalling

råskåre; UTHfgk = utsatt hukommelse figurgjenkalling råskåre. OPth = oppmerksomhet tallhukommelse; OPk =

oppmerksomhet koding.

^aDemensmedisin