

Det helsevitenskapelige fakultet - Institutt for psykologi

Transkraniell likestrømsstimulering og Alzheimers sykdom: Forholdet mellom kognitiv prestasjon og vanddiffusjon i hvit substans

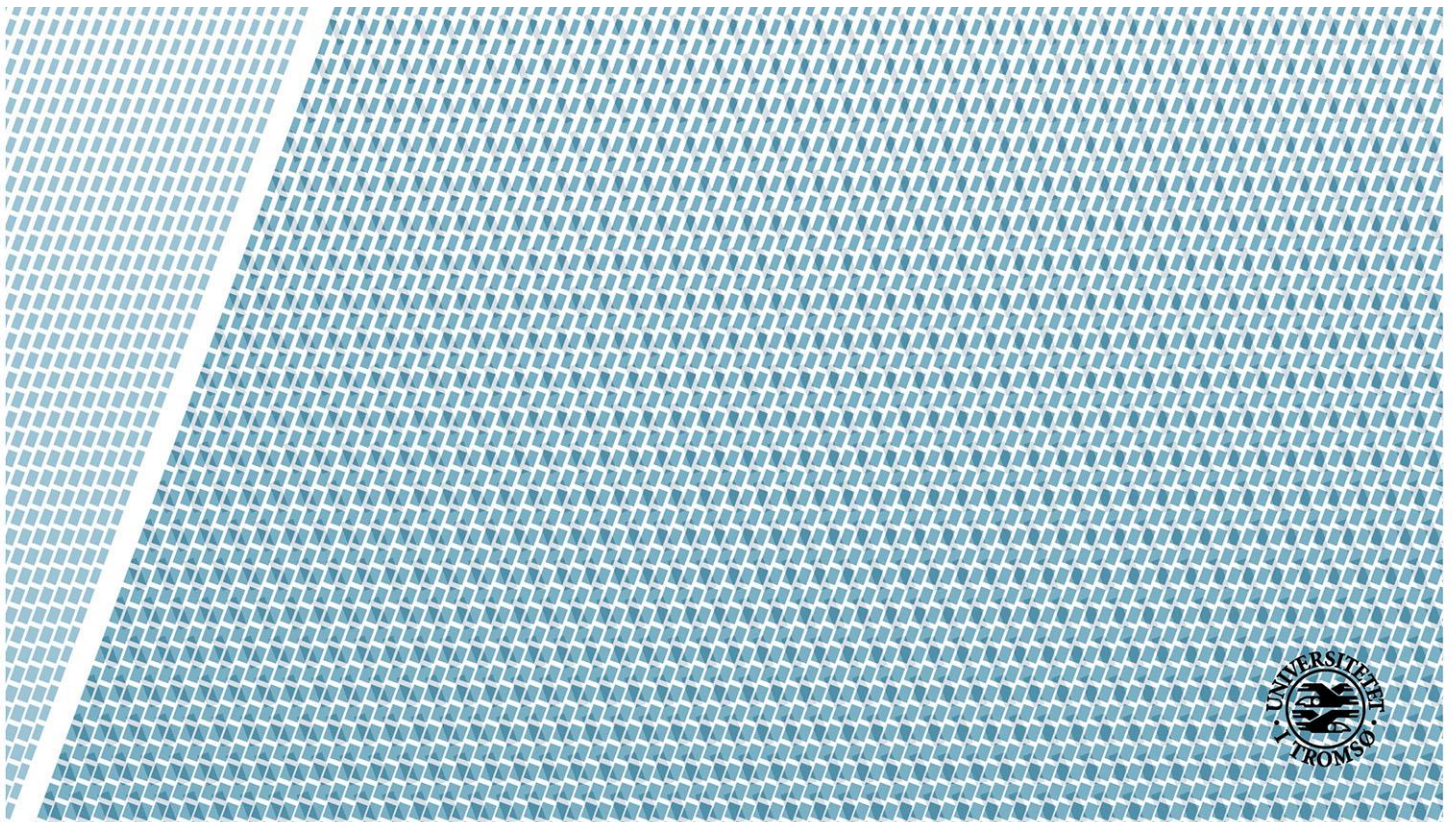
Transcranial Direct Current Stimulation and Alzheimer's Disease: The Relationship Between Cognitive Performance and Water Diffusion in White Matter

Hanne-Elise Stenseth Ballovarre og Kristiane Vollum Bø

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i psykologi, PSY-2901, vår 2020

Veileder: Per M. Aslaksen

Biveileder: Ingrid Daae Rasmussen



Running Head: TDCS OG ALZHEIMERS SYKDOM

Transkraniell likestrømsstimulering og Alzheimer sykdom:

Forholdet mellom kognitiv prestasjon og vanddiffusjon i hvit substans

Transcranial Direct Current Stimulation and Alzheimer's Disease:

The Relationship Between Cognitive Performance and Water Diffusion in White Matter

Hanne-Elise Stenseth Ballovarre og Kristiane Vollum Bø

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 2020

Forord

Vi ønsker å starte forordet med å gi en stor takk til våre veiledere Per M. Aslaksen og Ingrid Daae Rasmussen. Vi sitter igjen med en opplevelse av et godt samarbeid og er takknemlige for kunnskapen vi har tilegnet oss i løpet av arbeidet med hovedoppgaven. Vi setter pris på den gode støtten og veiledningen vi har fått i arbeidsprosessen.

Datamaterialet ble originalt innsamlet til doktorgradsavhandlingen til veileder Ingrid Daae Rasmussen. Den ene kandidaten har vært involvert i dette prosjektet og fikk ut ifra dette en interesse for å skrive om Alzheimers sykdom og tDCS behandling. Den andre kandidaten har i flere år arbeidet innenfor eldreomsorgen. Basert på sine erfaringer har kandidaten fått en økende interesse for demens og alternative behandlingsmuligheter. Kandidatene har hatt et godt og tett samarbeid i løpet av prosessen. Oppgavens utforming og innhold har blitt diskutert og drøftet jevnlig mellom kandidatene.

Kandidatene har ikke vært med i selve utformingen av studien, men en av kandidatene har deltatt i deler av datainnsamlingen. Foruten om dette har arbeidsfordelingen vært lik. Kandidatene har utformet forskningshypoteser på egenhånd. Forskningslitteratur har blitt innhentet av kandidatene og med hjelp fra veiledere. Veileder Ingrid Daae Rasmussen har hjulpet kandidatene med koding av variabler. Kandidatene har plottet inn deler av datamaterialet i *Statistical Package for the Social Sciences*. Statistiske analyser har blitt gjennomført i samarbeid med veileder Per M. Aslaksen. Diffusjons tensor avbildning har blitt gjennomført av veileder Per M. Aslaksen. Kandidatene har drøftet resultatene med veileder.

Sammendrag

Hovedoppgaven for graden Cand. Psychol. i PSY-2901, *Transkraniell likestrømsstimulering og Alzheimer sykdom: Forholdet mellom kognitiv prestasjon og vanddiffusjon i hvit substans*, ble ferdigstilt våren 2020. Forfatterne av oppgaven er Hanne-Elise Stenseth Ballovarre og Kristiane Vollum Bø. Formålet med oppgaven var å undersøke effekten av anodal *high definition (HD)*-tDCS over venstre dorsolateral prefrontal cortex hos pasienter med Alzheimers sykdom. Utfallsmål var prestasjoner på tester for oppmerksomhet, utsatt hukommelse og på *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* total indeksskåre. Diffusjons tensor avbildning ble også benyttet for mål på fraksjonell anisotropi (FA), gjennomsnittlig diffusjon (MD), aksonal diffusjon (AD) og radial diffusjon (RD) i fiberbanene venstre *anterior thalamic radiation*, venstre *cingulum cingular bundle* og *forceps minor*. Resultatene ga ikke indikasjon for at anodal HD-tDCS kan forbedre kognitiv prestasjon hos pasienter med Alzheimers sykdom. Det ble imidlertid observert en tendens til at deltakere med høyere FA og lavere MD, RD og AD viste en mer stabil kognitiv prestasjon i etterkant av tDCS behandlingen. Effekten var mest fremtredende for hukommelsesfunksjon.

Innledning

Demens er en fellesbetegnelse på hjernesykdommer som kjennetegnes av progredierende svekkelse eller betydelige endringer av kognitive, emosjonelle og personlighetsmessige funksjoner. Den hyppigste formen for demens er Alzheimers sykdom som utgjør om lag 60 % av alle demenstilfeller (Nasjonalforeningen for folkehelsen, 2019b). Alzheimers sykdom karakteriseres ved en markant nedgang i hukommelsesfunksjon og andre kognitive evner (Dennis & Thompson, 2014; Ohlhauser, Parker, Smart & Gawryluk, 2019). Dette medfører betydelige endringer i atferd og daglig funksjon for den rammede etter hvert som sykdommen utvikler seg. Sykdommen rammer hovedsakelig personer over 65 år og risikoen øker med levealderen (Leandrou, Petroudi, Kyriacou, Reyes-Aldasoro & Pattichis, 2018).

Det finnes ingen sikre tall på forekomsten av demens i Norge. Dette skaper utfordringer med å planlegge et tilpasset tjenestetilbud. Basert på studier fra andre europeiske land ble det i 2013 likevel estimert at om lag 80 000 personer var rammet av demens i Norge. Det er rimelig å anta at forekomsten vil være høyere på nåværende tidspunkt. Dette skyldes en høyere levealder i Norge enn i resten av Europa og vesten forøvrig (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012, s. 12). Metaanalyser har anslått en prevalens på omtrent 1,5 % ved 65 års alderen. Prevalensen antas å dobles hvert fjerde år og vil være ca. 30 % ved 90 års alderen (Kiejna et al., 2011). Sykdommen rammer også yngre personer. I 2019 ble det beregnet at omtrent 4000 mennesker i Norge under 65 år hadde en demensdiagnose (Nasjonalforeningen for folkehelsen, 2019a). Gjennomsnitt levetid etter påvist Alzheimers diagnose er ca. syv år (Hveem, 2018).

Det er kun biopsi etter død som kan påvise Alzheimers sykdom med sikkerhet (Leandrou et al., 2018). Utredningen som blir brukt i dag kan imidlertid gi god indikasjon for å stille en diagnose. Utredning av Alzheimers sykdom består ofte av samtale med pasient og pårørende for å kartlegge sykdomshistorie, nevropsykologisk undersøkelse, kartlegging av psykisk helse og bildediagnostisk undersøkelse for å påvise celledøds, infarktforandringer eller endringer i hvit substans. Det har også blitt mer vanlig å foreta undersøkelser av cerebrospinalvæske med spinalpunksjon (Engedal, 2002). Nevropsykologisk utredning vil kunne gi indikasjon på pasientens kognitive funksjon, men ikke hvordan dette henger sammen med underliggende atrofi. Bildediagnostiske undersøkelser vil kunne gi vesentlig informasjon om dette.

Eksakt årsak til Alzheimers sykdom er uvisst, men sykdommen har blitt assosiert med flere nevropatologiske endringer (Fang et al., 2019; Mattson, 2004). Alzheimers sykdom kjennetegnes av en opphopning av senile plakk og neurofibrillære floker som gradvis fører til en betydelig reduksjon i antall nevrone. Senile plakk er en konsekvens av at proteinet beta-amyloid som virker nevrotoksisk på nevronene, klumper seg sammen utenfor nevronet og blokkerer kommunikasjonen mellom nervecellene. De neurofibrillære flokene oppstår inne i nevronene og skyldes at proteinene fosforylert tau og total tau nøster seg sammen og rundt hverandre. Dette skyldes en kjemisk prosess omtalt som fosforylering (Mattson, 2004). Etter hvert som mengden floker når et maksimum vil det medføre celledød. Senile plakk og neurofibrillære floker finnes også hos friske mennesker, men hos personer med Alzheimers vil omfanget være av den mengde at hjernen ikke klarer å kvitte seg med dem (Fang et al., 2019).

I starten av sykdomsforløpet har det blitt observert atrofi av GABAerge neuroner i lag 2 i entorhinal cortex og av pyramideceller i lag tre og fem i CA1 området i hippocampus (Scharfman & Chao, 2013). Atrofi i disse områdene sammenfaller med de tidlige symptomene som observeres ved Alzheimers sykdom, eksempelvis en nedgang i hukommelse og oppmerksomhetsfunksjon (Du et al., 2004; Zhang et al., 2015). Etter hvert som sykdommen progredierer vil det oppstå atrofi i flere strukturer i medial temporallapp og andre hjerneområder (Braak & Del Tredici, 2018). Dette medfører økt avstand mellom sulci og økt ventrikkelvolum (Engedal, 2002). Det oppstår også nevrokjemiske endringer i form av en økning eller reduksjon i ulike nevrotransmittere og nevromodulatorer (Verdens helseorganisasjon, 1999, s. 45).

Det finnes to medikamentgrupper som er godkjent for behandling av Alzheimers sykdom. Kolinesterasehemmere har som hensikt å redusere nedbrytningen av acetylkolin i den synaptiske spalten (Landmark & Reikvam, 2008). Memantin har som hensikt å hemme virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat (Birks, 2006; Engedal, Brækhus & Gjerstad, 2004). Medikamentene har vist seg å kunne ha en moderat symptomlindrende effekt, men effekten har vært individuell (Knapskog, 2019) og begrenset (Elder & Taylor, 2014). Det har blitt rapportert om ulike bivirkninger ved bruk av medikamentene, som eksempelvis plager med mage og tarm, samt opplevd kvalme. I visse tilfeller har det også medført en forsterkning av hukommelsessvikten og en forvirringstilstand omtalt som delirium (Norsk Helseinformatikk, 2019).

Ikke-medikamentelle behandlingsmetoder for Alzheimers sykdom er under utvikling. Eksempler på slike behandlingsmetoder er kognitiv trening, kognitiv rehabilitering og kognitiv stimuleringsterapi. Disse kan enten bli brukt alene eller i kombinasjon med

medikamentell behandling. Det har blitt rapportert om små, men signifikante fordeler ved å bruke slike metoder (Ballard, Khan & Clark, 2011).

Til tross for at det finnes flere ulike behandlingstilnærminger ved Alzheimers sykdom, er det per i dag ingen behandling som kan stoppe eller reversere sykdomsutviklingen (Malik & Robertson, 2017). Manglende tilgang på effektiv behandling har blitt omtalt som en av de største utfordringene innenfor moderne medisin (Winblad et al., 2016).

Transkraniell likestrømsstimulering

På grunn av begrenset effekt av dagens behandlingsalternativ har det blitt økt fokus på å utarbeide nye alternativer til behandling. Et av disse behandlingsalternativene er *transcranial direct current stimulation*, på norsk omtalt som transkraniell likestrømsstimulering (tDCS). tDCS er en ikke-invasiv form for hjernestimulering hvor små elektroder blir festet til hodebunnen og gir en svak strøm på normalt 1-2 mA (Gonzalez et al., 2018). Virkningsmekanismen i tDCS er at stimuleringen endrer nevronets hvilemembranpotensiale slik at den nevralt aktiviteten påvirkes (Nitsche & Paulus, 2009).

Effekt av tDCS på signaloverføring i hjernen

Effekten av tDCS på nevralt eksitabilitet er polaritetsspesifikk. Anodal stimulering har som hensikt å øke nevralt eksitabilitet under og etter stimulering gjennom å øke sannsynligheten for depolarisering. På den andre siden vil katodal stimulering ha en inhibitorisk effekt og øke sannsynligheten for hyperpolarisering (Pini et al., 2018). Moduleringen av synaptisk styrke skyldes mekanismene langtidspotensiering (LTP) og langtidsdepresjon (LTD). LTP er tilfellet ved anodal stimulering hvor det observeres en

langvarig økning i synaptisk styrke som følge av høyfrekvent synaptisk aktivering. Ved katodal stimulering observeres det på den andre siden LTD, som vil si en varig reduksjon i synaptisk styrke. Ifølge Stagg og Nitsche (2011) er LTP og LTD de eneste mekanismene som ser ut til å fremme langvarige funksjonelle endringer i hjernen.

Det observeres ofte dysregulerte NMDA-reseptorer ved Alzheimers sykdom. En antakelse er at dette kan skyldes en opphopning av beta-amyloid. Dette har vist seg å kunne medføre forstyrret aktivitet av glutamat. Forstyrrelsen har blitt assosiert med kognitiv nedgang etterhvert som sykdommen progredierer (Parameshwaranetal, Dhanasekaran & Supperamanian, 2008). Det har også blitt observert en ubalanse i forholdet mellom inhibitoriske GABAerge- og eksitatoriske Glutamaterge neurotransmittere. Denne ubalansen reduserer sannsynligheten for at nevronene vil nå terskelen for aksjonspotensialet (Hansen, 2012). Studier har vist at tDCS kan endre den kortikale plastisiteten til NMDA-reseptorene og dermed bidra til en økt synaptisk funksjon (Hansen, 2012; Stagg & Nitsche, 2011). Clark, Coffman, Trumbo og Gasparovic (2011) fant en økning i glutamatnivåer i parietallappen i etterkant av anodal tDCS behandling. I studien til Stagg et al. (2009) ble det funnet at katodal tDCS medførte en redusert konsentrasjon av glutamat med en sterkt korrelert reduksjon i GABA.

Positive aspekter ved tDCS

tDCS har vist seg som en mulig behandlingsform ved både somatiske og psykiske tilstander. Behandlingen har blant annet vist seg å ha positive effekter på depresjon (Bennabi & Haffen, 2018) og epilepsi (Nitsche & Paulus, 2009). Ifølge Gonzalez og kolleger (2018) har det også blitt funnet en positiv effekt av tDCS på kognisjon hos pasienter med demens.

Boggio og kolleger (2009) stimulerte venstre dorsolateral prefrontal korteks (vDLPFK) og venstre temporallapp hos to grupper med Alzheimers sykdom. Resultatene viste forbedret visuell gjenkjenning hos begge grupper sammenlignet med en kontrollgruppe. Lignende funn har blitt rapportert av Ferrucci og kolleger (2008) for pasienter med Alzheimers. Gruppen som mottok anodal tDCS skåret høyere på en visuell gjenkjenningsoppgave enn kontrollgruppen og en gruppe som mottok katodal tDCS. Andre studier har derimot ikke funnet effekt av tDCS på verbal hukommelse (Bystad et al., 2016) eller global kognisjon (Suemoto et al., 2014).

tDCS har få kjente alvorlige bivirkninger (Antal et al., 2017). Ifølge oversiktsartikler og metaanalyser er de mest rapporterte bivirkningene hodepine, kvalme, insomni, kløe og en følelse av ubehag (Brunoni et al., 2011; Gonzalez et al., 2018; Poreisz, Boros, Antal & Paulus, 2007). tDCS stimulering har blitt omtalt som en godt tolerert behandlingsmetode med lav risiko og lav grad av smerte eller andre ubehagelige opplevelser (Stagg & Nitsche, 2011).

tDCS behandling er enkelt å gjennomføre og krever lite utstyr og opplæring. Det har blant annet blitt gjennomført flere studier som har undersøkt muligheten for hjemmebasert tDCS hvor behandlingen har hatt en positiv effekt ved Alzheimers sykdom (Bystad, Rasmussen, Grønli & Aslaksen, 2017), vaskulær demens (André et al., 2016) og fibromyalgi (Brietzke et al., 2019). I studien til Bystad og kolleger (2017) gjennomførte en pasient med tidlig Alzheimers tDCS behandling på seg selv daglig i 8 måneder. Resultater på det nevropsykologiske testbatteriet *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) viste at pasientens kognitive svekkelser hadde blitt stabilisert. Han hadde også forbedret sine skårer på umiddelbar hukommelse med 39 % og skårer på utsatt

hukommelse med 23 %. Samlet sett antyder resultatene at tDCS kan være en kostnadseffektiv og samfunnsøkonomisk behandlingsmetode.

Anodal tDCS kan vurderes hensiktsmessig for personer med Alzheimers sykdom på et tidlig stadium (Bystad et al., 2016). Dette med bakgrunn i at atrofien enda ikke er langtkommet, slik at stimuleringen kan ta sikte på å påvirke relativt friskt hjernevev. Økt nevralt aktivitet vil være hensikten med stimuleringen, da det observeres en redusert kortikal aktivitet hos personer med Alzheimers sykdom.

Mulige begrensninger ved tDCS

Ved tDCS stimulering blir elektroder plassert over hjerneområdet man ønsker å påvirke. Det vil likevel være utfordrende å kvalitetssikre at det kun er ønsket hjerneområde som blir stimulert. Eksempelvis har Pini og kolleger (2018) vist at anodal tDCS over DLDPFK og parietallappen kan ha en modulerende effekt på nærliggende funksjonelle nettverk. Luculo og Kardosh (2013) har også stilt spørsmål ved om tDCS stimulering av et hjerneområde kan modulere konnektiviteten i andre hjerneområder, og som et resultat av dette styrke eller svekke andre kognitive funksjoner. Hjerneavbildningsteknikker som magnetresonanstomografi (MR) kan bidra til å gi et tydeligere bilde av individets hjerneanatomie, slik at man kan optimalisere stimuleringen av ønsket nevralt nettverk (Pini et al., 2018). I tillegg har *high definition* (HD)-tDCS blitt foreslått som en mulighet for å øke presisjon i stimuleringen (Möller, Nemmi, Karlsson & Klingberg, 2017).

Enkeltbehandlinger med tDCS har vist seg å ha kortvarig effekt med varighet på opptil noen titalls minutter (Stagg & Nitsche, 2011). Flere gjentatte tDCS behandlinger har imidlertid vist seg å kunne føre til en langtidseffekt. Reis og kolleger (2009) undersøkte

effekten av anodal og katodal tDCS stimulering på motoriske ferdigheter hos friske individer. Resultatene viste at stimulering i fem påfølgende dager førte til en økning i motoriske ferdigheter som vedvarte i 3 måneder. Langtidseffekter har også blitt observert hos pasienter med Alzheimers. Boggio og kolleger (2012) stimulerte temporal cortex i fem sammenhengende dager og fant en forbedring på en visuell hukommelsesoppgave som vedvarte i en måned. Khedr et al. (2014) stimulerte vDLPFK i ti dager, samt at gruppen mottok Memantin i to måneder i etterkant av stimuleringen. Sammenlignet med en kontrollgruppe viste tDCS gruppen høyere skårer på Mini Mental Status Evaluering (MMSE). Forskjellen vedvarte i 2 måneder. Det mangler likevel studier som har undersøkt effekten av tDCS over lengre perioder enn dette.

For pasienter med Alzheimers sykdom har tDCS studier i hovedsak undersøkt aspekter ved hukommelsen og i mindre grad oppmerksomhet og andre eksekutive funksjoner (Hanley & Tales, 2019). Det er kun tre studier som har undersøkt effekten av tDCS på oppmerksomhet (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008). Ingen av studiene fant signifikante effekter. Det har imidlertid blitt funnet resultater som indikerer at anodal tDCS over DLPFK kan øke oppmerksomhetskontroll blant friske eldre (Hanley & Tales, 2019; Harty et al., 2014). Det fremkommer at det kan være et behov for flere studier som undersøker effekten av tDCS på oppmerksomhet hos Alzheimers pasienter.

Diffusjon tensor avbildning

I flere studier fremkommer det resultater som tyder på at mikrostrukturelle endringer i myelin kan være en egnet biomarkør for å oppdage Alzheimers sykdom på et tidlig stadium (Mayo, Mazerolle, Ritchie, Fisk & Gawryluk, 2017; Wallhovd & Fjell, 2008). En mye

benyttet teknikk for å undersøke tidlige endringer i hvit substans er diffusjon tensor avbildning (DTI) (Mayo et al., 2017). DTI er en teknikk basert på MR som er spesielt sensitiv for å fange opp endringer i hjernevevets struktur og organisering gjennom å avbilde lokasjon, orientering og anisotropi i hjernens hvite substans (Alexander, Lee, Lazar & Field, 2007). Denne sensitiviteten skyldes at DTI måler vannmolekylers tilfeldige bevegelser (diffusjon) i hjernevevet. I områder uten myelin, slik som i grå substans og cerebrospinalvæsken, vil disse vannmolekylene bevege seg nokså fritt og i flere ulike retninger (Soares, Marques, Alves & Sousa, 2013). I hvit substans vil vannmolekylene derimot i større grad bevege seg langs nervebanene enn på tvers av dem (Wallhovd & Fjell, 2008). En slik retningsavhengighet i vannmolekylens bevegelse betegnes som anisotropisk diffusjon (Alexander et al., 2007).

DTI analysen gir informasjon om en rekke ulike diffusjonsparametere som kan gi indikasjon på akson- og myelinskader (Alexander et al., 2007; Ohlhauaser et al., 2019). De mest rapporterte parameterene er fraksjonell anisotropi (FA) og gjennomsnittlig diffusjon (MD). FA gir informasjon om integriteten i hvit substans. En høy FA indikerer at det er mange myeliniserte nervefibre i området (Wallhovd & Fjell, 2008). MD er et mål på vannmolekylens gjennomsnittlige diffusjon i alle retninger (Mayo et al., 2017). DTI-analysen gir også informasjon om orientering i fiberbanene, hvilket uttrykkes gjennom aksonal diffusjon (AD) og radial diffusjon (RD) som beskriver diffusjon på tvers av fiberbanene.

Målingen av vanddiffusjon i ulike retninger fremstilles tredimensjonalt i flere vokslar. Ved å finne retningen med størst diffusjon gir bruk av DTI mulighet for å lage et traktografisk kart over nervebanene i hjernen (Wallhovd & Fjell, 2008). På grunn av at myelin spiller en avgjørende rolle for effektiv kommunikasjon mellom hjerneområder vil dette kartet indirekte

kunne gi informasjon om nevralt forbindelser og eventuelle avvik som gjerne oppstår ved Alzheimers sykdom (Wallhovd & Fjell, 2008). Dette er ikke mulig å måle med andre former for MR undersøkelser (Rajagopalan et al., 2017).

Nedgang i myelin er ikke kun en del av sykdomsutvikling, da degenerering av hvit substans også kommer til syne i en normal aldringsprosess (Lockhart & DeCarli, 2014). Burzynska og kolleger (2010) fant aldersrelaterte forskjeller i FA og MD i DLPPK og parietallappen, hvor de yngre deltakerne hadde høyere FA og lavere MD enn de eldre. Mayo og kolleger (2017) fant også aldersrelaterte endringer hos friske eldre og eldre med Alzheimers. De fant en nedgang i FA og økning i MD som utviklet seg over ett år i flere områder med hvit substans hos begge grupper. Endringene var derimot størst for gruppen med Alzheimers. I tillegg var det endringer i FA og MD i medial temporallapp og hippocampus strukturer hos gruppen med Alzheimers som ikke var tilstede hos de friske eldre.

Flere studier har funnet en gradvis nedgang i FA etter hvert som Alzheimers sykdom utvikler seg (Acosta-Cabronero et al., 2012; Amlie et al., 2013). Til forskjell fra FA har studier vist at MD og RD ser ut til å øke som en konsekvens av sykdomsutviklingen (Jung, Lee, Kim & Mun, 2015). Funnene for AD har på en annen side vist seg å være tvetydige ved at det både har blitt observert en nedgang (Liu et al., 2013; Sun, Liang, Cross & Song, 2008) og en økning (Acosta-Cabronero et al., 2012) ved starten av sykdomsforløpet. I tillegg har det blitt observert en umiddelbar endring i AD tidlig i sykdomsforløpet som holder seg relativt stabil. Dette er til forskjell fra de andre DTI parametrene hvor det har blitt observert en gradvis endring i løpet av sykdomsforløpet (Amlie et al., 2013; Sun et al., 2008). Funnene gir en indikasjon på at AD og RD kan gi vesentlig tilleggsinformasjon om aksonal ødeleggelse ved Alzheimers sykdom.

I studien til Grieve og kolleger (2007) ble det funnet en nedgang i FA som var assosiert med svakere prestasjon på kognitive tester relatert til oppmerksomhet og øvrige eksekutive funksjoner. Li et al. (2016) studerte grupper med friske deltakere, subjektiv kognitiv svikt (SCI), mild kognitiv svikt (MCI) og Alzheimers sykdom på oppgaver som målte hukommelse. Forskerne fant en reduksjon i FA og økning i MD, RD og AD som varierte langs et kontinuum. Den friske gruppen viste lavest grad av endring i disse DTI parameterne. Endringene økte gradvis fra SCI til MCI og ble mest fremtredende hos gruppen med Alzheimers sykdom. Høyere MD, RD og AD var i tillegg korrelert med svakere skårer på utsatt hukommelse både hos kontrollgruppen og gruppen med MCI. Dette samsvarer med at endringene ble observert i flere strukturer som er antas å spille en rolle i tidlig Alzheimers sykdom, i hovedsak hippocampus, medial temporallapp og posterior cingulate cortex. Lignende observasjoner ble gjort i studien til Selnes et al. (2012) hvor det ble funnet høy grad av atrofi og endringer i FA, MD og RD i medial temporallapp og cingulate complex som er av betydning for hukommelsesfunksjon.

Den økende bruken av DTI har ifølge Amlien og Fjell (2014) bidratt til en endring i måten å betrakte Alzheimers sykdom på. Forskerne beskriver et skifte fra å tradisjonelt anse sykdomsutviklingen som et forløp hvor atrofi i hvit substans følger atrofi i grå substans. Et flertall av tidligere studier har derfor i hovedsak undersøkt mikrostrukturelle endringer i grå substans og lagt mindre vekt på endringer i hvit substans (Cash, Rohrer, Ryan, Ourselin & Fox, 2014). Flere DTI studier har imidlertid vist at atrofi i hvit substans både kan følge atrofi i grå substans, men også finne sted i områder uten betydelig degenerering av grå substans (Alves et al., 2012; Bosch et al., 2012; O'Dwyer et al., 2011). Det har derfor i den senere tid

blitt stilt spørsmål ved om atrofi i hvit og grå substans kan betraktes som to uavhengige prosesser (Amlien & Fjell, 2014; Bosch et al., 2012; Mayo et al., 2017).

Mange studier har vist at tDCS har en effekt på kortikal eksitabilitet i grå substans, men ingen studier har så langt målt effekten av tDCS behandling på baner i hvit substans. Vår studie tar derfor for seg vanndiffusjon i fiberbaner i hvit substans. Studien har to forskningshypoteser. Den første hypotesen omhandler hvordan målene på vanndiffusjon i hvit substans innvirker på tDCS behandlingen. Vi forventer at deltakere med høyere FA vil ha bedre nytte av behandlingen sammenlignet med personer med lavere FA. I tillegg forventer vi at deltakere med høyere MD og RD vil ha svakere forutsetninger for å nyttiggjøre seg av behandlingen. Det forventes at AD i mindre grad vil være av betydning for behandlingseffekten. Den andre hypotesen omhandler i hvilken grad tDCS behandlingen vil ha en effekt på de kognitive utfallsmålene. Vi har en forventning om at tDCS behandlingen vil medføre størst endringer i hukommelse og RBANS total indeksskåre, og i mindre grad for oppmerksomhet.

Metode

Deltakerne i vår studie ble opprinnelig rekruttert til doktorgradsprosjektet til veileder Ingrid Daae Rasmussen. Prosjektet er godkjent av Regionale Ethiske Komite for Medisinsk og Helsefaglig Forskningsetikk (prosjektnummer: 2017/794). Datainnsamlingen ble utført av Rasmussen og tre viderekommende studenter fra profesjonsstudiet i psykologi ved Universitetet i Tromsø.

Deltakere

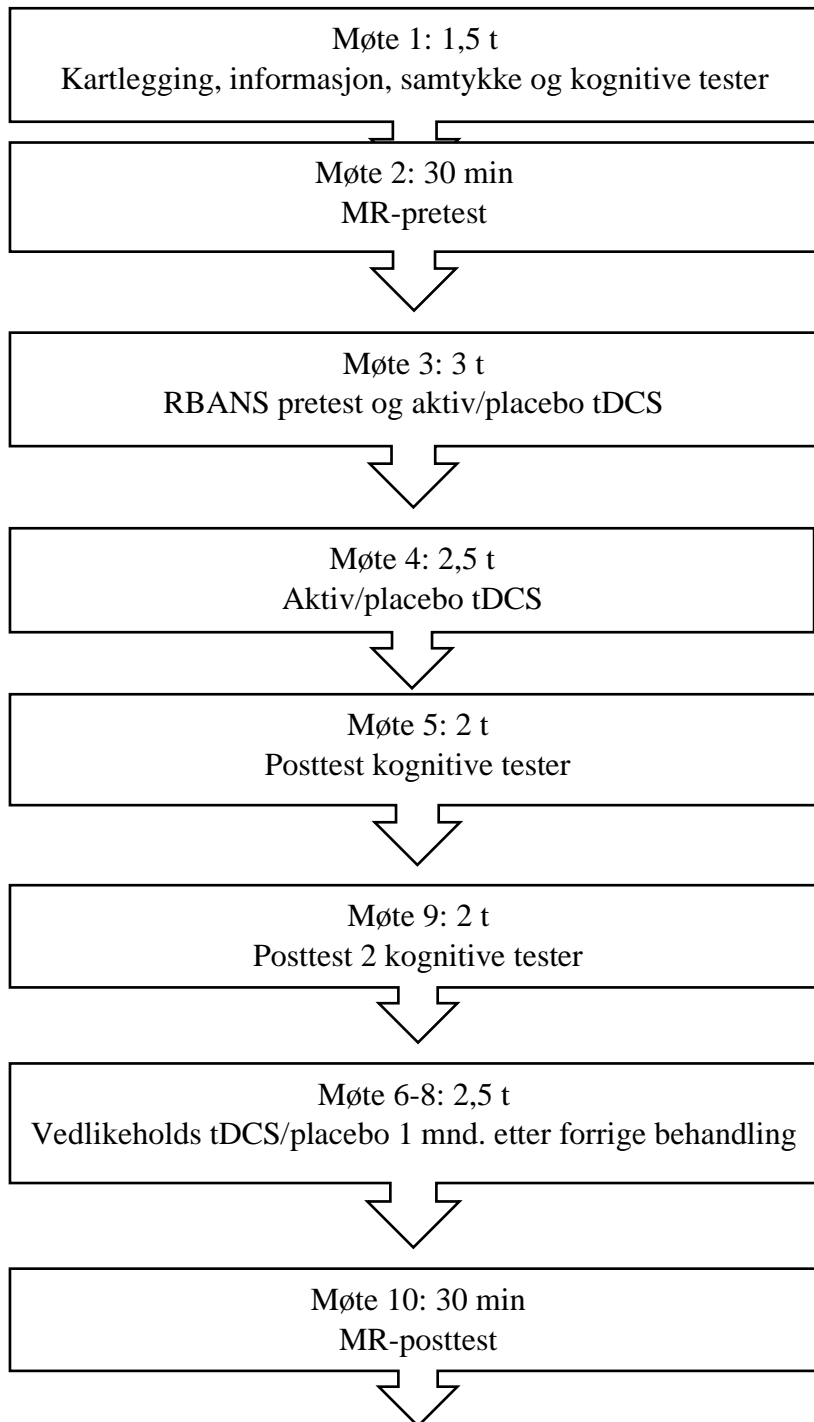
Deltakerne ble rekruttert fra Alderspsykiatrisk avdeling og Geriatrisk Poliklinikk ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN). Pasientene mottok et brev i posten med informasjon om studien og tok selv kontakt ved interesse om å delta. Se appendiks A for utfyllende informasjon om studien og appendiks B for samtykkeskjema. Rekruttering av deltakere startet høsten 2017 og pågår fremdeles. Da data til denne hovedoppgaven ble tatt ut i februar 2020 hadde totalt 30 deltakere blitt innkalt til en kartleggingssamtale. Etter vurdering ble 20 av disse inkludert i studien (15 kvinner og 5 menn). Gjennomsnittsalderen var 73,15 år (SD = 7,45). Inklusjonskriterier var at pasientene var i alderen 50 til 85 år og hadde fått diagnosen Alzheimers sykdom. Pasientene måtte bli vurdert som samtykkekompetente og ha god nok daglig fungering til å kunne bo hjemme. Aktuelle deltakere måtte bo i Tromsø eller nærliggende områder. Dersom pasientene brukte demensmedisiner måtte de ha brukt disse i minimum tre måneder før de fikk delta i studien. Eksklusjonskriterier var alvorlig demens, MMSE skåre under 17, pågående depresjon, andre alvorlige kroppslige sykdommer som hjerteproblemer, kreft, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller store syns og/eller hørselstap. Deltakelsen var frivillig og deltakerne kunne når som helst trekke seg. Deltakerne ble gitt et gavekort på 1500 kr for deltakelsen.

Prosedyre

Deltakerne møtte opp til ti møter i en tidsperiode på 15 uker. Dette utgjorde til sammen 20 timer. Deltakelsen innebar en kartleggingssamtale, pretest, aktiv eller placebo tDCS stimulering, posttest 1 og posttest 2, samt MR undersøkelser ved pretest og posttest. De tre påfølgende månedene møtte deltakerne opp en gang i måneden for vedlikeholds tDCS

behandling. Dette ble gjort for å undersøke langtidseffekter av tDCS. Se figur 1 for mer utfyllende oversikt over prosedyre.

Figur 1. Prosedyreoversikt.



Figur 1. RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; tDCS = transkraniell likestrømsstimulering (transcranial direct current stimulation).

Deltakerne gjennomførte Mini Mental Status Evaluering (MMSE), Klokketest (KT), Trail Making Test (TMT) A og B og Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). De besvarte også Geriatrisk depresjonsskala. Deres pårørende besvarte Neuropsychiatric Inventory, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly og Ascertain Dementia. Deltakerne fikk totalt 15 tDCS behandlinger. For denne oppgaven har vi inkludert testene MMSE, KT, TMT A og RBANS. På bakgrunn av at Rasmussen sin studie fremdeles pågår ble kun posttest 1 anvendt i vår studie. Dette på grunn av at ikke alle deltakerne hadde gjennomført posttest 2.

Utfallsmål

I studien ble det benyttet to hovedutfallsmål for å måle effekten av tDCS behandlingen. Det ene utfallsmålet var skårer på kognitive tester for å kartlegge kognitiv funksjon. Det andre utfallsmålet var DTI parametere som ble benyttet for å undersøke mikrostrukturelle endringer i hjernens hvite substans.

Norsk revidert Mini Mental Status Evaluering (MMSE-NR). MMSE-NR er en screeningtest som brukes for å utrede kognitiv funksjon ved mistanke om kognitiv svekkelse. Testen kan også brukes for å vurdere effekt av behandling ved forløpskontroll. MMSE-NR inneholder oppgaver som er relatert til orientering, hukommelse, språk, aritmetikk, visuospatiale ferdigheter og evnen til å følge enkle instruksjoner (Strobel & Engedal, 2016).

Norsk revidert klokketest (KT-NR3). KT-NR3 er en screeningstest som brukes til kognitiv utredning og forløpskontroll ved demens og annen nevrologisk sykdom. Testen kan også brukes til å vurdere behandlingseffekt. Klokketesten kan indikere svikt i rom-, retnings- og tids orienteringsevne, visuell persepsjon, visuell oppmerksomhet og eksekutiv funksjon (Strobel et al., 2018a).

Norsk revidert Trail Making Test (TMT-NR3). TMT har som formål å måle eksekutive funksjoner ved en visuomotorisk oppgave. TMT del A måler evne til visuell skanning, tidsavhengig visuell fokusert oppmerksomhet og psykomotorisk tempo. TMT del B kan i tillegg til dette måle delt oppmerksomhet, simultankapasitet, arbeidshukommelse, mental fleksibilitet, veksling, planlegging og mental kontroll (Strobel et al., 2018b).

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). RBANS er et standardisert nevropsykologisk testbatteri for personer mellom 20-89 år (Randolph, 2013, s. 11). RBANS består av tolv deltester som inngår i fem indekser og en total indeksskåre. Testbatteriet finnes i to parallelle versjoner slik at man ved gjentatt testing har større mulighet til å redusere potensielle læringseffekter. Versjon A ble brukt ved pretest og posttest 2, mens versjon B ble brukt ved posttest 1.

Indeksen Umiddelbar hukommelse består av deltestene Ordlisteinnlæring og Historieinnlæring. Indeksen måler evne til å huske informasjon umiddelbart etter at den blir presentert. Indeksen Visuospatiale evner består av deltestene Figurkopiering og Linjeorientering. Indeksen har som hensikt å måle deltakers evne til å oppfatte spatiale relasjoner og konstruere en spatialt nøyaktig kopi av en tegning. Indeksen Verbale evner består av deltestene Bildebenevning og Verbal flyt og måler evne til å hente frem ord og

uttrykke seg verbalt. Indeksen Oppmerksomhet består av deltestene Tallhukommelse og Koding. Indeksen måler evne til å huske og prosessere både visuelt og muntlig presentert informasjon i korttidshukommelsen. Den siste indeksen er Utsatt hukommelse og består av deltestene Ordlistegjenkalling, Ordlistegjenkjenning, Historiegjenkalling og Figurgjenkalling. Indeksen har til hensikt å måle anterograd hukommelse (Randolph, 2013, s. 14).

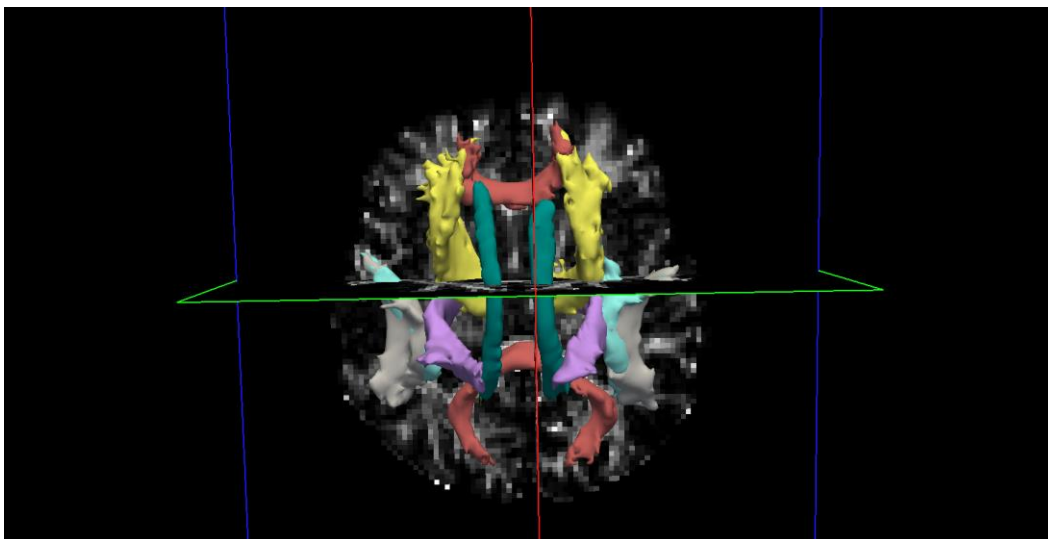
RBANS har blitt utviklet for å overkomme noen av utfordringene som kan oppstå under testing av eldre. Lange tester vil kunne oppleves utfordrende og utmattende (Gontkovsky, Beatty & Mold, 2004). RBANS tar relativt kort tid å administrere samtidig som den er omfattende og sensitiv nok til å identifisere tidlige kognitive svekkelser assosiert med Alzheimers. Batteriet kan også gi mer detaljert klinisk informasjon enn kortere screeninger som MMSE (Garcia, Leahy, Corradic & Forchett, 2008). RBANS kan brukes for oppfølging av progressive sykdommer og for å måle effekten av intervensjoner. Testbatteriet har også vist seg å ha høy test-retest reliabilitet (Duff et al., 2005).

Demografiske faktorer kan påvirke RBANS prestasjoner. Det har blitt funnet signifikant påvirkning av alder (Garcia et al., 2008), utdanning (Duff et al., 2003) og kjønn (Beatty, Mold & Gontovsky, 2003) på skårene. Den kliniske validiteten til RBANS har imidlertid blitt undersøkt i en rekke studier og har blitt vurdert å være høy (Duff et al., 2008; Randolph, Tierney, Mohr & Chase, 1998). Garcia et al. (2008) har dog stilt seg kritisk til den kliniske validiteten, da det i deres studie viste seg å være utfordrende å skille Alzheimers sykdom fra andre former for demens basert på RBANS indeksskårer.

DTI parametere. Det ble tatt MR-bilder av hjernen til deltakerne før oppstart av tDCS behandlingen. Disse ble anvendt til volumetriske analyser og ga mulighet til å studere

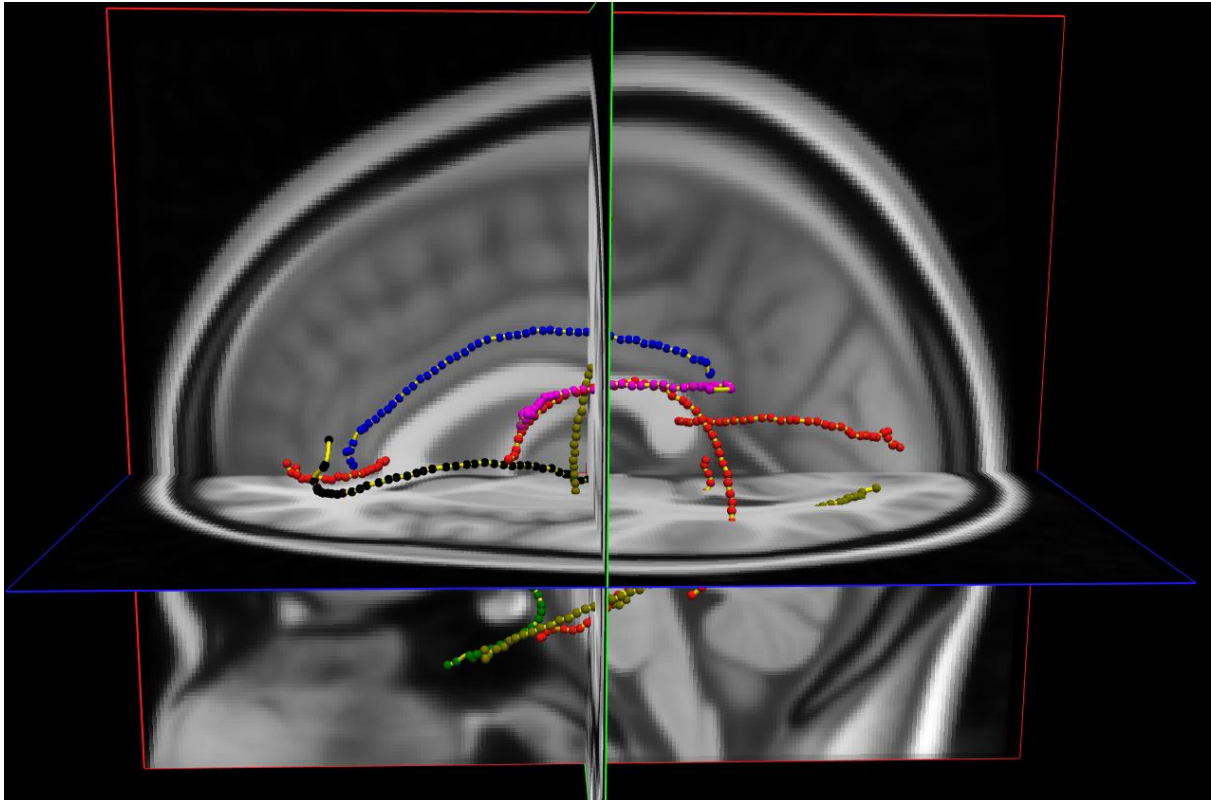
mikrostrukturelle forhold. Følgende diffusjonsparametere ble undersøkt; fraksjonell anisotropi (FA), gjennomsnittlig diffusjon (MD), aksonal diffusjon (AD) og radial diffusjon (RD). FA, MD, AD og RD ble undersøkt i venstre *anterior thalamic radiation* (latr), venstre *cingulum cingular bundle* (lccg) og *forceps minor* (fmin), banen som ligger i fremre del av corpus callosum. Det var tiltenkt at disse fiberbanene ville bli stimulert ved tDCS som en konsekvens av at de var nærliggende området for stimulering, som var vDLPFK. Se figur 2 og figur 3 for visuell fremstilling av banene. Det var av interesse å studere korrelasjonen mellom FA, MD, AD og RD i de ulike fiberbanene og variablene oppmerksomhet, utsatt hukommelse og RBANS total indeksskåre. Bakgrunnen for dette er at det tidlig i sykdomsutviklingen har blitt observert atrofi i hukommelse- og oppmerksomhetsfunksjon. RBANS total indeksskåre er ment å gi et bredt mål på kognitiv funksjon, og det vurderes dermed som hensiktsmessig å studere hvordan denne variabelen korrelerer med diffusjonsparameterene. Globale utfallsmål vurderes som relevante å studere hos personer med Alzheimers sykdom, da sykdommen svekker et flertall av kognitive funksjoner.

Figur 2. Anatomisk lokasjon av fiberbaner sett ovenfra og ned hos en deltaker i studien



Figur 2. I den fremste ruten til vestre ligger venstre anterior thalamic radiation (latr) i gul, venstre cingulum cingular bundle (lccg) i grønn og forceps minor (fmin) i rød.

Figur 3. Gjennomsnittlig anatomisk lokalisasjon av fiberbaner sett fra venstre side



Figur 3. I den øverste ruten til venstre ligger venstre anterior thalamic radiation (latr) i svart, venstre cingulum cingular bundle (lccg) i blå og forceps minor (fmin) i rød.

MR-opptak

MR-opptak ble gjort i en Siemens Skyra 3T skanner på Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Alle MR-skanningene ble evaluert klinisk av en radiolog. En MPRAGE sekvens ble benyttet for T1-vektede sagitale MR-bilder med følgende parametere: TE/TR/TI = 2.98/2300/900 ms, flip angle = 9°, slice thickness på 1.2 mm, og «field of view» (FOV) =

252 X 252 mm. DTI-opptak ble gjort med følgende parametere: TR/TE = 3800/85 ms, b-verdi 1000 s/mm², 60 gradientretninger, oppløsning på 2X2X2 mm³ med 10% slice gap, matrisestørrelse på 122X122, 60 slices, GRAPPA faktor 2 og multibandfaktor 2.

MR-bildene ble brukt til å simulere ulike elektrodeplasseringer for å se hvilken plassering som ga hver deltaker størst anodal stimulering i vDLPFK. Dette ble regnet ut i programmet SimNIBS (Saturnino et al., 2019, s. 4). Følgende elektrodeplasseringer ble testet ut: anode F3 og katode F7, anode F5 og katoder F9, C5, F1, Fp1, anode FFC5h og katoder AF3, F7, FTT7h, FCC3h, anode FC3 og katoder FT7, CP3, FCz, AF3, anode FFC3h og katoder AFF5h, FCC5h, FCC1h, AFF1h, anode F1 og katoder F5, C1, F2, Fp1, anode AF3 og katoder AF7, FFC5h, Fz, Fpz.

tDCS

tDCS behandling ble gitt med *Starstim*® tDCS (Neuroelectronics, 2019). Stimulatoren inneholdt en dobbeltblindingsfunksjon. Dette gjorde at hverken deltaker eller eksperimentator kunne lese av på maskinen om det ble gitt aktiv eller placebobehandling. Først ble det laget to protokoller for stimulering - en placebo og en aktiv. Protokollene ble så lagret som «Gruppe 1» og «Gruppe 2» før de ble låst med et passord. Dette ble gjort av en person som ikke var involvert i datainnsamlingen. Deltakerne fikk utdelt hver sin personlige tresifrede kode, og ble i puljer på 10 og 10 tilfeldig fordelt til en av de to gruppene ved hjelp av et randomiseringsprogram på randomlist.com.

Halvparten av deltakerne mottok aktiv anodal HD-tDCS over vDLPFK, imens den andre halvparten mottok placebo tDCS. Elektrodene ble plassert i et 4 x 1 mønster over vDLPFK, med en anodal elektrode i midten og fire katodale elektroder rundt. Den anodale

elektroden sendte ut 2 mA likestrøm imens de katodale elektrodene sendte ut 0,5 mA likestrøm. Placebo tDCS ga strøm de første 30 sekundene før det så faset ut. Hver tDCS behandling hadde en varighet på 20 minutter med pauser på 15 minutter. Deltakerne fikk EMLA bedøvelseskrem som virket i 30 min før behandlingen startet for å redusere irritasjon av hodebunnen. Dette ga også bedre grunnlag for blinding.

DTI bildeanalyser

Preprosessering av bildene ble gjort med FSL 5.0.7 (FMRIB Software Library, fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/). Dette inkluderte korreksjoner for hodebevegelser, inhomogeniteter i magnetiske felt og eddy-current korreksjoner. Hver deltakers DTI-bilder ble registrert til den enkeltes anatomiske T1-bilde og til et standardisert anatomisk templat (MNI152). T1-bilder ble preprosessert og segmentert i Freesurfer versjon 6.0 (surfer.nmr.mgh.harvard.edu) for å finne subkortikale strukturer som ble benyttet som referanse i analyse av fiberbaner i hvit substans. Analyser av trakter i hvit substans ble gjort med TRACULA (TRActs Constrained by Underlying Anatomy) (Yendiki et al., 2011) som er en del av Freesurfer. TRACULA rekonstruerer 18 trakter i hvit substans og gir gjennomsnittsverdier for volum av traktene, FA, MD, RD og AD i banene. Freeview ble benyttet for anatomisk fremstilling av fibernanene.

Ved DTI er det flere hensyn som bør tas i betraktning for å sikre mest mulig valide resultater. *Eddy currents* er elektromagnetiske forstyrrelser som kan oppstå under MR. Ved å generere sine egne magnetiske felt kan de reduserer presisjon i målene. Dette kan medføre redusert bildekvalitet og feiltolkninger av MR bilder (Atkinson, Lu & Thulborn, 2009). For det andre er det vesentlig å være oppmerksom på at DTI analysen er lite sensitiv for kryssende

fiberbaner. Når to fiberbaner krysser hverandre ortogonalt vil de påvirke signalene til hverandre. Dette kan medføre at det ser ut som at fiberbanene går i en retning, eller at retningen på de to fiberbanene på annet vis blir feilaktig. Dette kan igjen resultere i feil i den anatomiske fremstillingen av fiberbanene. I denne studien ble det benyttet probibalistisk traktografi som er en visuell fremstilling av fiberorientering som tar hensyn til kryssende fiberbaner (Descoteaux, Deriche, Knosche & Anwander, 2008; Dyrby et al., 2007).

Statistiske analyser

Programvarepakken *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS®) ble benyttet til statistiske analyser. En forutsetning for å bruke parametriske tester er at data ikke avviker signifikant fra en normalfordeling og er uavhengig av hverandre (Field, 2014, s. 442). Fordelingen av data avvek ikke signifikant fra en normalfordeling. Dette ble målt ved å benytte Shapiro-Wilk og ved vurdering av verdier for Skewness, samt visuell inspeksjon av Q-Q- og box-plots. Enveis ANOVA ble benyttet for å undersøke om det var signifikante forskjeller mellom aktiv og placebo gruppe ved pretest og posttest 1 på alle kognitive utfallsmål.

Resultater

Etter kartleggingssamtalen ble 20 deltakere inkludert i studien. For fire av deltakerne var det for store bevegelsesartefakter til at MR bildene kunne bli anvendt i DTI-analyser. Disse deltakerne ble derfor ekskludert fra vår studie. Utvalget bestod derfor til slutt av totalt 16 deltakere med en gjennomsnittsalder på 72,63 år. Det var en ujevn kjønnsfordeling med en overvekt av kvinner. Det var også flere i den aktive gruppen som mottok tDCS som brukte demensmedisin enn i placebogruppen. Deltakerne i placebogruppen var i gjennomsnitt 8 år

eldre enn deltakerne i aktivgruppen. Se tabell 1 for beskrivende statistikk over deltakerne i aktiv og placebogruppen.

Tabell 1

Beskrivende statistikk for deltakere ved pretest og posttest 1

	Aktiv	Placebo
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
<i>n</i>	9	7
Alder	69.11 (6.27)	77.14 (6.69)
Kvinner	8	5
Menn	1	2
Demensmedisin	3	1

Notis. *M* = gjennomsnitt; *SD* = standardavvik. Aktiv = anodal tDCS gruppe; placebo = placebo tDCS gruppe.

Følgende elektodeplassering ble benyttet; anode F3 og katoder F7, C3, Fz, Fp1, anode AFF5h og katoder F9, FC3, AFF1h, Fp1, og anode FFC3 og katoder AFF5h, FCC5h, FCC1h, AFF1h.

Resultater fra enveis ANOVA viste at det ved pretest var en signifikant forskjell mellom gruppene på utsatt hukommelse, $F(1, 14) = 4.90, p = .04$, men ikke på oppmerksomhet og RBANS total indeksskåre. Resultatene for posttest 1 viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene på noen av de kognitive utfallsmålene. Tabell 2 viser aktiv- og placebogruppens resultater på de kognitive testene før og etter tDCS behandling.

Tabell 2

Testresultater oppgitt i gjennomsnitt og standardavvik for aktiv- og placebo gruppe ved pretest og posttest 1

Test	Pretest			Posttest 1		
	Aktiv	Placebo	<i>p</i>	Aktiv	Placebo	<i>p</i>
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
MMSE	20.33 (3.43)	21.43 (4.24)	.58	21.33 (4.53)	21.00 (4.32)	.88
KT	3.44 (1.74)	3.71 (1.38)	.74	3.22 (1.92)	3.29 (1.89)	.95
TMT A (tid)	65.78 (10.70)	84.57 (41.68)	.21	76.22 (30.84)	100.86 (81.13)	.41
RBANS total	293.22 (73.34)	298.29 (103.98)	.91	287.11 (76.31)	306.29 (88.60)	.65
UMH	24.33 (10.69)	25.57 (11.75)	.83	23.00 (11.98)	26.00 (12.75)	.64
VSE	25.56 (8.86)	27.71 (10.67)	.67	25.78 (8.54)	27.71 (8.08)	.65
VE	19.44 (7.70)	14.57 (4.86)	.17	22.11 (7.22)	18.29 (4.92)	.25
OPH	27.00 (9.67)	23.43 (17.12)	.61	24.22 (10.41)	24.71 (15.20)	.94
UTH	14.22 (2.95)*	22.71 (11.12)*	.04	16.22 (4.94)	22.00 (11.34)	.19

Notis. $N = 20$. M = Gjennomsnitt; SD = standardavvik; Aktiv = anodal tDCS gruppe; Placebo = placebo tDCS gruppe; MMSE = Mini Mental Status Evaluering; KT = Klokketest; TMT A (tid) = Trail Making test A; RBANS total = RBANS total indeksskåre; UMH = Umiddelbar

hukommelse indeksskåre; VSE = Visuospatiale evner indeksskåre; VE; Verbale evner indeksskåre; OPH = Oppmerksomhet indeksskåre; UTH = Utsatt hukommelse indeksskåre.

ANOVA viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene på de kognitive testene ($p > .05$). Det eneste målet som nærmet seg signifikant var Utsatt hukommelsesindeks fra RBANS, $F(1) = 3.46$, $p = .08$. Endringsskårene indikerte at placebogruppen ($M = .71$, $SD = 2.75$) presterte bedre enn den aktive gruppen ($M = -2.0$, $SD = 3.0$) ved posttest 1. Dette skyldtes trolig at placebogruppen i utgangspunktet hadde høyere skårer enn den aktive gruppen ved pretest. Denne forskjellen var fortsatt tilstede ved posttest 1, til tross for at placebo gruppen i sin helhet viste en reduksjon i skårer fra pre- til posttest 1. Den aktive gruppen viste derimot en økning i skåre fra pretest til posttest 1. Se tabell 3 for utfyllende informasjon om gjennomsnittlige endringsskårer for de to gruppene.

Hovedmålene i studien var utsatt hukommelse, oppmerksomhet og RBANS total indeksskåre. Det ble kjørt seks separate t-tester for å undersøke om endringsskårene innad i hver gruppe på utsatt hukommelse, oppmerksomhet og RBANS total indeksskåre var signifikante for den aktive gruppen og placebogruppe. Resultatene viste at ingen av endringsskårene for testene var signifikante ($p > .05$) for hverken den aktive gruppen eller placebogruppen.

Tabell 3

Gjennomsnittlige endringsskårer fra pretest til posttest 1 for aktiv gruppe ($N = 9$) og placebogruppe ($N = 7$)

Test	Aktiv		Placebo		<i>F</i>	<i>p</i>
	<i>M (SD)</i>	95% KI	<i>M (SD)</i>	95% KI		
MMSE	-1.00 (2.87)	[-3.21, 1.21]	.43 (1.72)	[-1.16, 2.02]	1.34	0.27
KT	.22 (.44)	[-.12, .56]	.43 (.79)	[-.30, 1.16]	0.45	0.52
TMT A (tid)	-10.44 (28.12)	[-32.06, 11.17]	-16.29 (43.03)	[-56.08, 23.51]	0.11	0.75
RBANS total	6.11 (27.08)	[-14.70, 26.93]	-8.00 (19.04)	[-25.60, 9.60]	1.37	0.26
UMH	1.33 (5.83)	[-3.15, 5.82]	-.43 (5.44)	[-5.46, 4.60]	0.38	0.55
VSE	-.22 (2.77)	[-2.35, 1.91]	0.00 (5.54)	[-5.12, 5.12]	0.01	0.92
VE	-2.67 (5.41)	[-6.82, 1.49]	-3.71 (.95)	[-4.59, -2.83]	0.25	0.62
OPH	2.78 (5.63)	[-1.55, 7.11]	-1.29 (4.96)	[-5.87, 3.30]	2.27	0.15
UTH	-2.00 (3.00)	[-4.31, 0.31]	.71 (2.75)	[-1.83, 3.26]	3.46	0.08

Notis. *M* = Gjennomsnitt; *SD* = standardavvik; KI = konfidensintervall; Aktiv = anodal tDCS gruppe; Placebo = placebo tDCS gruppe; MMSE = Mini Mental Status Evaluering; KT = Klokketest; TMT A (tid) = Trail Making test A; RBANS total = RBANS total indeksskåre;

UMH = Umiddelbar hukommelse indeksskåre; VSE = Visuospatiale evner indeksskåre; VE; Verbale evner indeksskåre; OPH = Oppmerksomhet indeksskåre; UTH = Utsatt hukommelse indeksskåre.

For å teste hovedhypotesen kjørte vi korrelasjonsanalyser mellom DTI variablene FA, MD, RD og AD og testresultater på Utsatt hukommelse, Oppmerksomhet og RBANS total indeksskåre for begge gruppene.

Tabell 4

Korrelasjoner mellom endringsskårer på tester og DTI parameter for aktiv gruppe

DTI	OPH	UTH	RBANS total
AD_Avg_latr	.12	-.12	-.64
RD_Avg_latr	.54	.47	-.35
MD_Avg_latr	.43	.29	-.48
FA_Avg_latr	-.65	-.76*	.06
AD_Avg_lccg	.69*	.49	.22
RD_Avg_lccg	.78*	.49	.27

MD_Avg_lccg	.81**	.52	.27
FA_Avg_lccg	-.78*	-.51	-.24
AD_Avg_fmin	-.38	-.46	-.76*
RD_Avg_fmin	-.43	-.51	-.20
MD_Avg_fmin	-.48	-.58	-.49
FA_Avg_fmin	.29	.35	-.12

Notis. * $p < .05$, ** $p < .01$. DTI = diffusjon tensor avbildning; OPH = endringsskåre oppmerksomhet; UTH = endringsskåre utsatt hukommelse; RBANS total = endringsskåre RBANS total indeksskåre; AD = aksonal diffusjon; RD = radial diffusjon, MD = gjennomsnittlig diffusjon; FA = fraksjonell anisotropi; Avg_latr = gjennomsnitt venstre anterior thalamic radiation; Avg_lccg = gjennomsnitt venstre cingulum cingular bundle; Avg_fmin = gjennomsnitt forceps minor.

Slik det fremkommer i tabell 4 ble det funnet flere signifikante funn for aktiv gruppe. Det ble det funnet en signifikant negativ korrelasjon mellom FA i venstre anterior thalamic radiation og endringsskåre for utsatt hukommelse ($r = .76, p < .05$). Det var ikke en signifikant korrelasjon mellom de andre DTI parametere i venstre anterior thalamic radiation og endringsskåre i oppmerksomhet og RBANS total indeksskåre. Det ble funnet en signifikant positiv korrelasjon mellom AD ($r = .69, p < .05$), RD ($r = .78, p < .05$) og MD ($r = .81, p <$

.01) i venstre cingulum cingular bundle og endringsskåre for oppmerksomhet. Det ble også funnet en signifikant negativ korrelasjon mellom FA ($r = -.78, p < .05$) i dette området og endringsskåre for oppmerksomhet. Resultatene viste også en signifikant negativ korrelasjon mellom AD i forceps minor og endringsskåre for RBANS total indeksskåre ($r = -.76, p < .05$).

Tabell 5

Korrelasjoner mellom endringsskårer på tester og DTI parameter for placebo gruppe

DTI	OPH	UTH	RBANS tot
AD_Avg_latr	-.49	-.10	-.59
RD_Avg_latr	-.46	-.38	-.14
MD_Avg_latr	-.45	-.32	-.27
FA_Avg_latr	.34	.52	-.16
AD_Avg_lccg	.49	-.24	.42
RD_Avg_lccg	-.62	-.66	-.14
MD_Avg_lccg	-.18	-.64	.15

FA_Avg_lccg	.89**	.61	.31
AD_Avg_fmin	-.15	.20	.01
RD_Avg_fmin	.00	.59	-.06
MD_Avg_fmin	-.09	.48	-.04
FA_Avg_fmin	-.14	-.75	.04

Notis. * $p < .05$. DTI = diffusjon tensor avbildning; OPH = endringsskåre oppmerksomhet; UTH = endringsskåre utsatt hukommelse; RBANS tot = endringsskåre RBANS total indeksskåre; AD = aksonal diffusjon; RD = radial diffusjon, MD = gjennomsnittlig diffusjon; FA = fraksjonell anisotropi; Avg_latr = gjennomsnitt venstre anterior thalamic radiation; Avg_lccg = gjennomsnitt venstre cingulum cingular bundle; Avg_fmin = gjennomsnitt forceps minor.

Tabell 5 viser at det ble funnet et signifikant funn for placebogruppen. Resultatene viste at det var en signifikant positiv korrelasjon mellom FA i venstre cingulum cingular bundle og endringsskåre for oppmerksomhet ($r = .89, p < .01$).

Diskusjon

Formålet med studien var å undersøke effekten av individuelt tilpasset anodal HD-tDCS behandling over vDLPFK på Alzheimers pasienter. De kognitive målene oppmerksomhet, utsatt hukommelse og RBANS total indeksskåre ble studert i sammenheng

med de mikrostrukturelle målene FA, MD, RD og AD i fiberbaner i hvit substans.

Forskningshypotesene var at deltakere med høyere FA ville ha bedre nytte av behandlingen sammenlignet med personer med lavere FA. I tillegg forventet vi at deltakere med høyere MD og RD ville ha svakere forutsetninger for å nyttiggjøre seg av behandlingen. Det ble forventet at AD i mindre grad ville være av betydning for behandlingseffekten. Den andre hypotesen var at tDCS behandlingen ville medføre størst endringer i hukommelse og RBANS total indeksskåre, og i mindre grad endringer i oppmerksomhet. Så vidt vi har kjennskap til er dette den første randomiserte, placebo kontrollerte studien som har undersøkt effekten av tDCS behandling over vDLPFK ved bruk av nevropsykologiske tester og mål på vanddiffusjon i hvit substans.

Resultatene, gitt den lave utvalgsstørrelsen, ga ikke sikker indikasjon for at anodal tDCS kan forbedre prestasjon hos pasienter med Alzheimers sykdom i oppmerksomhet, utsatt hukommelse og RBANS total indeksskåre. Resultatene viste på en annen side en tendens til at anodal tDCS kan ha en stabiliserende effekt på kognitiv prestasjon dersom FA er høy og verdiene for MD, AD og RD er lave. Det var diffusjonsparameterene i venstre anterior thalamic radiation og i venstre cingulum cingular bundle som viste seg å være av betydning for endringene i kognitiv funksjon.

Resultatene viste en signifikant negativ korrelasjon mellom FA i venstre anterior thalamic radiation og endring i utsatt hukommelsesskåre for gruppen som fikk anodal tDCS behandling. Resultatene indikerer at høyere FA i denne fiberbanen var relatert til en lav endring i hukommelsesfunksjon for denne gruppen. Dette gir støtte for vår hypotese om at høy FA kan bidra til at deltakere i større grad klarer å nyttiggjøre seg av tDCS behandlingen. Resultatene kan også indikere at venstre anterior thalamic radiation kan være viktig for

hukommelsesfunksjon. Det har i en tidligere studie av Mamah og kolleger (2010) blitt poengtert at anterior thalamic radiation ser ut til å være assosiert med innkoding, eksekutive funksjoner og hukommelse.

I venstre cingulum cingular bundle så endringene i vanddiffusjon ut til å være av større betydning for oppmerksomhet enn det som ble observert i de resterende fiberbanene. For den aktive gruppen ble det observert en liten, men ikke signifikant negativ endring i oppmerksomhetskåre fra pretest til posttest 1. En mulig tolkning er at en høy FA ikke kunne kompensere for at deltakerne også hadde høye verdier av AD, RD og MD. Dette taler for hypotesen om at deltakere med høyere MD og RD har svakere forutsetninger for å nyttiggjøre seg av tDCS behandling. I tillegg viste resultatene at AD kan være av større betydning for behandlingseffekten av tDCS enn antatt i vår forskningshypotese.

I banen i fremre del av corpus callosum ble det observert en signifikant negativ korrelasjon mellom AD og RBANS total indeksskåre for aktiv gruppe. Slik det fremkommer i tabell 2 og tabell 3 skåret den aktive gruppen svakere ved posttest 1 enn ved pretest. Til tross for at reduksjonen ikke var signifikant, kan det tenkes at en høyere AD verdi kan være assosiert med en lavere nedgang på RBANS total indeksskåre. Det ser dermed ut til at AD kan ha en positiv effekt for kognitiv prestasjon.

I vår studie ble det i likhet med tidligere studier (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008) ikke funnet en signifikant effekt av anodal tDCS over vDLPFK på oppmerksomhetsfunksjon. Det ble heller ikke funnet en signifikant effekt på RBANS total indeksskåre. Dette til forskjell fra andre studier som har funnet positive effekter av anodal tDCS på global kognitiv funksjon, målt med RBANS (Bystad et al., 2017) og MMSE (Khedr

et al., 2014). På en annen side ble det i en metaanalyse av Inagawa et al. (2019) ikke funnet en effekt av tDCS målt med MMSE eller *The Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale* hos pasienter med mild kognitiv svikt eller demens. Funnene ga dermed ikke støtte for forskningshypotesen om hvordan tDCS ville påvirke de kognitive utfallsmålene. Det ble på en annen side observert en forbedring i skåre på utsatt hukommelse for aktiv gruppe og en reduksjon for placebogruppen. Dette gir støtte for hypotesen om at tDCS behandlingen ville medføre størst endring i hukommelsesfunksjon. Det må understrekes at resultatene ikke var signifikante og det kan derfor ikke utelukkes at resultatene skyldtes tilfeldighet.

Det kan diskuteres om effekten av tDCS behandling avhenger av hvilken kognitiv funksjon som blir undersøkt (Boggio et al., 2012; Luculo & Kardosh, 2013). Resultatene fra vår studie viste en tendens til at tDCS kunne bidra til en forbedring i utsatt hukommelse. Dette til forskjell fra at det ikke ble observert en forbedring i prestasjon på oppmerksomhet og RBANS total indeksskåre. Det ser imidlertid ut til at resultatene kan peke i samme retning som tidligere funn. Boggio og kolleger (2009) viste at anodal tDCS bidro til en forbedring i visuell gjenkjenning, men ikke i selektiv oppmerksomhet. I et senere studie fant Boggio et al. (2012) igjen en forbedret prestasjon på visuell gjenkjenning, men ikke på kognitive og visuelle mål for oppmerksomhet. Funnene kan indikere at hukommelse er et mer sensitivt mål for tDCS stimulering, og at oppmerksomhet er en kognitiv funksjon som er mindre sensitiv for stimulering. Elder og Taylor (2014) argumenterte for at fordelene med tDCS i høy grad kan være avhengig av hvilke kognitive funksjoner testene måler. Eksempelvis fant Luculo og Kardosh (2013) at tDCS stimulering kunne bidra til økt prestasjon på tester tilknyttet en kognitiv funksjon, og samtidig redusert prestasjon på tester tilknyttet en annen kognitiv funksjon.

En utfordring som ofte oppstår i kliniske tDCS studier og studier som inkluderer Alzheimers pasienter er rekruttering av deltakere (Brunoni et al., 2012; Elder & Taylor, 2014). Dette var også tilfellet i vår studie. Clement og kolleger (2019) har identifisert rekrutteringsbarrierer på flere nivåer. På systemnivå handler det blant annet om at det kan være utfordrende å rekruttere pasienter som er tidlig i sykdomsforløpet, da pasienter ofte får Alzheimers diagnosen relativt sent. Pasienter med høy grad av kognitiv svekkelse vil også ofte ha medisinske forhold som gjør at man velger å ekskludere dem fra studier. På individnivå er en av hovedutfordringene for pasientene at de som regel er avhengig av å ha med seg pårørende. Dette kan gjøre deltakelse mer krevende.

En lav utvalgsstørrelse vil påvirke hvilke statistiske analyser som kan anvendes, samt føre til manglende statistisk styrke. Dette kan videre føre til utfordringer med å generalisere resultatene, da en lav utvalgsstørrelse vil påvirke hvor representativt utvalget er for den generelle befolkningen (Faber & Fonseca, 2014). Dette gjør det også utfordrende å uttale seg om klinisk relevante forskjeller i gruppene som blir studert. Den lave utvalgsstørrelsen i vår studie gjør det vanskelig å konkludere med om tDCS behandlingen var effektiv eller ikke. Disse utfordringene fører til at resultatene bør tolkes med varsomhet.

Lav utvalgsstørrelse har vært en utfordring ved flere RCT studier som har undersøkt effekten av tDCS og Alzheimers sykdom (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012; Chang, Lane & Lin, 2018; Ferruci et al., 2008). Bystad et al. (2016) har kommet med forslag til hvordan man overvinne rekrutteringsbarrierer. De foreslår blant annet å øke hyppigheten på antall stimuleringer pr. møte slik at deltakelse i studien krever færre møter. Det er i tillegg mulig at økt hyppighet kan være positivt for varigheten av behandlingseffekt. Clement og kolleger (2019) trekker frem økt fleksibilitet rundt møtetidspunkt slik at deltakelse blir

enklere. De understreker også viktigheten av samarbeid og kommunikasjon mellom forskere og helsetjenesten ved å tilby pasientene mulighet til å delta i studier som en del av behandlingsprosessen.

Ifølge Horvath, Carter og Forte (2014) er det store individuelle forskjeller i respons til tDCS behandling. De individuelle variasjonene i respons kan forbli uopptatt når man sammenligner gruppegjennomsnitt. Ikke-signifikante resultater trenger ikke å reflektere manglende effekt. Resultatene fra vår studie kan eksempelvis skyldes en liten utvalgsstørrelse, bruk av gruppegjennomsnitt eller feilkilder ved DTI-analysen. Det bør likevel poengteres at resultatene likeså kan reflektere manglende effekt. Vår studie inngår i rekken av tidligere studier som heller ikke har funnet en statistisk signifikant effekt av tDCS behandling for Alzheimers pasienter (Bystad et al., 2016; Suemoto et al., 2014).

Det er uklart hvilke egenskaper ved stimuleringsprotokollen som vil være optimal for tDCS behandling (Brunoni et al., 2012; Elder & Taylor, 2014; Woods et al., 2016). Protokollene som anvendes i dag benytter en rekke ulike kombinasjoner av tDCS parametre. Dette gjelder blant annet målområde for stimulering, plassering av elektroder, størrelsen på elektrodene, strømtensitet og stimuleringslengde (Gonzalez et al., 2018; Thair, Holloway, Newport & Smith, 2017). Disse ulike kombinasjonene blir antatt å påvirke effekten av tDCS behandlingen (Elder & Taylor, 2014). Ulikheter i protokollene kan dermed skape utfordringer når det kommer til tolkning av resultater. Det kan derfor ikke utelukkes at resultatene fra vår studie ville blitt annerledes med en annen stimuleringsprotokoll. På bakgrunn av dette har utvikling av en felles protokoll blitt diskutert (Gonzalez et al., 2018). Samtidig understreker Brunoni og kolleger (2012) og Bystad et al. (2016) at det vil være viktig å undersøke ulike

stimuleringsparadigmer, da det mest effektive paradigmet for Alzheimers pasienter ennå ikke er funnet.

En av årsakene til at det ikke ble funnet signifikante resultater i vår studie kan være at deltakerne fikk for få tDCS behandlinger. De fleste tDCS studiene har rapportert om umiddelbare effekter på kognitiv prestasjon som har vist seg å være kortvarige (Chang et al., 2018; Stagg & Nitsche, 2011). Studier hvor det har blitt benyttet gjentatte og hyppigere stimuleringer har rapportert om langtidseffekter som har vedvart i alt ifra 1 måned (Boggio et al., 2012) til tre måneder etter siste behandling (Reis et al., 2012). Bystad et al. (2017) fant signifikante effekter på kognitiv funksjon etter daglig stimulering i 8 måneder. Det kan være tilfellet at flere tDCS behandlinger kunne økt sannsynligheten for signifikante resultater.

De elektriske feltene som induseres av tDCS påvirkes av individuelle forskjeller i hode- og hjerneanatomi (Thair et al., 2017). Anatomiske variasjoner observeres blant normalbefolkningen, men vil trolig være større hos personer med Alzheimers sykdom, da sykdommen kjennetegnes av anatomiske endringer (Young, Oxtoby, Daga, Cash & Fox, 2016). I tillegg vil individuelle forskjeller i sensitivitet for tDCS behandling trolig være større blant eldre. Hjernens plastisitet svekkes med alderen slik at det kan bli vanskeligere å dra nytte av behandlingen. Både alderdom og atrofi som følge av sykdomsutviklingen vil være av betydning for individets respons på behandlingen (Boayue, Csifcsák, Thielscher & Mittner, 2018; Huo et al., 2018; Woods et al., 2016). I vår studie ble det valgt å inkludere deltakere som befant seg tidlig i sykdomsforløpet. Dette med bakgrunn i at effekten av tDCS trolig vil være høyere for individer med lavere grad av atrofi. Elektrodene ble også individuelt tilpasset hver enkelt deltaker i tillegg til at HD-tDCS ble benyttet. Bruk av slike metoder blir i forskningslitteraturen argumentert for å øke nøyaktigheten av elektrodeplasseringen, samtidig

som de også tar høyde for anatomiske variasjoner mellom deltakerne (Möller et al., 2017; Thair et al., 2017).

Formålet med å bruke MR bilder for individuell tilpasning av elektrodene var å øke sannsynligheten for å stimulere vDLPFK. Det finnes imidlertid ingen metode for kortikal lokasjon som kan garantere at det kun er målområdet som blir stimulert (Thair et al., 2017). Som vist i tidligere studier (Pini et al., 2018) kan det også oppstå (ko)stimulering av nærliggende hjerneområder eller forbundene hjernenettverk selv om man prøver å ta hensyn til dette ved individuell tilpasning. Vi kan derfor ikke med sikkerhet fastslå at det utelukkende var vDLPFK som ble stimulert. Det kan også stilles spørsmål ved om effekten av tDCS ville blitt større dersom flere hjerneområder ble stimulert samtidig. Dette med bakgrunn i at kognitive funksjoner ofte er avhengig av flere hjerneområder (Huo et al., 2018; Kim, Ekstrom & Tandon, 2016). Det er mulig at resultatene i vår studie hadde blitt annerledes hvis større deler av frontallappen og hippocampus også hadde blitt stimulert.

På samme vis som medikamentell behandling kan ha en begrenset effekt, kan det være sannsynlig at noen pasienter vil ha mindre effekt av tDCS behandling. Studier som har undersøkt langtidseffektene av tDCS har ikke fulgt opp pasientene i mer enn noen måneder (Boggio et al., 2012; Khedr et al., 2014; Reis et al., 2012). Det bør også bemerkes at det er usikkert om tDCS over tid kan interagere med mekanismer involvert i nevrodegenerasjonen. Det er foreløpig ikke kjent om en slik interaksjon vil påvirke sykdomsutviklingen ved å øke eller redusere kognitiv fungering (Elder & Taylor, 2014; Hansen, 2012).

For å skape et helhetlig behandlingstilbud for pasienter med Alzheimers sykdom, kan det bli aktuelt å kombinere tDCS behandling med andre former for behandling i fremtiden.

Det har ikke blitt funnet en signifikant interaksjon mellom virkning av medikamenter og tDCS behandling (Boggio et al., 2012). Dette kan antyde at tDCS behandling ikke ser ut til å være et hinder for medikamentell behandling (Libetanz, Nitsche, Tergau & Paulus, 2002). Ifølge Woods et al. (2016) kan det være hensiktsmessig å rekruttere deltakere som ikke anvender medikamenter, eller som har gått på medikamentene over lengre tid. Dette er likevel ikke alltid mulig da formålet ofte er å studere effekten av tDCS på kliniske grupper som ofte bør benytte medikamenter. I vår studie måtte deltakerne ha benyttet sine medikamenter i minimum tre måneder slik at virkningen av medikamentene var mest mulig kjent.

Det ville vært interessant å undersøke om vi hadde funnet større effekter av tDCS behandlingen dersom den hadde blitt kombinert med kognitiv trening. I en oversiktsartikkel av Chang og kolleger (2018) fant forskerne flere positive effekter hos gruppen som mottok en kombinasjon av ikke-invasiv hjernestimulering og kognitiv trening sammenlignet med en gruppe som kun mottok stimulering. Lignende stiller Huo et al. (2018) spørsmål ved om kognitiv trening kan øke effekten av tDCS behandling ved å ha en forsterkende funksjon. En systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse av Gonzalez et al. (2018) viste imidlertid til sprikende funn angående effekten av tDCS i kombinasjon med kognitiv trening. Forfatterne konkluderte med at mer forskning må til før man kan uttale seg om den kombinerte effekten vil være større enn effekten av tDCS stimulering alene.

Det har blitt etterspurt flere studier som undersøker de patologiske prosessene i hvit substans (Amlien & Fjell, 2013). Til tross for en lav utvalgsstørrelse kan vår studie være av betydning for videre forskning. Ved å inkludere flere DTI parametere og kognitive tester har studien tatt sikte på å studere effekten av anodal HD-tDCS behandling med en bred tilnærming. Tidligere studier (Mayo et al., 2017; Wen et al., 2019) har i hovedsak studert FA

og MD som indikatorer på aksonale skader og demyelinisering. Færre studier har valgt å inkludere RD og AD. Resultatene fra studien indikerer at høy FA kan bidra til at pasienter med Alzheimers sykdom i større grad har forutsetninger for å nyttiggjøre seg av tDCS behandling. I tillegg viste resultatene at tDCS behandlingen hadde størst stabiliserende effekt på utsatt hukommelse, til tross for at vi kun kan snakke om tendenser da effekten ikke var signifikant.

Det bør understrekes at det fremdeles ikke er noen som har blitt friske etter tDCS behandling. Det er likevel optimisme rundt denne behandlingsmetoden i forskningsmiljøet (Riggall et al., 2015). Vår studie gir et grunnlag for å vurdere om FA, MD, RD og AD kan være nyttige biomarkører ved Alzheimers sykdom tidlig i sykdomsforløpet. Klinisk bruk av tDCS er fortsatt under utforskning og det bør foreligge mer forskning på tDCS før dette kan betraktes som en etablert og effektiv behandlingsmetode for Alzheimers sykdom.

Referanseliste

- Acosta-Cabronero, J., Alley, S., Williams, G. B., Pengas, G. & Nestor, P. (2012). Diffusion tensor metrics as biomarkers in Alzheimer's disease. *PLOS One*, 7(11). doi: 10.1371/journal.pone.0049072.g002
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M. & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Alves, G. S., O'Dwyer, L., Jurcoane, A., Oetel-Knöchel, V., Knöchel, C., Prvulovic, D., . . . Laks, J. (2012). Different patterns of white matter degeneration using multiple diffusion indices and volumetric data in mild cognitive impairment and Alzheimer patients. *PLOS One*, 7(12). doi: 10.1371/journal.pone.0052859
- Amlien, I. K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Selnes, P., Stenset, V., Grambaite, R., . . . Fladby, T. (2013). Mild cognitive impairment: cerebrospinal fluid tau biomarker pathologic levels and longitudinal changes in white matter integrity. *Radiology*, 266(1), 295- 303. doi: 10.1148/radiol.12120319
- Amlien, I. K. & Fjell, A. M. (2014). Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience*, 276, 206-215. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.017
- André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., Lefaucheur, J. P. & Mylius, V. (2016). At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 15(369), 185-190. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.065

- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., . . . Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1774-1809. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Atkinson, I. C., Lu, A. & Thulborn, K. R. (2009). Characterization and correction of system delays and eddy currents for MR imaging with ultrashort echo-time and time-varying gradients. *Magnetic Resonance in Medicine*, *62*(2), 532–537. doi: 10.1002/mrm.22016.
- Ballard, C., Khan, Z. & Clack, H. (2011). Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *56*(10), 589-95. doi: 10.1177/070674371105601004
- Beatty, W. W., Mold, J. W. & Gontkovsky, S. T. (2003). RBANS performance: influences of sex and education. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(8), 1065–1069. doi: 10.1076/jcen.25.8.1065.16732
- Bennabi, D. & Haffen, E. (2018). Transcranial direct current stimulation (tDCS): A promising treatment for major depressive disorder? *Brain Sciences*, *8*(5). doi: 10.3390/brainsci8050081
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, 1-72. doi: 10.1002/14651858.CD005593
- Boayue, N. M., Csifcsák, G., Puonti, O., Thielscher, A. & Mittner, M. (2018). Head models of healthy and depressed adults for stimulating the electric fields of non-invasive electric brain stimulation. [version 2; referees: 2 approved]. *F1000 Research*, *7*(704), 1-15. doi: 10.12688/f1000research.15125.2

- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., de Macedo, E. C. & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80(4), 444-447. doi: 10.1136/jnnp.2007.141853
- 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. doi: 10.1016/j.brs.2011.06.006
- Bosch, B., Arenaza-Urquijo, E. M., Rami, L., Sala-Llonch, R., Junqué, C., Solé-Padullés, C., . . . Bartrés-Faz, D. (2012). Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 61-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004
- Braak, H. & Del Tredici, K. (2018). Spreading of tau pathology in sporadic Alzheimer's disease along cortico-cortical top-down connections. *Cerebral Cortex*, 28(9), 3372-3384. doi: 10.1093/cercor/bhy152
- Brietzke, A. P., Zortea, M., Carvalho, F., Sanches, P. R. S., Silva, D. P. J., Torres, I. L. D., Fregni, F. & Caumo, W. (2019). Large treatment effect with extended home-based transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia: A proof of concept sham-randomized clinical study. *The Journal of Pain*. doi: 10.1016/j.jpain.2019.06.013
- 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. doi: 10.1017/S1461145710001690

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F.

(2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, *5*(3), 175-195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002

Burzynska, A. Z., Preuschhof, C., Bäckman, L., Nyberg, L., Li, S. C., Lindenberger, U. & Heekeren,

H. R. (2010). Age-related differences in white matter microstructure: Region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage*, *49*(3), 2104-2112. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.041

Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H. &

Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*(13). doi: 10.1186/s13195-016-0180-3

Bystad, M., Rasmussen, I. D., Grønli, O. & Aslaksen, P. M. (2017). Can 8 months of daily tDCS

application slow the cognitive decline in Alzheimer's disease? A case study. *Neurocase*, *23*(2), 146-148. doi: 10.1080/13554794.2017.1325911

Cash, D. M., Rohrer, J. D., Ryan, N. S., Ourselin, S. & Fox, N. C. (2014). Imaging endpoints for

clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *6*(9). doi: 10.1186/s13195-014-0087-9.

Chang, C. H., Lane, H. Y. & Lin, C. H. (2018). Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in*

psychiatry, *9*(201). doi: 10.3389/fpsyt.2018.00201

- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C. & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A ^1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, *500*(1), 67-71. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.244
- Clement, C., Selman, L. E., Kehoe, P. G., Howden, B., Lane, J. & Horwood, J. (2019). Challenges to and facilitators of recruitment to an Alzheimer's disease clinical trial: a qualitative interview study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *69*(4), 1067-1075. doi: 10.3233/JAD-190146
- Dennis, L. T & Thompson, M. P. (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychological Review*, *24*(1), 49-62. doi: 10.1007/s11065-014-9249-6
- Descoteaux, M., Deriche, R., Knosche, T. R. & Anwander, A. (2008). Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *28*(2), 269-286. doi: 10.1109/TMI.2008.2004424
- Du, A. T., Schuff, N., Kramer, J. H., Ganzer, S., Zhu, X. P., Jagust, W. J., . . . Weiner, M. W. (2004). Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology*, *62*(3), 422-427. doi: 10.1212/01.wnl.0000106462.72282.90
- Duff, K., Patton, D., Schoenberg, M. R., Mold, J., Scott, J. G. & Adams, R. L. (2003). Age- and education-corrected independent normative data for the RBANS in a community dwelling elderly sample. *Clinical Neuropsychologist*, *17*(3), 351–366. doi: 10.1076/clin.17.3.351.18082

Duff, K., Beglinger, L. J., Schoenberg, M. R., Patton, D. E., Mold, J., Scott, J. G. & Adams, R. L.

(2005). Test-retest stability and practice effects of the RBANS in a community dwelling elderly sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(5), 565-575. doi: 10.1080/13803390490918363

Duff, K., Clark, J. D. H., O'Bryant, S. E., Mold, J. W., Schiffer, R. B. & Sutker, P. B. (2008). Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(5), 603-612. doi: 10.1016/j.acn.2008.06.004

Dyrby, T. B., Sjøgaard, L. V., Parker, G. J., Alexander, D. C., Lind, N. M., Baaré, W. F., . . . Jelsing, J. (2007). Validation of in vitro probabilistic tractography. *Neuroimage*, 37(4), 1267-1277. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.022

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(5). doi: 10.1186/s13195-014-0074-1

Engedal, K. (2002). Diagnostikk og behandling av demens. *Tidsskriftet den norske legeförening*, 122(5), 520-524. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/2002/02/tema-geriatri/diagnostikk-og-behandling-av-demens>

Engedal, K., Brækhus, A. & Gjerstad, L. (2004). Legemidler i praksis. Effekt av legemidler mot demens. *Tidsskriftet den norske legeförening*, 124(12), 1641-1642. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/2004/06/legemidler-i-praksis/effekt-av-legemidler-mot-demens>

- Faber, J. & Fonseca, L. M. (2014). How sample size influences research outcomes. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 19(4), 27-29. doi: 10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo
- Fang, F. E., Hou, Y., Palikaras, K., Adriaanse, A. B., Keer, S. J., Yang, B., ... Bohr, A. V. (2019). Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 22(3), 401-412. doi: 10.1038/s41593-018-0332-9
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S. E. E. A., ... Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493-498. doi: 10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3
- Field, A. (2014). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4. utg.). London: SAGE publications Ltd.
- 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. doi:10.1016/j.acn.2007.08.008
- Gontkovsky, S. T., Beatty, W. W. & Mold, J. W. (2004). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status in a normal, geriatric sample. *Clinical Gerontologist*, 27(3), 79-86. doi: 10.1300/J018v27n03_07
- 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. doi:10.3389/fnhum.2018.00416

Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R. & Gordon E. (2007). Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: A diffusion tensor MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 28(2), 226-235. Hentet fra <http://www.ajnr.org/content/28/2/226.long>

Hanley, C. J. & Tales, A. (2019). Anodal tDCS improves attentional control in older adults. *Experimental Gerontology*, 115, 88-95. doi: 10.1016/j.exger.2018.11.019

Hansen, N. (2012). Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss. *Frontiers in Psychiatry*, 48(3). doi: 10.3389/fpsy.2012.00048

Harty, S., Robertson, I. H., Miniussi, C., Sheehy, O. C., Devine, C. A., McCreery, S. & O'Connell, R. G. (2014). Transcranial direct current stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex enhances error awareness in older age. *Journal of Neuroscience*, 34(10), 3646-3652. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5308-13.2014.

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 in Systems Neuroscience*, 8(2). doi: 10.3389/fnsys.2014.00002.

Huo, L., Zheng, Z., Li, J., Wan, W., Cui, X., Chen, S., . . . Li, J. (2018). Long-term transcranial direct current stimulation does not improve executive function in healthy older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. doi: 10.3389/fnagi.2018.00298

- Hveem, P. (2018, 25. oktober). Demens spiller inn på forventet levealder. Hentet fra <https://www.aldringoghelse.no/alle-artikler/demens-spiller-inn-pa-forventet-levealder/>
- ICD-10. Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer.* (1999). Oslo: Oslo kommune.
- Inagawa, T., Narita, Zui., Sugawara, N., Maruo, K., Stickley, A., Yokoi, Y. & Sumiyoshi, T. (2019). A meta-analysis of the effect of multisession transcranial direct current stimulation on cognition in dementia and mild cognitive impairment. *Clinical EEG and Neuroscience*, 50(4), 273–282. doi: 10.1177/1550059418800889
- Jung, W. B., Lee, Y. M., Kim, Y. H. & Mun, C-W. (2015). Automated classification to predict the progression of Alzheimer's disease using whole-brain volumetry and DTI. *Psychiatry Investigation*, 12(1), 92-102. doi: 10.4306/pi.2015.12.1.92
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., 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. doi: 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. doi: 10.1002/gps.2511
- 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. doi: 10.1016/j.nlm.2016.04.001.

Knapskog, A-B. (2019). Alzheimers sykdom - symptomer, patofysiologi og medikamentell behandling. *Indremedisineren* (14. oktober). Hentet fra <https://indremedisineren.no/2019/10/alzheimers-sykdom-symptomer-patofysiologi-og-medikamentell-behandling/>

Landmark, K. & Reikvam, Å. (2008). Kolinesterasehemmere mot demens - nyttig i klinisk praksis? *Tidsskriftet den norske legeforening*, 128(3), 294-297. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/2008/01/oversiktsartikkel/kolinesterasehemmere-mot-demens-nyttig-i-klinisk-praksis>

Leandrou, S., Petroudi, S., Kyriacou, P. A., Reyes-Aldasoro, C. C. & Pattichis, C. S. (2018). Quantitative MRI brain studies in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a methodological review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 11, 97-111. doi: 10.1109/RBME.2018.2796598

Li, X. Y., Tang, Z. C., Sun, Y., Tian, J., Liu, Z. Y. & Han, Y. (2016). White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*, 7(34), 54405-54414. doi: 10.18632/oncotarget.10091

Libetans, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238-2247. doi: 10.1093/brain/awf238

- Liu, M., Gross, D. W., Wheatley, B. M., Concha, L., . . . Beaulieu, C. (2013). The acute phase of Wallerian degeneration: Longitudinal diffusion tensor imaging of the fornix following temporal lobe surgery. *Neuroimage*, *74*(1), 128 -139. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.01.069
- Lockhart, S. N. & DeCarli, C. (2014). Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 271-289. doi: 10.1007/s11065-014-9268-3
- Luculo, T. & Kardosh, R. (2013). The mental cost of cognitive enhancement. *The Journal of Neuroscience*, *33*(10), 4482-4486. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4927-12.2013
- Malik, G, A. & Robertson, N. P. (2017). Treatments in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, *264*(2), 416–418. doi: 10.1007/s00415-017-8395-1
- Mamah, D., Conturo, T. E., Harms, M. P., Akbudak, E., Wang, L., McMichael, A. R., . . . & Csernansky, J. G. (2010). Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *183*(2), 144-150. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.013
- Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, *430*(7000), 631-639. doi: 10.1038/nature02621
- Mayo, C. D., Mazerolle, E. L., Ritchie, L., Fisk, J. D. & Gawryluk, J. R. (2017). Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, *13*, 330-338. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.012

Möller, A., Nemmi, F., Karlsson, K. & Klingberg, T. (2017). Transcranial electric stimulation can impair gains during working memory training and affects the resting state connectivity.

Frontiers in Human Neuroscience, 11. doi: 10.3389/fnhum.2017.00364

Nasjonalforeningen for folkehelsen. (2019a, 28. januar). Hva er demens? Hentet fra

<https://nasjonalforeningen.no/demens/hva-er-demens/>

Nasjonalforeningen for folkehelsen. (2019b, 29. oktober). Alzheimers sykdom. Hentet fra

<https://nasjonalforeningen.no/demens/ulike-typer-demens/alzheimers-sykdom>

Neuroelectrics. (2019). Starstim 8. Hentet fra <https://www.neuroelectrics.com/solutions/starstim/8/>

Nitsche, A. M. & Paulus, W. (2009). Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of

epilepsy: Current state and perspectives. *Neurotherapeutics: The Journal of the American*

Society for Experimental NeuroTherapeutics, 6(2), 244-250. doi: 10.1016/j.nurt.2009.01.003

Norsk Helseinformatikk (2019, 30. januar). Medisiner mot demens. Hentet fra

<https://nhi.no/sykdommer/eldre/demens/demens-medisiner-mot>

O'Dwyer, L., Lamberton, F., Bokde, A. L. W., Ewers, M., Faluyi, Y. O., Tanner, C., . . . Hampel, H.

(2011). Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive

impairment and Alzheimer's disease. *PLOS One*, 6(6). doi: 10.1371/journal.pone.0021745

Ohlhauser, L., Parker, A. F., Smart, C. M. & Gawryluk, J. R. (2019). White matter and its

relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia:*

Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 11, 28-35. doi: 10.1016/j.dadm.2018.10.008

- Parameshwaranetal, K., Dhanasekaran, M. & Supperamanian, V. (2008). Amyloid beta peptides and glutamatergic synaptic dysregulation. *Experimental Neurology*, 210, 7-13. doi: 20.1016/j.expneurol.2007.10.008
- Pini, L., Manenti, R., Cotelli, M., Pizzini, F. B., Frisoni, G. B. & Pievani, M. (2018). Non-invasive brain stimulation in dementia: A complex network story. *Neurodegenerative Diseases*, 8(5-6), 281-301. doi: 10.1159/000495945
- 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), 208-214. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Rajagopalan, V., Jiang, Z., Stojanovic-Radic, J., Yue, G. H., Pioro, E. P., Wylie, G. R. & Das, A. (2017). A basic introduction to diffusion tensor imaging mathematics and image processing steps. *Brain Disorders & Therapy*, 6(2). doi: 10.4172/2168-975X.1000229
- Randolph, C., Tierney, M. C, Mohr, E. & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 310-319. doi: 10.1076/jcen.20.3.310.823
- Randolph, C. (2013). *RBANS repeatable battery for the assessment of neuropsychological status*. Manual norsk versjon. Enschede: NCS Pearson, Inc.
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., . . . Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1590-1595. doi: 10.1073/pnas.0805413106

- 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. doi: 10.1038/srep10618
- Saturnino G. B., Puonti O., Nielsen J. D., Antonenko D., Madsen K. H., Thielscher A. (2019) SimNIBS 2.1: A comprehensive pipeline for individualized electric field modelling for transcranial brain stimulation. Makarov S., Horner M., Noetscher G. (Red.), *Brain and Human Body Modeling: Computational Human Modeling at EMBC 2018* (s. 3-25). Cham: Springer.
- Scharfman, H. E. & Chao, M. V. (2013). The entorhinal cortex and neurotrophin signaling in Alzheimer's disease and other disorders. *Cognitive Neuroscience*, 4(3-4), 123-135. doi:10.1080/17588928.2013.826184
- Selnes, P., Fjell, A. M., Gjerstad, L., Bjørnerud, A., Wallin, A., Due-Tønnessen, P., . . . Fladby, T. (2012). White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 8(5), 112-121. doi: 10.1016/j.jalz.2011.07.001.
- Soares, J., Marques, P., Alves, V. & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7. doi: 10.3389/fnins.2013.00031
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., . . . Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202–5206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>

Stagg, C. J. & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation.

The Neuroscientist, 17(1), 37-53. doi: 10.1177/1073858410386614

Strobel, C. & Engedal, K. (2016). Norsk revidert mini mental status evaluering (MMSE- NR3).

Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse. Hentet fra https://aldring-og-helse-media.s3.amazonaws.com/documents/MMSE_NR3.pdf

Strobel, C., Aga, O., Bekkhus-Wetterberg, P., Brierley, M., Bystad, M., Engedal, K. & Johansen, H.

(2018a). Norsk revidert klokketest (KT-NR3). *Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse*. Hentet fra https://aldring-og-helse-media.s3.amazonaws.com/documents/KT-NR3_2018.pdf

Strobel, C., Johansen, H., Aga, O., Bekkhus-Wetterberg, P., Brierley, M., Egeland, J., . . . Schanke,

A-K. (2018b). Manual norsk revidert trail making test (TMT-NR3). *Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse*. Hentet fra https://aldring-og-helse-media.s3.amazonaws.com/documents/TMT-NR3_AoH_Manual_2018_4UhFcRC.pdf

Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, L., Leite, R. E. P., . . . Fregni, F.

(2014). Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimulation*, 7(2), 308-313. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.003

Sun, S-W., Liang, H-F., Cross, A. H. & Song, S-K. (2008). Evolving Wallerian degeneration after

transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 40(1), 1- 10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.049

- 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(641). doi:10.3389/fnins.2017.00641
- Wallhovd, K. B. & Fjell, A. M. (2008). Strukturell MR og kognitiv funksjon: Hvordan henger endringer i hjerne og kognisjon sammen? *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 45(9), 1124-1132. Hentet fra <https://psykologtidsskriftet.no/fagartikkel/2008/09/strukturell-mr-og-kognitiv-funksjon-hvordan-henger-endringer-i-hjerne-og>
- Wen, Q., Mustafi, S. M., Li, J., Risacher, S. L., Tallman, E., Brown, S. A., . . . Gao, S. (2019). White matter alterations in early-stage Alzheimer's disease: A tract-specific study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 576-587. doi: 10.1016/j.dadm.2019.06.003
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., . . . Fratiglioni, L. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15(5), 455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boogio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, L. G., . . . Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non- invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127, 1031-1048. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.012
- World Health Organization and Alzheimer's Disease International. (2012). *Dementia: a public health priority*. Hentet fra https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf;jsessionid=7CF5B840E05990F4029734CC5D5CE5F6?sequence=1

- Yendiki, A., Panneck, P., Srinivasan, P., Stevens, A., Zölle, L., Augustinack, J., . . . Fischl, B. (2011). Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5(23). doi:10.3389/fninf.2011.00023
- Young, A. L., Oxtoby, N. P., Daga, P., Cash, D. M. & Fox, N. C. (2016). A data-driven model of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease. *Brain*. 137(9), 2564-77. doi: 10.1093
- 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. doi: 10.1016/j.neulet.2014.11.

Appendiks A

Informasjon om studien

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 “transkranieell 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 gjenkjennerende 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.

Appendiks B

Samtykkeskjema

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)