



# Transkranial likestrømstimulering (tDCS) forbedrer verbalt gjenkjenningsminne hos pasienter med Alzheimers sykdom

*Psy 2901*

Anna Dahl Myrvang

*Hovedoppgave i psykologi*

*Det helsevitenskapelige fakultetet, Institutt for psykologi*

*Universitetet i Tromsø*

*Vår 2014*



## Forord

Tema for oppgaven ble valgt på grunn av min interesse for nevropsykologi og gerontopsykologi. Studiens tema og design er utarbeidet av veileder Per M. Aslaksen. Studien er en del av et større prosjekt som har som mål å undersøke om tDCS kan forbedre hukommelse hos pasienter med AS og undersøke underliggende mekanismer bak metoden. Datainnsamling startet sommeren 2013 og pågår fortsatt. Mitt bidrag til datainnsamlingen, samt bearbeiding av rådata, litteratursøk og skriveprosess har pågått fra oktober 2013. Utvikling av hypoteser og statistiske analyser ble gjort i samarbeid med veileder. Hovedveileder og biveileder Martin Bystad har bidratt med litteraturforslag og korrekturlesning. Jeg ønsker å takke dyktige veiledere for god hjelp, og for at jeg fikk ta del i dette spennende prosjektet. En stor takk rettes også til deltakerne og pårørende for mange gode samtaler og kaffekopper under datainnsamlingen.



## Sammendrag

Alzheimers sykdom (AS) er den vanligste demenssykdommen, og rammer en stor del av den eldre befolkningen. Sykdommen medfører kognitiv svekkelse, spesielt hukommelsesvansker. Transcranial direct current stimulation (tDCS), på norsk Transkraniell likestrømstimulering, er en nevromodulasjonsteknikk som kan påvirke aktiviteten i korteks ved at nevroners hvilemembranpotensiale endres. Ved hjelp av elektroder plassert på hodebunnen, kan tDCS øke aktiviteten i underliggende kortikale områder. Denne studien hadde som mål å undersøke om tDCS kan forbedre verbal gjenkjenningshukommelse hos pasienter med AS. 13 personer med diagnosen AS ble randomisert til å motta enten aktiv tDCS behandling, eller placebobehandling. Deltakerne fikk seks behandlinger med aktiv tDCS eller placebobehandling, gitt over to uker. Før og etter intervensjon gjennomgikk deltakerne et utvalg nevropsykologiske tester, og pårørende besvarte strukturerte spørreskjemaer. Hovedmål i studien var verbal hukommelse målt ved California Verbal Learning Test II. Resultater i denne studien viste at tDCS forbedret verbalt gjenkjenningsminne hos pasienter med AS, sammenliknet med gruppen som mottok placebobehandling.

*Nøkkelord: Alzheimers sykdom, tDCS, gjenkjenningshukommelse*



Demens er en fellesbetegnelse på patologiske hjerneorganiske forhold som medfører kognitiv svikt. En demenssykdom medfører stor belastning for personer som rammes og deres pårørende. Det antas at det i dag er omlag 60 000 mennesker med demens i Norge, og det forventes at antallet fordobles de neste tretti årene (Hjort og Waaler, 2010). Årsaken til dette er at antallet eldre i befolkningen vil øke betydelig i årene fremover. Aldring er den viktigste enkeltfaktoren for å få en demenssykdom (Engedal & Haugen, 2009).

Alzheimers sykdom (AS) er den vanligste årsaken til demens, og utgjør mellom 60-70% av alle demenssykdommer (Fratiglioni et al., 2000). Personer med AS opplever gradvis reduksjon i kognitive funksjoner og autonomi. Redusert hukommelsesfunksjon er det første observerbare tegnet på kognitiv svikt hos en pasient med AS (Hestad & Reinvang, 2008; Mayeux, 2010). Det er særlig den episodiske langtidshukommelsen som først svekkes. Det blir vanskelig å huske informasjon som er lagret i nyere tid, som avtaler og innhold i samtaler. På verbale innlærings- og hukommelsesoppgaver er det vanlig at pasienter med AS har problemer med utsatt gjenkalling, det vil si å huske en liste med ord etter 20-30 minutter (Greenaway et al., 2006). Hestad, Dybing og Kløve (1997) fant at utsatt gjenkalling målt ved Hopkins Verbal Learning Test, var spesielt redusert hos pasienter med AS, mens gjenkjenning ved hjelp av stikkord var best bevart.

Semantisk hukommelse er også tidlig redusert, noe som innebærer at ordforståelse svekkes og faktakunnskap sviner (Engedal & Haugen, 2009). Etter hvert som sykdommen utvikler seg vil hukommelsesfunksjonene svekkes progressivt (Hestad & Reinvang, 2008). Andre kognitive funksjoner som visuospatiale og språklige evner, orienteringsevne, abstrakt tenkning og eksekutive funksjoner vil også svekkes gradvis (Engedal & Haugen, 2009; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Det er økt forekomst av depresjon blant personer med diagnosen (Barca, Selbæk, Laks, & Engedal, 2009). Årsaken til dette kan være tap av mestringsevne og/eller nevrokjemiske endringer (Engedal, 2008)

Behandlingsmetoder som kan bremse den kognitive svikten som følger med sykdommen, kan gi pasienter og deres pårørende økt livskvalitet, og kan redusere belastningen på hjelpeapparatet. Forskning på effektive behandlingsmetoder for denne sykdommen vil være viktig for enkeltindivider som berøres av sykdommen, men vil også ha stor betydning i et samfunnsperspektiv. Alzheimer's Association presenterte en rapport i 2012 der en av konklusjonene var at forskning på sykdomsmodifiserende behandling vil være et av de aller viktigste tiltakene fremover, da det vil ta lang tid før vi eventuelt får en kurativ behandling (Alzheimers association, 2012).

AS kan forklares ved en rekke kortikale og subkortikale forandringer som gradvis svekker hjernens fungering (Mattson, 2004). Karakteristisk for sykdommen er nevrofibrillære floker og senile plakk (Mayeux, 2010). Nevrofibrillære floker oppstår ved at proteinholdige fibre inne i nervecellen tvinner seg rundt hverandre på grunn av en kjemisk prosess kalt fosforylering. Nerveceller hvor slike forandringer oppstår, dør etterhvert. Nevrofibrillære floker sees både kortikalt og i limbiske strukturer. Senile plakk oppstår på grunn av en opphopning av beta-amyloid som er nevrotoksisk (Mattson, 2004). Både i korteks og subkortikale strukturer karakteriseres sykdommen av atrofi - svinn av hjerneceller, som et resultat av prosessene beskrevet ovenfor. Disse prosessene sees også ved normal aldring, men man ser større mengder og raskere utvikling av nevrofibrillære floker, senile plakk og atrofi ved AS (Hestad og Reinvang, 2008).

Temporallappen er forbundet med lagring og perseptuell organisering av auditorisk informasjon (Lezak et al., 2012). Temporallapp i venstre hemisfære er hos de fleste mennesker spesialisert på verbal informasjon. Den mediale temporallapp er spesielt viktig for hukommelsen, og her ligger også den subkortikale strukturen hippocampus, som er spesielt viktig for lagring av informasjon. Tidlig i sykdomsforløpet ved AS, er det spesielt temporoal korteks og hippocampus som affiseres (Mayeux, 2010).

Diagnosen stilles som regel ved en klinisk undersøkelse, hvor man innhenter anamnestic informasjon fra pasient og pårørende. Ved nevropsykologiske og kognitive tester kan man kartlegge kognitiv svikt, og ved MR og CT-undersøkelse kan man undersøke om det foreligger patologiske hjerneorganiske forandringer. I en metaanalyse av preklinisk kognitiv svekkelse ved AS, fant Backman og kollegaer (2005) at globale kognitive evner er svekket flere år før en pasient får diagnosen. Spesielt episodisk hukommelse, prosesseringshastighet og eksekutive evner svekkes tidlig, mens arbeidshukommelsen ikke var svekket ved testing før pasienter hadde fått diagnosen. Det blir lettere å stille diagnosen jo senere i sykdomsforløpet pasienten er, ettersom symptomene da er mer uttalte (Engedal & Haugen, 2009). Fortsatt er det slik at en helt sikker diagnose kun kan stilles ved obduksjon (Hestad & Reinvang, 2008).

Årsaken til at sykdomsprosessen igangsettes er ukjent, men mest sannsynlig er den et resultat av flere ulike genetiske- og miljøfaktorer. Man kan med sikkerhet trekke frem aldring som en risikofaktor, da man ser økt forekomst ved økende alder (Mattson, 2004). Det finnes i dag ingen behandlingsmetode som kan forhindre eller redusere de strukturelle skadene man ser ved AS. Farmakologisk behandling kan ikke stoppe eller bremse sykdomsprogresjonen, men kan lindre de kognitive symptomene ved sykdommen, slik som redusert



oppmerksomhet, hukommelse og initiativ. På grunn av tap av nevroner/reseptorer, reduseres mengden signalsubstanser i hjernen. Nevrokjemiske signalsubstanser, blant annet acetylkolin, sørger for overføring av nervesignaler mellom nevronene. Ved redusert mengde signalsubstanser, går signaloverføringen saktere, og bidrar til de kliniske symptomer man ser hos personer med AS. Kolinesterasehemmere hindrer nedbryting av acetylkolin, slik at større mengder blir tilgjengelig i den synaptiske kløften. Dette fasiliterer signaloverføring mellom nevroner (Francis, Palmer, Snape, & Wilcock, 1999). Legemidlene som finnes i dag kan ha effekt i fem til seks måneder, eller opp til ett år for enkelte pasienter, noe som trolig avhenger av hvor sent i sykdomsforløpet pasienten er (Mangialasche et al., 2011). Slike legemidler har ofte bivirkninger som tretthet, svimmelhet, redusert appetitt, kvalme, diaré og søvnvansker (Vilberg, 2007), og det kan ta tid å finne optimal dose for den enkelte pasient. På grunn av slike bivirkninger vil det være hensiktsmessig å undersøke alternative behandlingsformer til de medikamentelle.

Transcranial Direct Current stimulation (tDCS), som på norsk kan oversettes til ”transkraniell likestrømstimulering” (Bystad, Fagerlund, & Aslaksen, 2013), er en nevromodulasjonsteknikk som stimulerer aktiviteten i kortikale områder. Gjennom elektroder som festes på hodebunnen, gis en svak elektrisk likestrøm som kan endre aktiviteten i underliggende kortikale områder. Foreløpig er tDCS lite utprøvd i Norge (Bystad et al., 2013). Fordelen med denne metoden er at den er ikke-invasiv og har få og milde bivirkninger. Den vanligste bivirkningen som rapporteres er kortvarig kløe eller prikking i hodebunnen der elektrodene er plassert (Brunoni et al., 2011). Metoden kan lett placebokontrolleres da behandlingen i liten grad er fysisk merkbar.

Nevralt virker tDCS ved at man polariserer nevroner, enten ved anodal eller katodal stimulering som endrer hvilemembranpotensialet i nevronene. Anodal stimulering gir økt eksitabilitet i nevroner, mens katodal stimulering svekker eksitabilitet, og slik kan man henholdsvis senke eller heve terskelen for aksjonspotensiale (Nitsche & Paulus, 2011; Nitsche et al., 2003; Brunoni et al., 2012). Anodal tDCS kan altså øke sjansen for at et nevron skal fyre. Stimuleringen er imidlertid så svak (1-2mA), at den ikke induserer aksjonspotensialer, slik electroconvulsiv behandling (ECT) gjør (Abrams, 1992). Det er altså ingen risiko for å skape ukontrollert cerebral aktivitet, som epileptiske anfall. Dersom tDCS gis over tid, vil endringen i hvilemembranpotensialet vedvare etter stimuleringsperioden. En antatt årsak til dette er langtidspotensering (LTP). LTP er en permanent forsterkning av signaloverføring mellom nevroner (Purves et al., 2008).

Ved tDCS gis likestrøm ved at en aktiv elektrode plasseres over det området man ønsker å stimulere, mens en referansekatode plasseres over et annet område, kontralateralt til den aktive elektroden. På bakgrunn av flere av tDCS-studiene antar man at effekten av stimuleringen er forholdsvis begrenset til området under den aktive elektroden. Det er imidlertid noe uklart om referanseelektroden også kan bidra til endring i kortikal aktivitet (Brunoni et al., 2012).

Det er funnet at tDCS kan stimulere flere ulike kognitive funksjoner. Hos friske forsøkspersoner kan tDCS forbedre prosesseringshastighet for språk (Sparing et al., 2007), arbeidshukommelsen (Fregni et al., 2005), visuell hukommelse (Chi, Fregni, & Snyder, 2010) og hukommelse for navn (Ross et al., 2010). Meinzer og kollegaer (2013) fant at tDCS midlertidig forbedret kognisjon hos friske eldre etter én stimulering på 20 minutter. Gruppen med eldre deltakere presterte på nivå med den yngre kontrollgruppen, i alderen 19-30 år, etter behandling. Man har også funnet at tDCS forbedrer arbeidsminnet hos slagpasienter etter to behandlingssesjoner (Jo et al., 2009). Noen studier viser at tDCS kan redusere smerteopplevelse hos pasienter med ulike kroniske smertelidelser (Fagerlund, Bystad, & Aslaksen, 2013; Valle et al., 2009).

Det er vist at kognitiv trening for demenspasienter, der pasienten øver opp kognitive evner som hukommelse og oppmerksomhet gjennom trening, kan gi bedret funksjon (Orrell, Woods, & Spector, 2012). Mekanismen bak dette antas å være at økt aktivering bidrar til å opprettholde funksjon i utsatte hjerneområder. På samme måte som kognitiv trening gir økt aktivering, kan tDCS gi økt aktivering i spesifikke hjerneområder. Slik kan det antas at tDCS forbedrer kognisjon ved å stimulere til økt aktivering.

Det er gjort få studier av effekt av tDCS ved AS. Tre studier viser imidlertid lovende resultater. Boggio og kollegaer (2009) undersøkte effekt av tDCS på visuell gjenkjenning hos ti pasienter med AS. Deltakerne ble randomisert til tre ulike grupper, hvor deltakerne i første gruppe fikk tDCS til venstre dorsolaterale prefrontale cortex (LDPFC), deltakerne i andre gruppe fikk tDCS til venstre temporale cortex, og deltakerne i den tredje gruppa mottok inaktiv behandling (placebo). Deltakerne fikk tre behandlingssesjoner på 30 minutter hver med stimuleringsstyrke på 2 mA. De fant i denne studien at deltakerne i begge gruppene som mottok tDCS gjorde det signifikant bedre på tester for visuell gjenkjenning, sammenliknet med deltakerne som fikk placebobehandling. De som hadde fått stimulering til venstre temporale korteks hadde bedre effekt enn de som hadde fått til LDPFC. Ferrucci og kollegaer (2008) fant at tDCS til temporoparietale område forbedret visuell gjenkjenningshukommelse hos pasienter med AS. Deltakerne i studien hadde fått én behandlingssesjon med varighet på

15 minutter med stimuleringsstyrke 1,5 mA. Denne studien undersøkte også hvordan katodal stimulering påvirket hukommelsen, og fant at samme styrke førte til en signifikant reduksjon i prestasjon sammenliknet med placebogruppen. Begge studiene beskrevet ovenfor undersøkte også hvilken effekt tDCS hadde på oppmerksomhet, målt ved visuelle oppmerksomhetstester. Det ble funnet at tDCS ikke påvirket oppmerksomheten. Bedre prestasjon på hukommelsesoppgaver kunne altså ikke tilskrives forbedret oppmerksomhet. I en senere studie fant Boggio og kollegaer (2012) at fem tDCS-behandlinger med 30 minutters varighet forbedret visuell gjenkjenning og at effekten vedvarte fire uker etter siste behandlingssesjon. Dersom sykdommen er så langtkommen at store deler av temporallappene er atrofierte, vil behandlingen sannsynligvis ha redusert/minimal effekt. Derfor ble det i studiene nevnt ovenfor rekruttert deltakere som var tidlig i sykdomsforløpet. Behandling med tDCS står ikke i veien for medikamentell behandling, da den ikke ser ut til å påvirke effekten av kolinesterasehemmere (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002) og den kan gis uten å påvirke pasientenes dagligliv i negativ retning.

Resultater fra disse studiene indikerer at tDCS forbedrer gjenkjenningshukommelse hos pasienter med AS. Studienes generaliserbarhet begrenses imidlertid av et lavt antall deltakere (10-15 deltakere), og manglende oppfølging utover en måned. Derfor finnes det lite kunnskap om optimal mengde behandling og langtidseffekter.

En metaanalyse av tDCS ved ulike nevropsykiatriske lidelser viste at studier som hadde brukt sterkere (opptil 2mA) og mer langvarig (opptil 5 min) stimulering ga best effekt av tDCS, men at dette ikke synes å være et lineært forhold, hvor sterkere og lengere stimulering utelukkende gir bedre effekt. Ved stimulering av motorisk korteks viste det seg at katodal stimulering, som har vist seg å svekke eksitabilitet i nevroner, etter 20 minutter økte eksitabiliteten, altså ble effekten reversert (Kuo, Paulus & Nitsche, 2014). Studier av tDCS ved ulike nevropsykiatriske og nevrologiske lidelser viste imidlertid positiv effekt av stimuleringsstyrke på 2 mA, men med en varighet på 30 minutter. Kuo, Paulus og Nitsche (2014) konkluderer med at det vil være svært viktig å undersøke hva som er optimale stimuleringsparadigmer for ulike lidelser.

Ingen norske studier har hittil undersøkt effekten av tDCS ved AS. Studien beskrevet i denne oppgaven har som mål å undersøke effekt av tDCS på verbale hukommelsesfunksjoner hos pasienter med AS i en tidlig fase. Studien er en del av et større prosjekt som har som mål å undersøke effekten av tDCS ved Alzheimer sykdom, og de underliggende patofysiologiske prosesser av AS og mekanismer bak tDCS. Den foreliggende studien gjennomføres som en randomisert placebokontrollert klinisk studie. Totalt 13 pasienter med AS hadde blitt

randomisert til to ulike grupper da datainnsamlingen til denne oppgaven ble avsluttet. Den ene gruppen mottok aktiv tDCS, mens den andre mottok inaktiv behandling. Deltakerne som mottok aktiv behandling fikk anodal stimulering av temporal korteks med styrke på 2mA, i 30 minutter ved seks behandlingssesjoner. Dette var i henhold til anbefalinger fra tidligere studier (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012). Deltakerne som mottok placebobehandling fikk 30 sekunders anodal stimulering før tDCS apparatet avsluttet stimulering. Deltakerne i begge grupper mottok 6 behandlingssesjoner på 30 minutter hver. Behandlingen ble administrert dobbeltblindt. Før første, og etter siste behandlingssesjon, gjennomgikk pasientene nevropsykologiske tester for verbal hukommelse og andre kognitive funksjoner. Hovedmål var verbal hukommelse som måles ved California Verbal Learning Test II (CVLT II). Deltakere vil bli innkalt til en oppfølgende testing seks måneder etter siste behandlingssesjon. Man forventet å finne følgende resultater i studien:

- 1) Dersom tDCS generelt bedrer evne til gjenhenting av nyinnlært informasjon, forventet vi at tDCS ville gi signifikant bedring av eksplisitte verbale hukommelsesfunksjoner målt ved umiddelbar og utsatt gjenkalling på California Verbal Learning Test II (CVLT II) ved at gruppen som får aktiv tDCS presterer signifikant bedre sammenliknet med gruppen som får placebobehandling.
- 2) I tråd med funn i tidligere studier forventet vi bedring av verbalt gjenkjenningsminne på California Verbal Learning Test II (CVLT II) sammenliknet med placebogruppen, etter seks behandlinger. Dersom tDCS hovedsakelig har lokal effekt under elektroden, forventet vi ingen bedring av prestasjon på tester for andre funksjoner enn hukommelse.

Resultater fra denne studien vil gi oss mer kunnskap om effekten av tDCS ved AS. Man vil kunne si mer om hvorvidt metoden er effektiv i å forbedre hukommelsesfunksjoner hos personer med lidelsen. Dersom man finner at metoden er effektiv, kan dette ha betydning for hvordan man behandler Alzheimers sykdom i fremtiden ved at man får et behandlingsalternativ uten alvorlige bivirkninger.

## **Metode:**

### **Deltakere:**

Deltakerne i studien var 13 pasienter diagnostisert med Alzheimers sykdom på et tidlig stadium. Deltakerne var 6 menn og 7 kvinner i alderen 59 til 88, med gjennomsnittsalder 71,5. Deltakerne måtte være diagnostisert med AS i henhold til forskningskriterier for AS (McKhann et al., 2011). Deltakerne måtte fylle kravet "Probable AD dementia with increased level of certainty", under punkt 2.1 i forskningskriteriene for AS (McKhann et al. 2011) Dette punktet setter krav til at pasienten må ha en progressiv kognitiv svikt som er verifisert gjennom standardisert nevropsykologisk / kognitiv testing og informasjon fra komparent. Det ble også satt som krav at pasienten var samtykkekompetent, definert som "evnen til å forstå hva saken dreier seg om, samt å kunne ta beslutninger på grunnlag av denne forståelsen" (Green, 2011). Samtykkekompetanse ble vurdert av psykolog ved alderspsykiatrisk poliklinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø. Pasientene undertegnet samtykkeskjema (Appendix 1). Prosjektet ble godkjent av Regional Etisk Komité, Nord-Norge.

### **Rekruttering:**

Deltakerne ble rekruttert fra Alderpsykiatrisk avdeling og Geriatrisk avdeling ved UNN, og via annonse i avisa Nordlys. Eksklusjonskriterier var langtkommen demens, andre demensformer (frontallappdemens eller vaskulær demens), annen sentralnervøs sykdom, og alvorlig psykiatrisk tilleggsproblematikk. Dette ble kartlagt og vurdert av testledere ved intervju av pasienter og pårørende ved første oppmøte. Også samtykkekompetanse ble vurdert i samtale ved første oppmøte. Dersom pasienten ble vurdert å ikke være samtykkekompetent, medførte dette til eksklusjon fra studien. Dersom deltakerne var satt på demensmedikamenter (kolinesterasehemmere) måtte de ha brukt disse i minimum tre måneder før de fikk delta i studien.

### **Design:**

Den foreliggende studien er en del av et større prosjekt som har som mål å undersøke effekten av tDCS ved AS, og de underliggende patofysiologiske prosesser av AS og mekanismer bak tDCS. Studien ble gjennomført som en randomisert placebokontrollert klinisk studie som følger CONSORT anbefalinger for gjennomføring av prosedyren. Designet som ble benyttet for å måle effekten av behandlingen var et mikset design med to nivåer av mellomgruppevariabelen Gruppe (behandling og placebo) og to måletidspunkter

som innengruppevariabel. Denne hovedoppgaven benytter seg av måletidspunktene før første behandlingssesjon (pre), og etter siste behandlingssesjon (post).

### **Intervensjon:**

Deltakerne gjennomgikk seks tDCS-behandlinger på 30 minutter, gitt over 10-14 dager. Behandlingen ble administrert dobbelt-blindt, ved at testleder tastet inn deltakerkode som angir enten aktiv stimulering eller placebostimulering i tDCS apparatet. På forhånd var deltakerkode randomisert av forskningsleder som verken hadde kontakt med pasientene eller var tilstede under behandlingen. Randomiseringen ble gjort ved en algoritme basert på atmosfærisk støy på nettsiden [www.random.org](http://www.random.org). Deltakerne gjennomgikk intervensjon i perioden juni – desember 2013. Syv deltakere ble retestet etter en periode på 6-8 mnd.

### **tDCS Stimulator og stimuleringsparadigme:**

Det ble benyttet en DC stimulator med justerbar output på 0-5 mA, som er en CE sertifisert og velprøvd stimulator (NeuroConn, Tyskland, [www.neuroconn.com](http://www.neuroconn.com)). Stimulatoren har innebygd modul for randomisering av placebo og aktiv stimulering. Apparatet har mulighet for pc-styrt randomisering av aktiv behandling og placebobehandling slik at det var mulig å benytte dobbeltblindt design. Apparatet har digital styring av strømstyrke og kontinuerlig monitorering av impedans. Ved placebostimulering vises impedansmål etter 30 sekunders stimulering som tilfeldige verdier innenfor akseptable impedansnivåer for bruk. Deltakerne som fikk aktiv tDCS behandling fikk seks behandlinger med anodal bilateral stimulering av temporal korteks på 2mA i 30 minutter. Dette i henhold til anbefalinger fra tidligere studier (Boggio et al., 2011). Deltakerne som mottok placebo-behandling fikk 30 sekunders tDCS stimulering før apparatet avsluttet stimulering. Dette på grunn av studier som viser at deltakere habitueres til sensasjon (prikking/kløe) av stimuleringen få sekunder etter oppstart (Fregni & Pascual-Leone, 2007). Elektrodene som ble benyttet var standard 35 cm<sup>2</sup> elektroder med filtovertrekk, som ble innsatt med 10 ml sterilt vann. Plassering av elektrodene ble bestemt etter 10-20 systemet som benyttes for elektroencefalografi (EEG). Den spesifikke plasseringen midt i tDCS elektroden var tilsvarende elektrode T5-T7 i 10-20 systemet. Anoden ble plassert over temporal korteks, og referansekatoden plassert over pannelappen kontralateralt. Elektrodene ble festet på deltakerens hode med gummistropper.

### **Måleinstrumenter:**

Studiens deltakere ble testet før første og etter siste behandlingssesjon med ulike kognitive tester. Screening for kognitiv svikt ble gjort ved MMSE og Klokketest. Verbale evner og logisk resonnering ble målt ved deloppgavene Ordforståelse og Matriser fra

testbatteriet WASI. Prosesseringshastighet og delt oppmerksomhet ble målt ved testen Trail Making Test (TMT) del A og B. Hukommelse ble målt ved California Verbal Learning Test-II. Påførendeintervju ble administrert for å innhente informasjon om pasientens generelle fungering, depresjon og angst.

#### **Nevropsykologiske tester:**

**California Verbal Learning Test-II (CVLT-II):** Denne testen brukes oftest til å måle verbal umiddelbar og utsatt hukommelse (Delis, Kaplan, Kramer, & Ober, 2000). Testen gir ikke utelukkende et mål på innlæring, men måler også evne til konseptualisering og organisering. Testen måler i størst grad evne til semantisk assosiasjon som strategi for ordlisteinnlæring (Lezak et al., 2012). Prestasjon blir et mål på interaksjon mellom verbalt minne og evne til konseptualisering. Testen har høy test-retest reliabilitet, og liten læringseffekt. Det foreligger en alternativ versjon for retesting.

I testens første betingelser (Umiddelbar gjenkalling forsøk 1-5) leses en liste (Liste A) på 16 ord opp for testpersonen, med en hastighet på ca ett ord per sekund. Ordene kan kategoriseres i fire semantiske kategorier. Ordene leses opp i vilkårlig rekkefølge, og testpersonen får beskjed om å gjenkalle ordene i uansett rekkefølge. Dette gjentas i fem påfølgende forsøk. I distraksjonsbetingelsen leses en ny liste opp (Liste B) - hvorpå testpersonen umiddelbart etterpå gjenkaller så mange ord han husker. Like etter, i betingelsen "Utsatt gjenkalling med kort intervall", blir testpersonen bedt om å gjenkalle ord fra Liste A. I betingelsen "Utsatt fri gjenkalling" blir testpersonen etter et tidsintervall på 30 minutter, bedt om å gjenkalle ord fra Liste A. I neste betingelse ("Utsatt minne med stikkord") får testpersonen beskjed om å gjenkalle ordene som var fra de fire semantiske kategoriene (verktøy, frukt, insekter og klær). I siste betingelse ("Gjenkjenning") leses en ny liste opp, hvor testpersonen skal angi hvilke ord som var med på Liste A, ved å svare ja eller nei etter hvert ord som leses opp. Her leses 48 ord opp, heriblant alle ord fra liste A og B, åtte nye ord fra en av kategoriene i liste A, samt åtte nye urelaterte ord. For samtlige betingelser registreres gjenkalte ord, intrusjoner (ord som ikke var med på lista), og repetisjoner av ord i testprotokollen.

**Mini Mental State Examination (MMSE):** Denne korte testen måler et begrenset sett av kognitive funksjoner, delt inn i fem domener. Testen har oppgaver for orientering (tid og sted), språkproduksjon, språkprosessering og forståelse, utsatt hukommelse, arbeidsminne og utførelse (Tombaugh & McIntyre, 1992). Normering er basert på skårer i en gruppe friske eldre. En skåre på under 24 poeng indikerer kognitiv svikt. Testen brukes ofte til demens-screening. Testen er mest sensitiv for personer med moderate til alvorlige utfall, i forhold til

friske kontrollpersoner. Testen er også sensitiv for alvorlighetsgrad av demens (Lezak et al., 2012).

**Trail Making Test (TMT) A & B:** En test i to deler som måler visumotoriske evner, delt oppmerksomhet, og kognitiv fleksibilitet (Tombaugh, 2004). Testpersoner skal i del A, tegne strek mellom tallene 1-25 i stigende rekkefølge. I del B skal testpersonen veksle mellom tall og bokstaver i stigende/alfabetisk rekkefølge. Testpersoner får instruksjon om å jobbe så fort de kan, og uten å løfte blyanten fra papiret. Skåring er basert på fullføringstid.

**Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI):** Det ble benyttet to deltester fra dette testbatteriet utviklet av Wechsler (1999). Deltesten "Ordforståelse" måler en persons vokabular. Testpersonen bes om å fortelle betydningen av ord. Det gis ett eller to poeng i henhold til skåringskriterier (nøyaktighet, presisjon og egnethet). Deltesten "Matriser" måler flytende intelligens, bred visuell intelligens, klassifisering, spatielle evner, kunnskap om deler-helhet forhold og perseptuell organisering. Testpersonen skal velge blant fem bilder, ett som passer inn sammen med tre andre bilder. Skalerte skårer regnes ut ved hjelp av manual (Lezak et al., 2012).

#### **Pårørendeskjemaer:**

**Rapid disability rating scale (RDRS-2):** Skjema som fylles ut av pårørende/omsorgsgiver. Atten spørsmål som omhandler aktiviteter i dagliglivet og spesielle problemer besvares ved avkrysning i en firepunktsskala. Høyere skårer indikerer større utfall (Linn & Linn, 1982).

**AD8:** Kort skjema som fylles ut av pårørende/omsorgsgiver. Åtte spørsmål som omhandler endring som skyldes kognitive problemer besvares ved avkrysning (ja/nei). Skjemaet egner seg godt til å skille mellom demente og ikke-demente personer, og brukes ofte som screening for demens (Galvin et al., 2006).

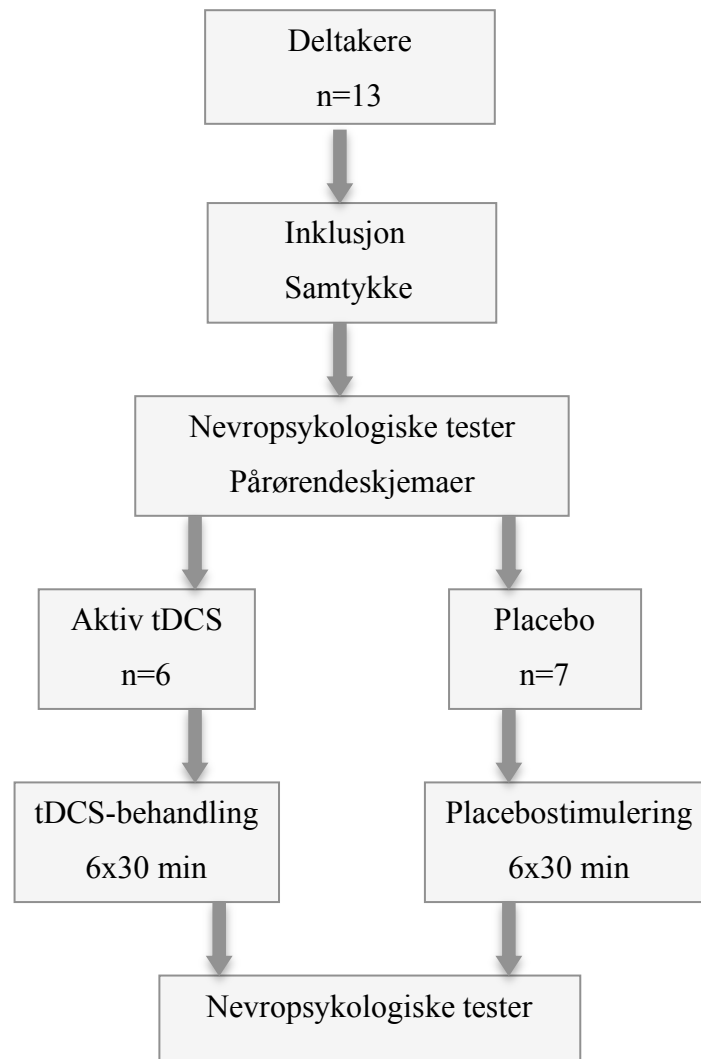
**Cornell Scale of Depression in Dementia (CSDD):** Skjema som fylles ut av pårørende/omsorgsgiver. 19 spørsmål fordelt på fem domener (stemnings symptomer, forstyrret atferd, kroppslige uttrykk, døgnvariasjoner), besvares ved avkrysning i firepunktsskala. En skåre over 8 indikerer depresjon (Kørner et al., 2006).

#### **Prosedyre:**

Deltakerne kom til laboratorium ved Institutt for Psykologi, Universitetet i Tromsø, hvor de gjennomgikk innledende intervju for vurdering av samtykkekompetanse. Etter at inklusjonskriterier var innfridd, ble det gitt informasjon om hva deltakelse innebar, og deltakerne undertegnet samtykkeskjema. Før første, og etter siste behandlingssesjon, ble deltakerne testet med nevropsykologiske tester. Deltakerne fikk beskjed om å medbringe en



pårørende, som ble intervjuet med ulike strukturerte skjemaer. Deltakerne ble randomisert til to grupper. En som skulle motta aktiv tDCS behandling, og en som skulle motta placebobehandling. Figur 1 viser en oversikt over prosedyren.



Figur 1. Oversikt over studiens prosedyre.

### Statistiske analyser:

Nevropsykologiske data er angitt i T-skårer (CVLT II innlæringskåre totalt og WASI) og Z-skårer (øvrige CVLT II skårer). For TMT A, B, MMSE og klokke-test er råskårer benyttet. På grunn av utvalgets størrelse ble gruppesammenligninger gjort med ikke-parametrisk statistikk (Mann-Whitney U Test). Effekt av behandling ble målt ved endring i nevropsykologiske skårer fra pre-test til post-test. Alle statistiske analyser er gjort med SPSS

versjon 21 (IBM SPSS, Illinois, USA). SPSS har en innebygd algoritme som definerer data ved ikke-parametrisk statistikk, og valget av Mann-Whitney U Test var basert på denne algoritmen. Data på nominalnivå (frekvens av kjønn i gruppene) ble testet med chi-kvadrat. P-verdier  $\leq 0,05$  ble ansett som signifikante.

### **Resultater:**

13 deltakere ble randomisert til to grupper. 7 deltakere mottok aktiv tDCS behandling, mens 6 deltakere mottok placebobehandling med samme prosedyre. Gruppene var ikke signifikant forskjellige i alder, men gruppen som ble randomisert til placebo-behandling tenderte til å være eldre sammenlignet med gruppen som fikk tDCS ( $U(13) = 7.5, p = 0.051$ ). Pretestmålinger av kognitive evner målt ved MMSE ( $U(13) = 25, p = 0.64$ ) og WASI ( $U(13) = 26.5, p = 0.45$ ) viste at gruppene ikke presterte signifikant forskjellig før behandling. Det var ingen signifikante gruppeforskjeller i pretestmålinger av depresjon målt ved Cornell skala for depresjon, dagliglivets ferdigheter (ADL) målt ved pårørendeskjema RDRS2, og screening for demens målt ved pårørendeskjema AD8, (alle p-verdier  $> 0.5$ ). Se Tabell 1 for karakteristika før behandling.

Tabell 1.

	<i>n</i>	Alle deltakere	Aktiv tDCS	Placebo	<i>p</i>
<i>n</i>		13	7	6	
Alder M(±SD)	13	71.6 (8.6)	76.5 (8.6)	67.1 (6.3)	0.051
Kjønn (menn)	13	6	3	3	0.78*
MMSE M(±SD)	12	20.7 (3.4)	19.4 (4.2)	21.7 (2.6)	0.43
WASI	13	37.9 (11.4)	41.3 (11.2)	34.0 (11.1)	0.63
Ordforståelse					
WASI Matriser	13	40.5 (8.9)	42.7 (9.6)	38.0 (8.1)	0.45
Cornell	13	5.8 (6.8)	6.1 (4.9)	5.6 (9.1)	0.73
depresjonskala					
RDRS2	13	33.7 (12.6)	29.9 (12.0)	38.2 (12.7)	0.23
Pårørendeskjema					
AD8	13	6.2 (1.8)	6.6 (1.8)	5.8 (1.8)	0.53
Pårørendeskjema					

Tabellen viser karakteristikk før behandling. Verdier er gjennomsnitt ± standardavvik.

MMSE = Mini Mental State Examination. WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. RDRS2: = Rapid disability rating scale-2. \* = Chi-kvadrat,  $\chi^2(1) = 0.8$ .

Som det fremgår av Tabell 1 hadde deltakerne i begge grupper MMSE skårer under cut-off (24) som indikerer sannsynlig kognitiv svikt. De to gruppene skårer ikke i klinisk område på Cornell depresjonskala.

Alle deltakere gjennomgikk tester for screening av kognitiv svikt målt ved MMSE og Klokketest, samt delt oppmerksomhet og prosesseringshastighet målt ved TMT A og B, før og etter behandling. Tabell 2 viser resultater på testene før og etter behandling, for gruppene aktiv tDCS og placebobehandling.

Tabell 2.

	N pre/post	Aktiv tDCS		Diff. pre/post	Placebo		Diff. pre/post	<i>p</i>
		M(±SD)			M(±SD)			
		Pre	Post		Pre	Post		
MMSE	12/12	21.7 (2.6)	23.9 (4.0)	2.2	19.4 (4.2)	20.8 (2.1)	1.4	0.76
Kl.test	12/12	3.4 (1.3)	3.2 (1.7)	-2.7	2.6 (1.5)	2.8 (1.8)	0.2	0.53
TMT A (sek)	12/12	77.4 (35.0)	75.3 (34.5)	-2.1	174.8 (3.9)	160.4 (81.3)	-14.4	0.88
TMT B (sek)	5/4	176.3 (26.9)	227.7 (76.1)	51,4	361.0 (287.1)	420.0 (n=1)	59	0.99

Tabellen viser resultater før og etter behandling. Verdier er gjennomsnitt ± standardavvik. MMSE=Mini Mental State Examination. Kl.test= Klokketest. TMT = Trail Making Test.

Resultater viser at de to gruppene ikke var signifikant forskjellig på preintervensjons- og postintervensjonsmålinger på screening for kognitiv svikt, målt ved MMSE og Klokketest, eller prosesseringshastighet og delt oppmerksomhet målt ved TMT A og B.

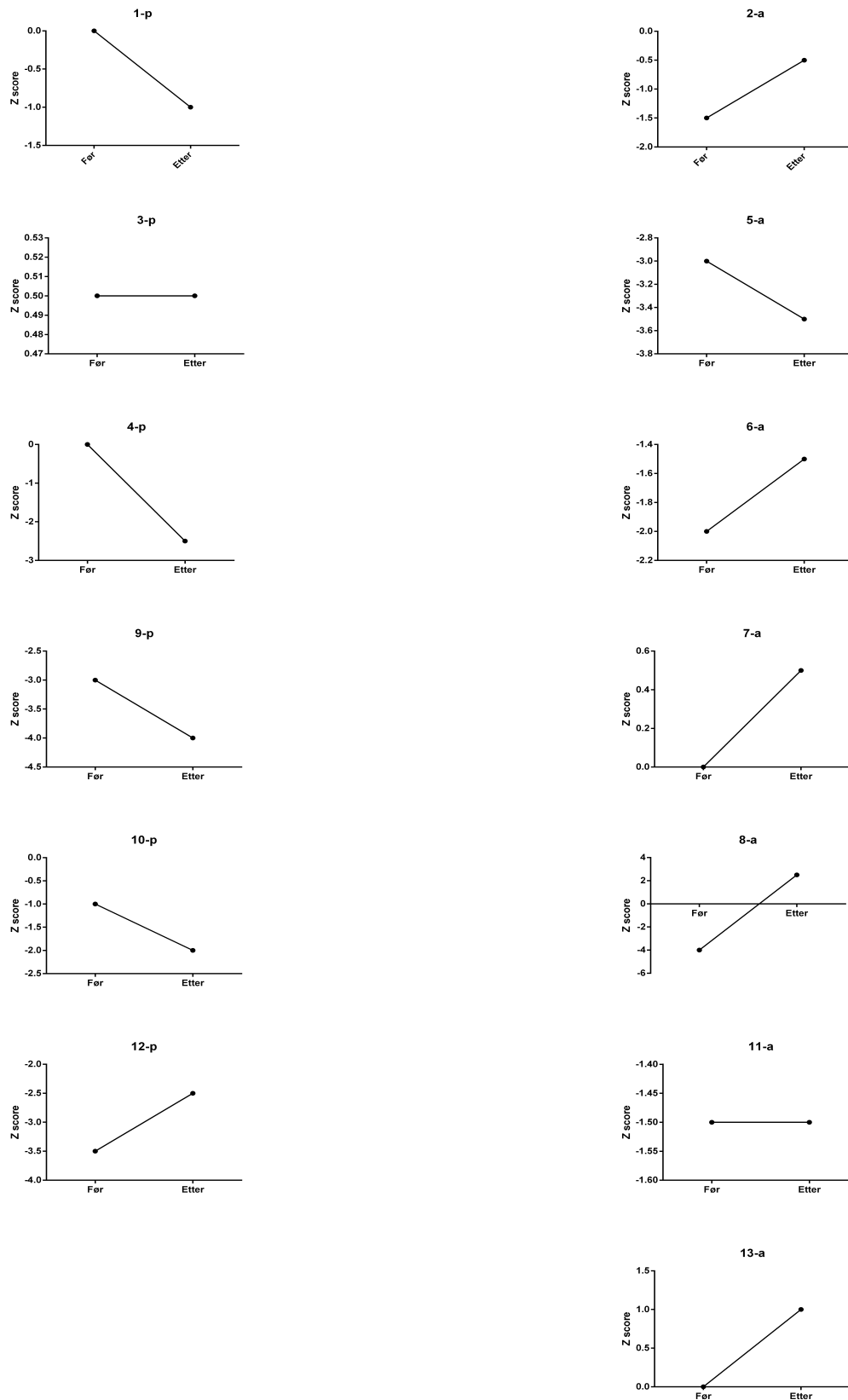
Hovedmål i studien var umiddelbar og utsatt hukommelse og gjenkjenningshukommelse målt ved California Verbal Learning Test II. Resultater for samtlige betingelser i CVLT II for begge grupper vises i tabell 3. Ingen deltakere ble ekskludert fra analyser.

Tabell 3.

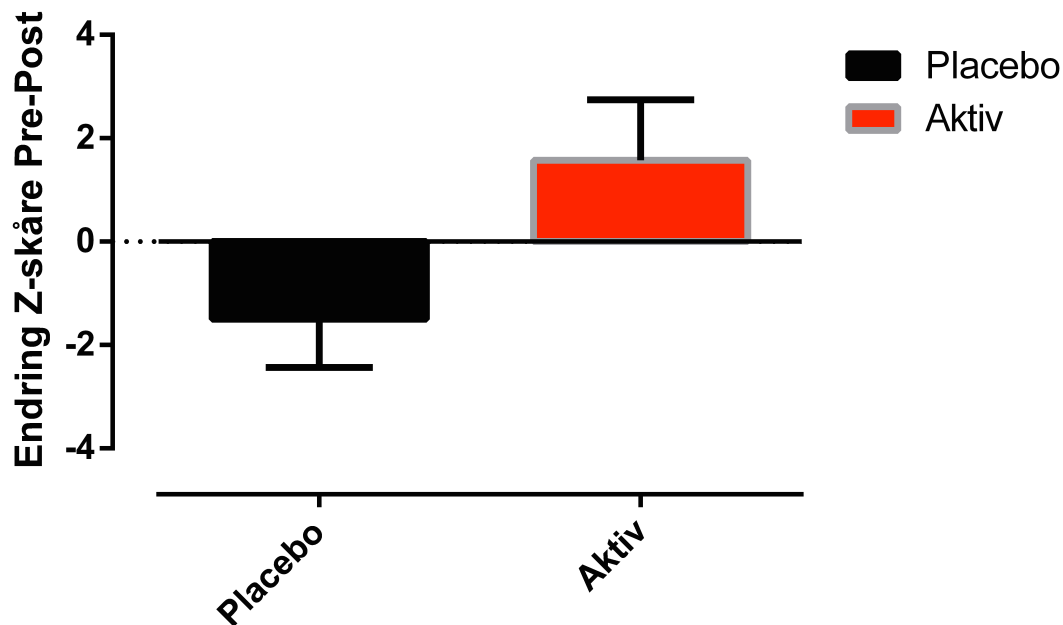
	Aktiv tDCS		Diff. pre/post	Placebo		Diff. pre/post	<i>p</i>
	M( $\pm$ SD)			M( $\pm$ SD)			
	Pre	Post	Pre	Post			
Umiddelbar gjenkalling, forsøk 1-5 total (t-skåre)	27.4 (8.2)	32.6 (7.0)	5.2	22.8 (7.2)	25.0 (4.3)	2.2	0.53
Umiddelbar gjenkalling liste B	-1.4 (0.6)	-1.0 (1.0)	0.4	-2.4 (0.9)	-1.5 (0.7)	0.9	0.69
Utsatt fri gjenkalling, kort intervall	-2.6 (0.6)	-1.7 (1.9)	0.9	-2.6 (0.4)	-2.4 (0.7)	0.2	0.73
Utsatt gjenkalling med stikkord, kort intervall	-2.7 (0.8)	-3.1 (1.0)	-0.4	-3.1 (0.3)	-3.4 (0.5)	-0.3	0.9
Utsatt fri gjenkalling, langt intervall	-2.7 (0.6)	-1.7 (1.9)	1.0	-2.8 (0.4)	-2.7 (0.7)	0.1	0.73
Utsatt gjenkalling med stikkord, langt intervall	-3.3 (0.6)	-3.1 (0.5)	0.2	-2.8 (0.4)	-3.3 (0.7)	-0.5	0.15
Gjenkjenning (ja/nei), totalt riktige	-1.8 (1.7)	-0.3 (2.2)	1.5	-0.4 (2.6)	-1.9 (1.5)	-1.5	<b>0.035</b>
Gjenkjenning, falske positive	3.0 (1.9)	2.8 (1.6)	0.2	1.9 (1.7)	2.3 (1.4)	0.4	0.37
Intrusjoner totalt	1.4 (1.9)	2.1 (1.9)	-0.7	0.3 (1.1)	0.8 (0.7)	0.5	0.95

Tabellen viser resultater på samtlige betingelser i CVLT II, før og etter behandling. Verdier er gjennomsnitt  $\pm$  SD, av skalerte skårer.

Resultatene viser at det er signifikant forskjell mellom gruppene i betingelsen "Gjenkjenning" ved postintervensjonsmålinger. Deltakerne som hadde mottatt aktiv tDCS behandling hadde forbedret prestasjon fra preintervensjonsmålinger med 1,5 standardavvik. Figur 2 viser resultater for alle deltakerne, før og etter behandling, i denne betingelsen.



Figur 2. De enkelte deltakeres prestasjon på betingelsen "Gjenkjenning" i CVLT II. p = Placebo. a = Aktiv tDCS behandling.



Figur 3. Endringskåre på CVLT II gjenkjenning for begge grupper. Error bars indikerer standardfeilen til gjennomsnittet.

## Diskusjon

### Resultater:

Resultatene fra denne studien viste at tDCS forbedret verbalt gjenkjenningsminne hos pasienter med AS to uker etter at tDCS behandling var avsluttet. Deltakerne som mottok seks aktive tDCS behandlinger på 30 minutter presterte signifikant bedre på betingelsen Gjenkjenning i California Verbal Learning Test II, sammenliknet med deltakerne som fikk placebobehandling. Dette er i tråd med hva vi forventet, og hva tidligere studier har funnet (Ferrucci et al., 2008; Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012). Prestasjon på betingelsene umiddelbar og utsatt gjenkalling var ikke signifikant forbedret etter seks tDCS behandlinger. Prosesseringshastighet og oppmerksomhet målt ved Trail making Test A og B ble ikke forbedret etter intervensjon.

Første hypotese i vår studie var at aktiv tDCS-behandling ville gi signifikant bedring i eksplisitte verbale hukommelsesfunksjoner, målt ved betingelsene umiddelbar og utsatt gjenkalling på CVLT II. Resultatene viste at umiddelbar og utsatt hukommelse ikke ble

signifikant forbedret i den aktive behandlingsgruppen, sammenliknet med placebogruppen.

Studiens andre hypotese var at aktiv tDCS ville forbedre gjenkjenningshukommelse, i tråd med funn fra tidligere studier. Resultatene viste at gjenkjenningshukommelse var signifikant forbedret i den aktive tDCS gruppen, sammenliknet med placebogruppen. Dette tyder på at effekten av tDCS i denne studien spesifikt forbedret gjenkjenningshukommelse, men ikke andre hukommelsesfunksjoner målt ved CVLT II. Som det fremgår av figur 2 hadde nesten alle deltakere i den aktive behandlingsgruppen forbedret prestasjon etter behandling. En deltaker hadde redusert prestasjon, og en var stabil.

Studiens tredje hypotese var at aktiv tDCS ikke forbedret andre kognitive funksjoner enn hukommelse. Resultater viste at deltakerne som hadde mottatt aktiv behandling ikke presterte bedre på tester for prosesseringshastighet og delt oppmerksomhet målt ved Trail making test A og B (TMT), eller på test for generelle kognitive evner undersøkt ved Mini mental state exam (MMSE), sammenliknet med placebogruppen. Dette tyder på at tDCS ikke forbedret andre kognitive funksjoner enn hukommelse, og at prestasjon på gjenkjenningsoppgaver ikke kan tilskrives generell økning av cerebral aktivering.

Det er nødvendig å påpeke at denne studien kan være spesielt sårbar for lavt antall deltakere, på grunn av deltakernes betydelige svekkelse som følge av sykdommen. Som det fremgår av figur 3 hadde placebogruppa redusert prestasjon på gjenkjenningsbetingelsen ved andre måling. Dette kan skyldes en faktisk forverring, men også variasjon i dagsform, og kan tyde på at studien er sårbar for tilfeldigheter. Resultatene viser imidlertid at nesten alle deltakerne i den aktive tDCS-gruppa har forbedret prestasjon på gjenkjenningsbetingelsen i CVLT II. Dette tyder på at resultatet er en effekt av behandlingen, noe man også har funnet i tidligere studier (Ferrucci et al., 2008; Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012).

### **tDCS og Stimuleringsparadigme:**

Den umiddelbare effekten av tDCS er et resultat av at anodal stimulering øker eksitabiliteten i nevronene i de underliggende kortikale områder. Langtidseffekten antas å skyldes at det skjer plastiske endringer som resultat av langtidspotensiering (Nitsche et al., 2011; Brunoni et al., 2012). Fire faktorer som påvirker effekt, og som kan kontrolleres ved bruk av tDCS, er plassering av elektrodene, stimuleringsstyrke, stimuleringslengde og elektrodestørrelse. I denne studien ble anoden plassert over venstre temporallapp, et område som er sterkt forbundet med lagring og organisering av verbal informasjon (Lezak et al., 2012). Temporallappen er spesielt affisert ved AS, noe som er årsak til hukommelsesvansker ved denne sykdommen (Mayeux, 2010). Plassering av elektroden i dette området er trolig årsak til at effekten var begrenset til hukommelse, og at stimuleringen ikke påvirket andre



kognitive funksjoner. Stimulering i denne studien ble gitt til temporallappens område T5-T7 i 10-20 systemet for elektrodeplassing. Dette området er sentralt i gjenkjenning av ord og ansikter (Kim et al., 1999), og kan forklare hvorfor man i denne studien bare fant effekt på gjenkjenningshukommelse. Tidligere studier har vist at effekten av tDCS hovedsakelig er lokalisert under den aktive elektroden (Brunoni et al., 2012). Dette virker også å være tilfelle i vår studie. Studier av virkningsmekanismer ved tDCS tyder imidlertid på at likestrømmen mellom anoden og katoden kan påvirke cerebral aktivitet i hele området strømmen beveger seg igjennom (Brunoni et al., 2012). I vår studie var katoden plassert over frontallappen kontralateralt til anoden. Det ble ikke inkludert nevropsykologiske tester som spesifikt målte endring i kognitive funksjoner som er forbundet med frontallappen. Man kunne inkludert slike målinger, samt tatt EEG for å undersøke om aktiviteten i andre områder ble påvirket av behandlingen (Brunoni et al., 2012).

Stimuleringsparadigmet i denne studien ble valgt på bakgrunn av de to studiene (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012) som fant positiv effekt av behandling med 2mA, gitt over 30 minutter. Ferrucci og kollegaer fant at verbalt gjenkjenningsminne ble forbedret hos Alzheimerpasienter ved svakere strøm (1,5mA) og kortere stimuleringsintervall (15 min) enn det som er brukt i denne studien. Det er imidlertid vanskelig å sammenlikne resultatene da Ferrucci og medarbeidere (2008) ikke brukte standardiserte tester for mål av gjenkjenningshukommelse. En oversikt over studier av tDCS ved kliniske tilstander antyder at sterkere stimulering, gitt over lengre tid, kan føre til aktivering i dypere kortikale lag (Brunoni et al., 2012). Det er fortsatt ikke klart om kortere og svakere stimulering kan gi like god effekt av tDCS ved Alzheimer.

Som regel er det slik at anodal stimulering fører til økt eksitabilitet, mens katodal stimulering fører til svekket eksitabilitet i underliggende kortikale områder. Det er imidlertid ikke alltid slik, noe som trolig avhenger av nevronenes struktur og polaritet. Noen dyrestudier har funnet at i enkelte områder av hjernen hadde anodal og katodal stimulering motsatt effekt av hva som vanligvis er observert (Nitsche et al., 2003). Dette gjaldt imidlertid nevroner i dypere kortikale lag, og for spesifikke typer nevroner. De fleste effektstudier av tDCS, har undersøkt stimulering av motorisk korteks, og finner at anodal stimulering fører til økt eksitabilitet i underliggende kortikale områder (Nitsche et al., 2003; Brunoni et al., 2012). Det er rimelig å anta at nevroner i temporallappen er tilsvarende til nevroner i motorisk korteks. Resultater fra vår studie tyder på at anodal stimulering til temporallappen øker eksitabiliteten i dette området, ettersom vi fant forbedret prestasjon på gjenkjenningshukommelse, som er sterkt forbundet med temporallappen.

**Gjenkjenningshukommelse og CVLT II:**

Gjenkjenningshukommelse i denne studien måler hvorvidt forholdsvis nylig innlært informasjon kan hentes fra minnet ved hjelp av stikkord. Hestad og kollegaer (1997) fant at denne typen hukommelse var best bevart hos Alzheimerpasienter. Gjenkjenning er imidlertid avhengig av at innlæring foreligger. Dette kan tyde på at AS-pasienter har problemer med å hente frem informasjon som er lagret, fremfor problemer med selve innlæringen. Da gjenkjenning forutsetter innlæring, kan det tenkes at andre hukommelsesfunksjoner også forbedres av tDCS. Selv om resultater på betingelser for umiddelbar og utsatt gjenkalling ikke var signifikant forbedret, viste resultater forbedring hos behandlingsgruppa på betingelsen "utsatt gjenkalling med stikkord". Kanskje med et større utvalg ville man funnet at tDCS har positiv effekt på andre hukommelsesfunksjoner. En forklaring på at man bare fant at gjenkjenningshukommelse ble forbedret av tDCS kan være at man hadde et lite utvalg i denne studien. De få studiene som foreligger i dag, inkludert denne, begrenses av lavt antall deltakere.

Målet på gjenkjenningshukommelse i denne studien var California Verbal Learning Test (CVLT). Denne testen ansees ikke som et rent mål på hukommelse, men et integrert mål på kategoriseringsevne ved innlæring og gjenkalling (Lezak et al., 2012). Dersom en testperson raskt klarer å identifisere og benytte seg av de fire semantiske kategoriene som ordlista kan inndeles i, vil dette øke sannsynligheten for god prestasjon på gjenkalling- og gjenkjenningsoppgaver. Det er funnet at prestasjon på CVLT er positivt korrelert med antall år utdanning (Norman, Evans, Miller &, Heaton, 2000). Deltakerne i denne studien ble ikke bedt om å oppgi antall år utdanning. Testen tar lang tid å administrere, noe som kan være utfordrende for pasienter som har kognitiv svikt. Kortversjonen av CVLT II ble ikke benyttet på grunn av at denne ikke finnes i en parallellversjon. Derfor er den trolig mer sensitiv for test-retest effekter.

**Deltakere:**

Gjennomsnittsalder i den aktive behandlingsgruppa var nesten ti år høyere enn gjennomsnittsalder i placebogruppen. Det kan muligens foreligge en alderseffekt ved tDCS, der yngre personer har bedre effekt. Allen et al., (2011) undersøkte aldersrelaterte forskjeller ved "resting state fMRI", og resultater indikerte at koherens og konneksjon mellom nevronale nettverk i korteks reduseres med økende alder. Dersom det er slik at forbindelser mellom nettverk i hjernen svekkes med økende alder, kan det være interessant at vi i denne studien likevel fant signifikant forbedring av gjenkjenningshukommelse hos den aktive

behandlingsgruppa, sammenliknet med placebogruppa. Det foreligger, etter min kjennskap, ingen studier som undersøker alderseffekt ved tDCS.

Alzheimerdiagnoser settes på bakgrunn av anamnestiske opplysninger fra pasient og pårørende, samt kognitive tester. Det varierer hvor raskt pasienter oppsøker hjelp i førstelinjetjeneste etter at symptomer har oppstått, og det vil for de fleste ta ett år før diagnosen AS stilles (Wilkinson, Stave, Keohane, & Vincenzino, 2004). Kriterier for diagnose i denne studien var "Probable AD dementia with documented decline" (McKhann, 2011). I denne kategorien måtte progressiv kognitiv svekkelse dokumenteres ved kognitiv testing under en nevropsykologisk vurdering eller annen formell evaluering med standardiserte kognitive tester. Det forelå ikke hjerneavbildning av pasienter i studien, og man har altså ikke kunnskap om grad av hjerneaffeksjon. Det er derfor sannsynlig at Alzheimerspasienter som ble inkludert i denne studien var på ulike stadier i sykdomsforløpet. Aldersspennet i gruppen var stort, noe som også øker sannsynligheten for at deltakerne var på ulikt stadie i sykdomsforløpet. Ettersom tDCS utelukkende er i stand til å øke aktiviteten i eksisterende nevroner, er det rimelig å anta at mer utbredt hjerneatrofi vil bety redusert effekt av behandlingen. Hvor langt ut i sykdomsforløpet tDCS kan ha effekt ved Alzheimer sykdom er fortsatt uklart.

Av flere årsaker er pasienter med AS en gruppe som er utfordrende å studere. Å vurdere samtykkekompetanse hos pasienter som har store hukommelsesvansker kan være utfordrende (Green, 2011). I denne studien var det beskrevet i prosedyren at deltakerne skulle få informasjon om studien og undertegne samtykkeerklæring ved første oppmøte. Observasjoner ved behandlingssituasjonen for de fleste av deltakerne tydet på at de glemte informasjon, og denne måtte gjentas for hver behandlingssesjon, i noen tilfeller flere ganger per sesjon. Man kunne med fordel ha inkludert i prosedyren at informasjon skulle gis ved hvert oppmøte og samtykke innhentet i forkant av hver behandlingssesjon.

Det har vært utfordrende å rekruttere deltakere til studien, noe som kan skyldes at metoden er lite kjent, og at pasienter og pårørende kan forbinde strømstimulering med risiko for epileptiske anfall og bivirkninger. Mange vil kanskje forbinde kortikal strømstimulering med elektroshokk (ECT). Behandlingen er også tidkrevende for deltakere og pårørende, noe som kan gjøre det vanskelig for enkelte å delta. Det vil være viktig i fremtiden at metoden gjøres kjent, og at man understreker forskjellen mellom ECT-behandling og tDCS. En måte man kan rekruttere deltakere på i fremtiden, er å holde informasjonsmøter i samarbeid med geriatriiske avdelinger og forbund for Alzheimerpasienter.

Normering av psykometriske tester i aldersgrupper over 70 år kan være problematisk (Hestad & Reinvang, 2010). Studier viser at pasienter har utfall på kognitive tester flere år før diagnose settes (Hestad, Dybing & Kløve, 1997). Dette betyr at normeringsutvalget som ble ansett som friske eldre kan ha begynnende demens eller kognitiv svikt uten å ha fått diagnose.

Bivirkninger som er rapportert i tidligere studier er mild kløe/prikking under den aktive elektroden, moderat tretthet og hodepine (Brunoni et al., 2011). Ingen deltakere i vår studie rapporterte bivirkninger.

#### **Placebobehandling:**

Aslaksen og kollegaer (2013) fant at placebogruppen i en tDCS smertestudie opplevde reduksjon i smerter. Dette tyder på at metoden kan gi en placeboeffekt. I denne studien ble det ikke funnet en slik effekt i gruppen som mottok placebobehandling. Benedetti et al. (2006) fant redusert behandlingseffekt av smertedepende medikamenter hos pasienter med AS, sammenliknet med en matchet kontrollgruppe med friske personer. Dette viste at forventningseffekt/placeboeffekt er redusert hos AS pasienter, noe som syntes å være forårsaket av redusert forbindelse mellom prefrontale korteks og resten av hjernen. Det er rimelig å anta at behandlingseffekten i vår studie i liten grad kan tilskrives placeboeffekter.

#### **Ubesvarte forskningsspørsmål:**

Resultatene fra vår studie gir foreløpig ikke svar på om effekten av behandlingen vedvarer utover to uker. Boggio og kollegaer (2012) fant at effekten vedvarte i opptil en måned. Det er planlagt retesting etter seks måneder for alle deltakerne i prosjektet denne studien er basert på. Når disse resultatene foreligger vil man kunne si mer om langtidseffektene av tDCS, om den kan opprettholdes, og eventuelt om hvor ofte en pasient må få behandling for at den positive effekten skal opprettholdes.

Utover å undersøke effekt og varighet av effekt for tDCS i et større utvalg, er det flere interessante spørsmål som gjenstår å besvare. En studie viser at kognitiv trening forbedrer hukommelse hos pasienter med demens (Orrell, Woods, & Spector, 2012). Det er ikke undersøkt om effekten av tDCS er større enn effekten av kognitiv trening. Cotelli et al. (2014) fant at en kombinasjon av trening og tDCS ga bedre effekt enn trening alene.

Det er vist at medikamenter kan hemme eller fremme effekten av tDCS (Brunoni et al., 2012; Nitsche & Paulus, 2011). Farmakologisk behandling av AS kan gi en rekke uønskede bivirkninger, og har bare effekt i opptil et par år (Mangialasche et al., 2011). Det er enda uvisst om tDCS kan gi bedre og mer langvarig effekt enn medikamenter, og om metoden kan være en fullverdig erstatning for medikamentell behandling for pasienter som

ønsker å unngå bivirkninger av disse. Foreløpig er tDCS å anse som en supplerende behandlingsform.

Ingen av de tidligere studiene av tDCS ved AS har undersøkt deltakerne eller de pårørendes subjektive opplevelse av forbedret hukommelse. Å ha evne til å kjenne igjen personer, steder og objekter er viktig og adaptivt i hverdagen. Det er sannsynlig at forbedret gjenkjenningshukommelse vil gi Alzheimerspasienter økt livskvalitet.

### **Konklusjon:**

Transkranial liketstrømstimulering (tDCS) forbedrer verbalt gjenkjenningsminne målt ved California Verbal Learning Test II, hos pasienter med Alzheimers sykdom. I denne studien fant man ikke at metoden forbedrer andre hukommelsesfunksjoner målt ved CVLT II. Man fant heller ikke at metoden forbedrer prosesseringshastighet og delt oppmerksomhet målt ved TMT A og B, noe som kan tyde på at forbedret prestasjon på gjenkjenningsoppgaven ikke kan tilskrives generell økning av cerebral aktivitet. Studien har imidlertid få deltakere, og foreløpig foreligger ikke resultater fra oppfølging etter seks måneder. Det forelå ikke hjerneavbildning av pasienter, og man har ikke kunnskap om hvilken grad av hjerneaffeksjon de ulike deltakere hadde, noe som kan påvirke effekten av tDCS. Man har ikke kunnskap om deltakernes utdanningsnivå, noe som kan ha påvirket deres prestasjon på CVLT II. Fremtidige studier av tDCS ved AS, bør undersøke effekt i et større utvalg, og over lengere tid, samt kontrollere for utdanning og grad av hjerneaffeksjon hos deltakerne. tDCS er en metode som har en rekke fordeler fremfor andre behandlingsmetoder ved AS. Den har få og milde bivirkninger, den er rimelig og enkel å bruke, og har dokumentert effekt på gjenkjenningshukommelse.

## Referanser

- Abrams, R. (1992). *Electroconvulsive therapy 2nd edition*. New York: Oxford University Press.
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J., Kalyanam, R., Michael, A. M., Caprihan, A., Turner, J. A., Eichele, T., Adelsheim, S., Bryan, A. D., Bustillo, B., Clark, V. P., Feldstein Ewing, S. W., Filbey, F., Ford, C. C., Hutchison, K., Jung, R. E., Kiehl, K. A., Kodituwakku, P., Komesu, Y. M., Mayer, A. R., Pearlson G. D., Phillips, J. P., Sadek, J. R., Stevens, J. R. Teuscher, U., Thoma, R. J. & Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 2, 1-23.
- Alzheimer's Association. (2012). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 2.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A-K., Laukka, E. J., & Small, B. (2005). Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimers disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology*, 19, 4, 520-553.
- Barca, M. L., Selbæk, G., Laks, J., & Engedal, K. (2009). Factors associatet with depression in Norwegian nursing homes. *International journal of geriatric psychiatry*, 24, 417-425.
- Benedetti, F., Arduino C., Costa S., Vighetti, S., Tarenzi, L., Rainero, I., & Asteggiano, G. (2006). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121, 133-144.
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins. D. C. S., Martins, O. E. M. S., & deMacedo, E. C. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 80, 444-447.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini. L., Scarpini, E., Fregni, F., & Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain stimulation*, 5, 223-230.
- 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 assosiatet with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 1133-1145.

- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rodenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5, 175-195.
- Bystad, M., Fagerlund, A., & Aslaksen, P. M. (2013). Transcranial direct current stimulation en behandlingsmetode ved depresjon og Alzheimers sykdom også i Norge? *Tidsskrift for norsk psykologforening*, 50, 116-119.
- Chi, R. P., Fregni, F., & Snyder, A. W. (2010). Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Research*, 7, 62. pp 168-175.
- Delis, D., Kaplan, E., Kramer, J., & Ober, B. (2000). *California Verbal Learning Test-II*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Engedal, K. & Haugen, P. K. (2009). *Demens, fakta og utfordringer*. Tønsberg, Norge: Forlaget Aldring og helse.
- Fagerlund, A., Bystad, M., & Aslaksen, P. M. (2013). Transkranial likestrømstimulering ved kroniske smerter. *Tidsskrift for den norske Legeforening*, 21, 133, pp 2266-2269.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakik-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogiamanian, F., Barbieri, S., Scarpini, E., & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71. 493-498.
- Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M. B., Copeland, J. R. M., Dartigues, J.-F., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Soininen, H., & Hofman, A. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(11), 5, S10-S15.
- Francis P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 137-147.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W. & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*, 166, 23-30.
- Galvin, J. E., Roe, C. M., Xiong, C., & Morris, J. C. (2006). Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology*, 67, pp 1942-1948.

- Green, D. (2011). Samtykkekompetanse: Hvordan takler vi vurderingene? *Demens og Alderspsykiatri*, 2, pp 20-30.
- Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Munro Cullum, C. (2006) Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive Behavioural Neurology*, 19, 2, 79-84.
- Hestad, K. & Reinvang, I. (2010). Utredning av demens hos eldre i: *Klinisk nevropsykologi*. Hestad, K. & Egeland, J. (red). Trondheim: Tapir Akademiske Forlag.
- Hestad, K., & Reinvang, I. (2008). Normal og patologisk kognitiv aldring: Kan de skilles? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*. 45, 9, 1133-1142.
- Hestad, K., Dybing, E. & Kløve, H. (1997). Hukommelsestesting av eldre hvor det er mistanke om demens. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 35, 483-487.
- Hjort, P. F., & Waaler, H. T. (2010). Demens frem mot 2050. *Tidsskrift Norsk Legeforening*. 13, 14, 130, 1356-1358.
- Jo, J. M., Kim, Y-H., Ko, M-H., Ohn, S. H., Joen, B., & Lee, K. H. (2009). Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *American journal of physiological medicine and rehabilitation* 88, 5, 404-409.
- Kuo, M-F., Paulus, W., & Nitsche, M. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85, 948–960
- Kørner, A., Lauritzen, L., Abelskov, K., Gulmann, N., Brodersen A. M., Wedervang-Jensen, T., & Kjeldgaard, K. M. (2006). The geriatric depression scale and the Cornell scale of depression in dementia. A validity study. *Nordic journal of psychiatry*, 60, 5, 360-364.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5th ed.)*. New York: Oxford University Press.
- 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, 2238-2247.
- Linn, Linn M.W., & Linn B.S. (1982). The Rapid Disability Rating Scale-2. *Journal of the american geriatrics society*, 30, 378-382.
- Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., & Kivipelto, M. (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*, 9, 702-716.



- Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430, 631-639.
- Mayeux, R. (2010). Early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362, 2194- 2201.
- Meinzer, M., Lindenbergh, R., Antonenko, D., Fleisch, T., & Floëll A. (2013). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily reverses age-related cognitive decline and functional brain activity changes. *The Journal of Neuroscience*, 33(30), 12470 –12478.
- Norman, M. A., Evans, J. D., Miller, W. S., & Heaton, R. K. (2000) Demographically corrected norms for the California Verbal Learning Test. *Journal for clinical and experimental neuropsychology*, 22, 1, 80-94.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011) Transcranial direct current stimulation-update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29, 6, 463-492.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. *Clinical Neuropsychology*, 56, 255-276.
- Orrell, M., Woods, B., & Spector, A. (2012). Should we use individual cognitive stimulation therapy to improve cognitive function in people with dementia? *BMJ*, 344, e633.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrickk, D., Hall, W. C., LaMantia, A-S., McNamara, J. O., & White, L. E. (2008). *Neuroscience 4th edition*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
- Ross, L. A., McCoy, D., Wolk, D. A., Branch Coslett, H., & Olson, I. R. (2010). Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia*, 48, 3671-3674.
- Sparing, R., Dafotakis, M., Meiser, I. G., Thirugnanasambandam, N., & Fink, G. R. (2009). Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation- A transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia*, 46, 1, 261-268.
- Tombaugh, T. N. (2004). *Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education*. Archives of Clinical Neuropsychology, 19, 203–214.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini mental state examination: A comprehensive review. *Journal of American geriatric society*, 40, 922-935.
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., Boggio, P., & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the

treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham- controlled longitudinal clinical trial. *Journal of Pain Management*, 2(3), 353–361.

Vilberg, A. (2007). *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok.

Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. Psychological Corporation: San Antonio.

Wilkinson, D., Stave, C., Keohane, D., & Vincenzino, O. (2004). The role of general practitioners in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: a multinational survey. *Journal of international medical research*, 32(2), 149-159.

## Appendix 1

### Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

#### *”Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) som behandling ved Alzheimers sykdom”*

##### **Bakgrunn og hensikt**

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

##### **Kriterier for deltakelse**

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

Et visst antall deltakere vil bli tilfeldig plukket ut og spurt om de vil delta i en ytterligere undersøkelse der vi skal ta bilder av hjernen ved hjelp av en undersøkelse som kalles funksjonell MR. En slik undersøkelse er helt ufarlig og foregår ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Det vil til en hver tid være helsepersonell tilstede når en slik undersøkelse gjennomføres.

##### **Hva innebærer studien?**

Studien innebærer at man får påmontert en elektrode i hodebunnen, som gir en svak strøm. Strømstyrken er på kun 2 mA. Dette 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 seks slike behandlinger, som varer i 30 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 for smerte eller ubehag. Halvparten av pasientene med Alzheimers sykdom vil få virksam behandling, mens andre halvparten vil få uvirksom tDCS behandling. Dette får ikke deltakerne beskjed om på forhånd. En tredje gruppe friske eldre vil bli testet med hukommelsestester som sammenlikningsgrunnlag. Studien innebærer at også at pårørende til pasientene med Alzheimers sykdom fyller ut noen skjemaer.

Det vil også bli tatt noen blodprøver før behandling starter. Det er blodprøver for undersøkelse av blant annet blodprosent og senkning, hvor du vil få svar hvis det er noe unormalt. I tillegg vil det bli tatt noen prøver for undersøkelse av enkelte gener og noen andre stoffer som kan ha betydning for hvordan behandlingen virker.

### **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 to elektroder som fest i hodebunnen og innebærer at man må vaske håret etter forsøket. Vi har dusj, sjampo og håndkle tilgjengelig etter eksperimentet. 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. Blodprøver 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 Martin Bystad (mail: [martin.k.bystad@uit.no](mailto:martin.k.bystad@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, biobank, 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 Exelon) 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.

Personer som har operert inn metall i kroppen eller har pacebmaker får ikke delta på fMRI delen.

Ansvarlige for studien er Martin Bystad og Per M Aslaksen.

### **Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?**

Dersom du samtykker i å delta kontakter du oss på epost [martin.k.bystad@uit.no](mailto:martin.k.bystad@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. For de deltakerne som blir spurt om å delta på fMRI delen vil deltakerne få ytterligere beskjed om tidspunkt og sted for oppmøte.

### **Mulige fordeler og ulemper**

På grunn 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. Det vil bli tatt noen blodprøver på vanlig måte, noe som medfører et lite stikk i armen.

For de deltakerne som vil være med i fMRI delen kan selve scanningen ved hjelp av hjerneavbildning kreves det at man må ligge stille i en skanner i totalt 40 minutter. Dette innebærer ingen risiko, men kan oppleves som litt stressende dersom man er redd for å ligge trangt.

Som deltaker får man muligheten til å prøve ut en ny behandlingsmetode for behandling av Alzheimers sykdom og bidrar 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 600 norske kroner som kompensasjon for eventuelle utgifter og tidsbruk. Deltakerne som i tillegg deltar på fMRI delen får et gavekort på 800 norske kroner.

**Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring****Personvern**

Opplysninger som registreres om deg er navn, alder, fødselsdato og kjønn. Navn vil bli lagret separat fra resultatene som framkommer i studien. Navnelister vil bli slettet så snart studien er fullført for alle deltakerne. Informasjonen om deg skal kun brukes som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og resultater gjennom en navneliste.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Blodprøver for undersøkelse av enkelte gener og noen andre stoffer vil bli oppbevart i en fryser og undersøkt når hele studien er ferdig.

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 utelukkende gjennom forskningsmidler fra 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. Deltakerne som blir med i fMRI delen vil i tillegg være omfattet av pasientskadeerstatningsloven.

**Informasjon om utfallet av studien**

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

**Samtykke til deltakelse i studien**

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg ønsker å delta i en den utvidede delen der funksjonell MR (fMRI) blir benyttet

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)



