

**Aus dem Lehrstuhl für Bioinformatik
der Universität Würzburg
Lehrstuhlinhaber: Professor Dr. med. Thomas Dandekar**

**Vergleichende Evaluierung verschiedener Ansätze des
Memory Enhancement bei neurodegenerativen Prozessen**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Felicitas Maria Hannelore Schneider
aus Würzburg**

Würzburg, Oktober 2019

Referent bzw. Referentin: Prof. Dr. med. Thomas Dandekar

Korreferent: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern.

Für Fabian.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Theoretische Grundlagen des Gedächtnisses	1
1.1.1. Definition und Einteilung des Gedächtnisses	1
1.1.2. Langzeitgedächtnissysteme und -prozesse	2
1.2. Gedächtnisstörungen.....	4
1.2.1. Definition von Gedächtnisstörungen und Demenz	4
1.2.2. Gedächtnisstörungen bei neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen	5
1.3. Definition und Bedeutung von Memory Enhancement.....	6
1.4. Zielsetzung der Arbeit.....	8
2. MATERIAL UND METHODEN	10
2.1. Bioinformatische Methoden	10
2.1.1. KEGG.....	10
2.1.2. Weitere bioinformatische Ressourcen.....	10
2.1.2.1. Biochemische Schautafeln von Roche	10
2.1.2.2. Online-Informationportal MedlinePlus.....	11
2.1.2.3. Sonstige Internetrecherche	11
2.1.3. Erstellung der bioinformatischen Übersicht.....	11
2.2. Literaturrecherche	11
2.2.1. Literaturrecherche via PubMed	11
2.2.1.1. Allgemeine Auswahlkriterien	12
2.2.1.2. Grundlegende Literaturrecherche	13
2.2.1.3. Eingrenzung der Literaturrecherche	14
2.2.2. Kritische Analyse und vergleichende Evaluierung der ausgewählten Publikationen	16
3. ERGEBNISSE	18
3.1. Bioinformatische Ergebnisse	18
3.1.1. Biochemische Grundlagen des Gedächtnisses.....	18
3.1.1.1. Elemente des Hippocampus	18
3.1.1.2. Zelluläre und molekulare Prozesse	20

3.1.2. Neuronale Signalwege.....	21
3.1.3. Stammzellen	22
3.1.4. Neuartige Medikamente für Memory Enhancement.....	23
3.1.4.1. EPO.....	23
3.1.4.2. Datenbanken für neuroaktive Medikamente.....	24
3.1.5. Übergang zur Literaturrecherche	24
3.2. Methoden des Memory Enhancement.....	25
3.2.1. Darstellung der Ergebnisse.....	25
3.2.2. Weg zu den Ergebnissen	25
3.2.3. Ansätze des Memory Enhancement	27
3.2.4. Neurodegenerative Erkrankungen	28
3.2.4.1. Stammzelltransplantation.....	28
3.2.4.2. Impfung gegen Morbus Alzheimer	30
3.2.4.3. Lichttherapie.....	32
3.2.4.4. Wertung und Vergleich.....	33
3.2.5. Neuartige Medikamente	35
3.2.5.1. EPO.....	35
3.2.5.2. Histamin	37
3.2.5.3. IBZD-Amid-Liganden.....	37
3.2.5.4. Wertung und Vergleich.....	38
3.2.6. Mikrobiom, Ernährungs- und Lifestyleänderungen.....	39
3.2.6.1. Modifizierung des intestinalen Mikrobioms.....	39
3.2.6.1.1. Ernährung.....	40
3.2.6.1.2. Probiotika	41
3.2.6.2. Ungesättigte Omega-3-Fettsäuren.....	42
3.2.6.3. Körperliche Aktivität.....	42
3.2.6.4. Wertung und Vergleich.....	43
3.2.7. Verhaltensbasierte Methoden	44
3.2.7.1. Mnemotechniken.....	44
3.2.7.2. Gedächtnisstrategien bei Morbus Alzheimer.....	47
3.2.7.3. Kognitive Übungen.....	47
3.2.7.4. Wertung und Vergleich.....	48

3.2.8. Neue Technologien	49
3.2.8.1. Augmented Reality (AR).....	50
3.2.8.2. Gedächtnisprothese	51
3.2.8.3. Wertung und Vergleich.....	52
4. DISKUSSION	54
4.1. Bioinformatische Recherche.....	54
4.2. Literaturrecherche und -auswahl	54
4.3. Ansätze des Memory Enhancement.....	56
4.4. Präventive und ergänzende therapeutische Maßnahmen bei neurodegenerativen Erkrankungen	60
4.5. Schlussfolgerung und Ausblick.....	62
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	65
6. LITERATURVERZEICHNIS	67
7. ANHANG	82
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	82
7.2. Abbildungsverzeichnis	84
7.3. Tabellenverzeichnis.....	85
7.4. Bioinformatische Übersicht: Gedächtnis und Memory Enhancement	86
7.5. Danksagung	95
7.6. Lebenslauf	96

1. Einleitung

Hinweis: In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum zum Einsatz gebracht. Die jeweilige Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und andere Geschlechtsidentitäten.

Das Gedächtnis stellt einen elementaren Bestandteil des Menschseins dar. Ohne Gedächtnis wären eine Orientierung und der Ablauf normaler psychischer Prozesse unmöglich, da keine Kategorien vorhanden wären, nach welchen Wahrnehmungen und neu aufgenommene Informationen eingeordnet werden könnten. Der Großteil psychischer Abläufe, wie beispielsweise Denken, Sprechen und Motorik, setzt die Reaktivierung gespeicherter Informationen voraus. Episodische Gedächtnisinhalte, welche bei der Alzheimer-Demenz bereits in frühen Krankheitsstadien eingeschränkt sein können (Roy et al., 2016), repräsentieren eine unerlässliche Voraussetzung, um sich im Sozialleben orientieren zu können sowie ein Identitätsgefühl zu entwickeln und aufrechtzuerhalten. Auch die Fähigkeit, gezielt semantisches Wissen zu memorieren und zu einem späteren Zeitpunkt erneut zu reproduzieren, ist unabdingbar, um sich ohne fremde Hilfe im alltäglichen Leben zurechtzufinden sowie das Privat- und Berufsleben erfolgreich zu meistern.

Angesichts der elementaren Bedeutung des Gedächtnisses für jedes einzelne Individuum verwundert es nicht, dass bereits seit vielen Jahren Anstrengungen unternommen werden, um die Gedächtnisfunktion sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden auf verschiedenste Art und Weise zu steigern.

1.1. Theoretische Grundlagen des Gedächtnisses

1.1.1. Definition und Einteilung des Gedächtnisses

Unter dem Begriff „Gedächtnis“ werden diejenigen Systeme und Abläufe verstanden, welche die Abspeicherung, das erneute Abrufen sowie die Anwendung von Informationen ermöglichen, sobald diese dem Individuum nicht mehr zur Verfügung stehen (Gruber, 2018).

Das Gedächtnis wird in vielen Modellen in das sensorische, Kurzzeit-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis untergliedert (Gazzaniga & Ivry, 2013). Ersteres

speichert eingehende Informationen beispielsweise des visuellen und auditiven Systems für Millisekunden bis Sekunden, Kurz- und Arbeitsgedächtnis können Erinnerungen Sekunden bis Minuten aufrechterhalten und das Langzeitgedächtnis schließlich ist imstande, Inhalte über einen großen Zeitraum von mehreren Dekaden oder länger abzuspeichern (Gazzaniga & Ivry, 2013; Gruber, 2018; Lum & Conti-Ramsden, 2013).

1.1.2. Langzeitgedächtnissysteme und -prozesse

Das Langzeitgedächtnis kann in das deklarative, explizite und non-deklarative, implizite Gedächtnis unterteilt werden (s. Abbildung 1) (Gazzaniga & Ivry, 2013; Squire, 1992). Während Inhalte des non-deklarativen Gedächtnisses unbewusst und ohne Willensanstrengung wiedergegeben werden können, unterliegt der Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte häufig einem bewussten Wiedergabeprozess (Gruber, 2018; Squire, 1992). Das deklarative Gedächtnis wiederum kann in das episodische und semantische Gedächtnis untergliedert werden. Hierbei speichert das episodische Gedächtnis persönliche Ereignisse aus der Vergangenheit (Eichenbaum, 2010; Gruber, 2018). Im semantischen Gedächtnis werden hingegen allgemeine Informationen und Faktenwissen abgelegt (Gruber, 2018; Lum & Conti-Ramsden, 2013).

Auf anatomischer Ebene finden die Prozesse des non-deklarativen Gedächtnisses unter anderem im Kleinhirn und in den Basalganglien statt (Eichenbaum, 2010; Gruber, 2018). Demgegenüber sind am System des deklarativen Gedächtnisses hauptsächlich der Hippocampus und benachbarte Strukturen des medialen Temporallappens sowie Areale des Kortex beteiligt (Eichenbaum, Schoenbaum, Young, & Bunsey, 1996; Gruber, 2018).

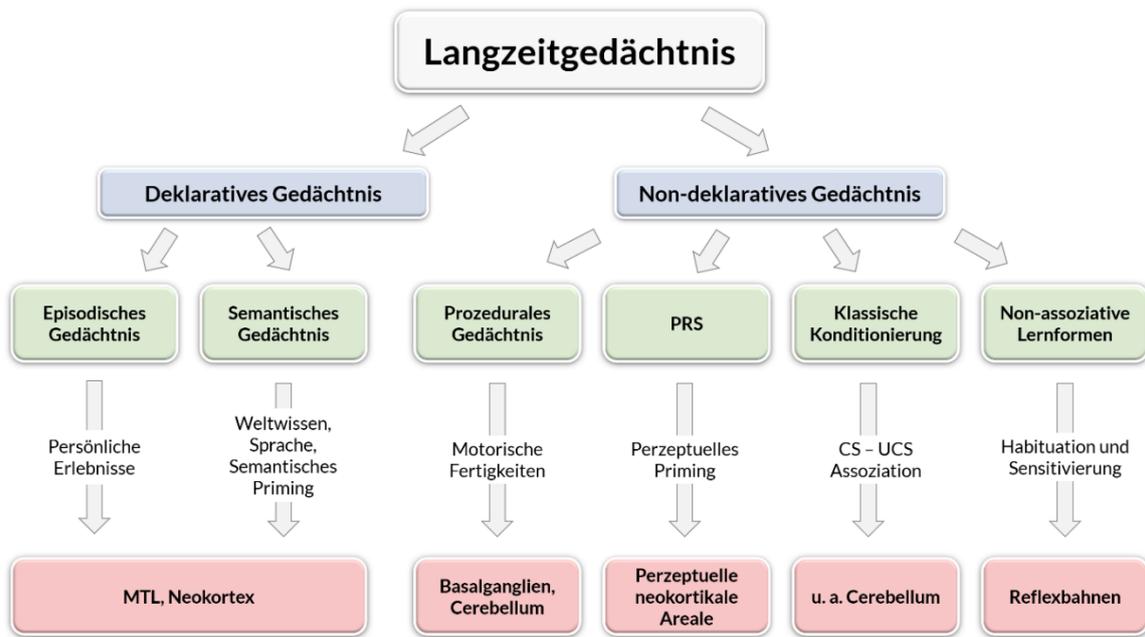


Abbildung 1: Übersicht bekannter Gedächtnissysteme und beteiligter Gehirnstrukturen; PRS = perzeptuelles Repräsentationssystem, CS = konditionierter Stimulus; UCS = unkonditionierter Stimulus, MTL = Medialer Temporallappen (von der Autorin erstellte Abbildung, nach Gruber, 2018)

Hinsichtlich der Gedächtnisprozesse kann vereinfacht zwischen den drei Phasen der Enkodierung (Abspeicherung von Informationen), der Konsolidierung (Festigung der Gedächtnisinhalte) und dem Abruf der Informationen unterschieden werden (Gruber, 2018).

Auf neurobiologischer Ebene liegen der Bildung von Gedächtnisinhalten die Phänomene der Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation; LTP) sowie die damit verbundene synaptische Plastizität zugrunde: Bereits 1949 postulierte der Psychologe Donald O. Hebb, dass Erinnerungen nicht in einzelnen Zellen gespeichert werden, sondern vielmehr auf der synaptischen Signalübertragung zwischen den Neuronen beruhen (Galizia & Lledo, 2013; Gruber, 2018). Hierfür spielt die LTP eine essentielle Rolle: Durch eine hochfrequente synaptische Stimulation erhöht sich das Ansprechen der nachgeschalteten Nervenzelle für mehrere Stunden oder sogar Tage und die synaptische Verbindung wird verstärkt (Bliss & Lomo, 1973; Galizia & Lledo, 2013; Rozov, Valiullina, & Bolshakov,

2017). Die Fähigkeit von Synapsen, die Effizienz der Signalübertragung derart zu verändern, wird als neuronale Plastizität bezeichnet (Rozov et al., 2017).

Trotz aller derzeitigen Erkenntnisse stellt das menschliche Gedächtnis nach wie vor ein sehr komplexes Forschungsgebiet dar, welches bei weitem noch nicht im Detail verstanden wurde.

Die Bioinformatik bietet umfangreiche Möglichkeiten, um die am Gedächtnisprozess beteiligten Komponenten im Detail darzustellen und die zugrundeliegenden Mechanismen zu simulieren. Somit können die genaue Funktionsweise des Gedächtnisses sowie damit verbundener Krankheiten und Störungen noch besser verstanden werden. Hierdurch könnte ein entscheidender Beitrag geleistet werden, um wirksame Therapien und präventive Maßnahmen zu entwickeln, welche Gesunden und Erkrankten bereits heute wirksam helfen.

Die Erstellung eines umfassenden bioinformatischen Modells des menschlichen Gedächtnisses stellte sich im Zuge der ersten Recherchen jedoch rasch als ein deutlich zu umfangreiches Unterfangen heraus, welches den Rahmen dieser Arbeit bei weitem gesprengt hätte. Überdies stand eine solche Grundlagenforschung unserem Ziel entgegen, Ansätze zu evaluieren, die schon heute oder in naher Zukunft wirkungsvoll bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden können.

1.2. Gedächtnisstörungen

1.2.1. Definition von Gedächtnisstörungen und Demenz

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stellt der Begriff „Gedächtnisstörung“ einen Überbegriff für Einschränkungen des Lernprozesses, der Abspeicherung sowie der Wiedergabe eingepprägter Informationen dar, ohne eine Aussage über die jeweilige Ursache dieser Störung zu tätigen (Thöne-Otto, 2012). Der Terminus „Demenz“ wiederum wird meist im Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen verwendet und bezeichnet eine zumeist progressive Erkrankung, die durch eine Einschränkung mehrerer kognitiver

Funktionen charakterisiert ist, unter welchen die Gedächtnisstörung meist das Leitsymptom darstellt (Deuschl 2016; Thöne-Otto, 2012).

1.2.2. Gedächtnisstörungen bei neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen

Gedächtnisstörungen im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen stellen eine enorme Belastung sowohl für die Betroffenen und deren Betreuer als auch für das Gesundheitssystem dar, welches die finanziellen Mittel beispielweise für häusliche Pflege und Krankenhausaufenthalte bereitstellen muss.

Demenzerkrankte können unter anderem unter einer Beeinträchtigung der Orientierung in Zeit und Raum sowie der Kommunikationsfähigkeit leiden und einen Verlust der autobiographischen Identität und individueller Persönlichkeitsmerkmale aufweisen (Deuschl 2016). Nicht zuletzt aufgrund einer vollständigen Abhängigkeit und Hilflosigkeit in späten Erkrankungsstadien sind Demenzen somit als schwere Erkrankungen einzustufen, die mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und einer großen emotionalen Beeinträchtigung sowohl für die Patienten als auch die Angehörigen einhergehen (Deuschl 2016).

Mit weltweit über 50 Millionen Betroffenen stellt Morbus Alzheimer die häufigste neurodegenerative Erkrankung dar, wobei die Anzahl der erkrankten Patienten in den letzten Jahren rasant anstieg (Kukull et al., 2002) und sich die Prävalenz bis zum Jahr 2050 mehr als verdreifachen soll (Ager et al., 2015; Patterson, 2018). Die Alzheimer-Krankheit wird von der World Health Organisation (WHO) als Demenz-Erkrankung mit unbekannter Ursache definiert, welche durch einen zunehmenden Gedächtnisverlust sowie weitere kognitive Einschränkungen charakterisiert ist (Organization, 1992; Querfurth & LaFerla, 2010). Hierbei bezieht sich der Gedächtnisverlust in den frühen Phasen der Alzheimer-Erkrankung zumeist auf das episodische Gedächtnis (Roy et al., 2016).

Histopathologische Korrelate der Erkrankung sind zum einen Plaques aus β -Amyloid-Peptid und zum anderen neurofibrilläre Bündel, welche hauptsächlich aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen (Querfurth & LaFerla, 2010).

Bislang herrscht unter Forschern jedoch Uneinigkeit, ob diese pathologischen Entdeckungen die Ursache oder die Folge des Erkrankungsprozesses darstellen (Pohanka, 2016). Eine weit verbreitete Theorie besagt, dass die Ablagerung der fehlgefalteten Proteine zu entzündlichen und oxidativen Schäden im zentralen Nervensystem und diese wiederum zu einer Beeinträchtigung der synaptischen Integrität führen (Querfurth & LaFerla, 2010).

Derzeit existieren keinerlei kurative Therapieoptionen für Demenz-Erkrankungen (Rahimi, Irannejad, & Noroozian, 2017). Die für die Alzheimer-Krankheit verfügbaren pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten zielen lediglich auf eine Verringerung der Morbidität und medizinischer Komplikationen ab (Larson, Kukull, & Katzman, 1992). Sie können den Krankheitsverlauf selbst jedoch nicht verlangsamen oder gar aufhalten (Pohanka, 2014) und führen somit bislang nur zu äußerst unbefriedigenden Ergebnissen. Zu den aktuell bei Morbus Alzheimer zugelassenen Medikamenten zählen Acetylcholinesterase-Hemmer sowie der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin (Deuschl 2016; Pohanka, 2014).

Auch bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie, aber auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses können kognitive Einschränkungen eine nicht zu unterschätzende Herausforderung darstellen.

Angesichts der weltweit zunehmenden Alterung der Menschen, der zunehmenden Prävalenz von Erkrankungen mit Gedächtniseinbußen sowie des massiven Leidensdrucks der Betroffenen ist die Bereitstellung neuer, wirkungsvoller Therapieoptionen dringend notwendig.

1.3. Definition und Bedeutung von Memory Enhancement

Als Bezeichnung für eine allgemeine geistige Leistungssteigerung mittels pharmakologischer oder technischer Verfahren werden häufig die Begriffe „Neuroenhancement“ oder „Cognitive Enhancement“ verwendet (Grunder & Bartsch, 2014; Partridge, Bell, Lucke, Yeates, & Hall, 2011). Diese Termini werden hierbei meist in Bezug auf gesunde Menschen zum Einsatz gebracht. Zu den „klassischen“ Medikamenten des Neuroenhancement zählen vor allem

Pharmaka wie Amphetamin, Methylphenidat und Modafinil (Grunder & Bartsch, 2014). Darüber hinaus werden natürlich vorkommende Konsummittelbestandteile wie Nikotin und Koffein bereits tagtäglich von zahlreichen Menschen aufgrund ihrer kognitionsfördernden Wirkungen eingenommen (Grunder & Bartsch, 2014).

Aufgrund ihrer umfassenden Bedeutung für die Lebensqualität eines jeden Menschen, fokussieren wir uns in der vorliegenden Arbeit auf eine Steigerung der Gedächtnisfunktion und evaluieren hierbei sowohl Ansätze für erkrankte als auch gesunde Individuen. Die Verbesserung der Gedächtnisfunktion bei gesunden und kranken Menschen mittels pharmakologischer, verhaltensbasierter oder technischer Verfahren wird in der vorliegenden Arbeit als Memory Enhancement bezeichnet.

Die Auswirkung von Methoden des Memory Enhancement können sowohl nach der beeinflussten Gedächtnisphase (Enkodierung, Konsolidierung oder Abruf) eingeteilt werden, welche vorrangig beeinflusst werden soll als auch nach Kategorien wie deklaratives/non-deklaratives Gedächtnis sowie Kurz- und Langzeitgedächtnis. Welche Gedächtnisbereiche bei den jeweiligen gedächtnisfördernden Verfahren genau involviert werden, lässt sich aufgrund der Komplexität der Abläufe und Strukturen häufig nur schwer feststellen. Da kaum Ansätze existieren, welche auf das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis ausgerichtet sind, fokussieren wir uns in dieser Arbeit vorrangig auf Methoden zur Verbesserung des Langzeitgedächtnisses (s. 3.2.).

Der massive Anstieg der Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen mit Gedächtnisstörungen und der gleichzeitige Mangel an effektiven Therapieoptionen, legen den Schluss nahe, dass in der Domäne des Memory Enhancement ein enormer Handlungsbedarf besteht. Wie bereits dargelegt, stellt ein integriertes Gedächtnis eine unabdingbare Voraussetzung für eine hohe Lebensqualität sowie die Meisterung des alltäglichen Lebens bei gesunden und erkrankten Menschen dar. Aus diesem Grund bedarf es neuer, wirkungsvoller Methoden, um Erkrankungen wie Morbus Alzheimer erfolgreich zu therapieren bzw. einer Demenz-Erkrankung vorzubeugen.

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Wie sich bei unseren bioinformatischen Recherchen herausstellte, repräsentieren das menschliche Gedächtnis und seine molekularen und biochemischen Zusammenhänge eine sehr umfassende, äußerst komplexe Materie. Selbst aktuelle wissenschaftliche Forschungen konnten die genaue Funktionsweise des Gedächtnisses noch nicht ergründen, weshalb wir von der Betrachtung der rein molekularen Zusammenhänge abwichen. Da die Grundlagenforschung außerdem wenig Aussicht auf bereits heute klinisch einsetzbare Methoden gegen Gedächtnisverlust bei neurodegenerativen Erkrankungen und für die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten von Gesunden und Kranken erlaubt, entschieden wir uns dazu, den Fokus unserer Arbeit auf Methoden des Memory Enhancement auszurichten, welche das Gedächtnis bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen bereits heute oder in naher Zukunft verbessern können.

Wie aus den vorangegangenen Kapiteln hervorgeht, handelt es sich bei Memory Enhancement um ein Themengebiet von erheblicher klinischer Bedeutung. Es existieren zahlreiche, teilweise widersprüchliche Strategien, um das Gedächtnis bei Patienten mit kognitiven Störungen und gesunden Individuen zu verbessern. Bislang liegen zahlreiche Studien über „klassische“ Medikamente und technische Verfahren des Neuroenhancement vor – über andere, bislang noch weniger bekannte Methoden existieren hingegen nur wenige Forschungsarbeiten. Eine Übersichtsarbeit, welche neuartige Methoden des Memory Enhancement evaluiert, kritisch wertet und dabei realistische Ausblicke für die Zukunft gibt, liegt unseres Wissens nach jedoch bislang nicht vor. Um schnellstmöglich zu effektiveren Therapieoptionen zu gelangen, sehen wir es jedoch als elementar an, vermehrt an neuen Ansätzen zu forschen und diese der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es daher, verschiedene Methoden des Memory Enhancement in einer Übersichtsarbeit einander gegenüberzustellen, kritisch zu evaluieren sowie Forschern, praktizierenden Medizinerinnen und Nichtfachleuten Ausblicke und konkrete Handlungsoptionen zur Verfügung zu stellen. Aus

thematischer Sicht binden wir sowohl Stammzellforschung, pharmakologische Ansätze, Einflüsse des Lebensstils, Mnemotechniken sowie elektronische Unterstützungsmaßnahmen ein. Hierbei untersuchen wir jeweils, wie wirkungsvoll und erfolgsversprechend sich die einzelnen Methoden darstellen und ob sie bereits heute oder in naher Zukunft wirklich bei Demenz-Erkrankungen wie Morbus Alzheimer helfen können oder lediglich als spekulativ einzuordnen sind.

Hierbei wollten wir eine Innovation schaffen und verzichteten daher bewusst auf den Ansatz eines klassischen systematischen Reviews. Da die Literatur zu Methoden des Memory Enhancement überdies sehr umfassend und nur äußerst schwer greifbar ist, hätte eine solche Übersichtsarbeit aller Methoden des Memory Enhancement den Rahmen dieser Abhandlung bei weitem gesprengt und der Nutzen stünde hierbei in keinem Verhältnis zum erwarteten Gewinn. Bei der vorliegenden Abhandlung handelt es sich um eine umfangreiche Übersichtsarbeit, welche auf einer intensiven Literaturrecherche über mehrere Jahre basiert. Hierbei wählten wir fünf neuartige, vielversprechende Ansätze des Memory Enhancement aus und evaluierten diese im Hinblick auf eine praktikable Umsetzung bei Erkrankten und Gesunden. Ferner grenzten wir diese Arbeit nicht auf pharmakologische Verfahren ein, da hierzu bereits zahlreiche Übersichtsarbeiten existieren.

Um möglichst heute schon betroffenen Menschen Hilfe in Aussicht stellen zu können, erstellten wir eine Übersichtsarbeit, in welcher wir fünf unterschiedliche Ansätze des Memory Enhancement analysieren, einer kritischen Bewertung unterziehen sowie jeweils praktische Ausblicke für die Zukunft geben.

2. Material und Methoden

2.1. Bioinformatische Methoden

Mittels bioinformatischer Methoden können bekannte Proteine, Netzwerke, Interaktionen und Signalkaskaden, welche in die Funktionsweise des Gehirns involviert sind, detailliert dargelegt werden (Dandekar & Kunz, 2017). Bei der Recherche stellte sich eine Darstellung des Gedächtnisses und seiner beteiligten Elemente rasch als deutlich zu umfangreiches und komplexes Unterfangen heraus. Deshalb gingen wir in einem zweiten Schritt zu einer Literaturrecherche über (s. 2.2.). Im Folgenden werden die wesentlichen, verwendeten bioinformatischen Methoden herausgegriffen und beschrieben.

2.1.1. KEGG

KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (<https://www.genome.jp/kegg/>, Zugriff am 15.5.19) ist eine frei zugängliche, bioinformatische Datenbank, die biologische Systeme sowohl auf funktionsbezogener als auch auf molekularer Ebene abbildet. KEGG stellt umfangreiche Informationen über Gene, chemische Strukturen, Netzwerke und Stoffwechselwege sowie Krankheiten und Medikamente bereit.

Um Signalwege, Netzwerke und Gene zu eruieren, welche für die Struktur und Funktionsweise des Gedächtnisses von Bedeutung sind, gaben wir relevante Begriffe wie „hippocampus“ in die Suche ein. Zudem verwendeten wir Suchbegriffe, die mögliche Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Erinnerungsfähigkeit darstellen können und gaben hierfür beispielweise den Terminus „stem cells“ ein. Anschließend riefen wir die angezeigten Ergebnisse einzeln auf und überprüften sie auf Relevanz.

2.1.2. Weitere bioinformatische Ressourcen

2.1.2.1. Biochemische Schautafeln von Roche

Das Gesundheitsunternehmen Roche stellt einen Überblick über die wichtigsten biochemischen Stoffwechselwege in Form von zwei detaillierten Schautafeln online zur Verfügung (<http://biochemical-pathways.com/#/map/1>, Zugriff am 15.5.19). Beide Graphiken sind sowohl als Printversion erhältlich als auch online

abrufbar. Hierbei werden in der ersten Schautafel grundlegende Stoffwechselwege und in der zweiten Übersicht zelluläre und molekulare Prozesse dargestellt. Beide Schautafeln wurden im Hinblick auf Signalwege und molekulare Prozesse, die für das Gedächtnis bedeutsam sind, untersucht.

2.1.2.2. Online-Informationsportal MedlinePlus

MedlinePlus ist ein frei zugängliches Online-Informationsportal des National Institute of Health, welches Gesundheitsinformationen für Patienten und ihre Angehörigen bereitstellt. MedlinePlus wurde von der National Library of Medicine initiiert, wird täglich aktualisiert und gibt einem breiten Publikum Auskunft über Befindlichkeitsstörungen, Erkrankungen und Medikamente.

MedlinePlus wurde verwendet, um grundlegende Informationen über mögliche Ansätze zur Verbesserung des Gedächtnisses zu sammeln. Hierfür gaben wir beispielsweise „stem cells“ in die Suche ein und suchten in den angezeigten Artikeln nach relevanten Informationen.

2.1.2.3. Sonstige Internetrecherche

Weiterhin wurden mittels diverser anderer Internetsuchdienste eine Recherche bezüglich bioinformatischer Informationen über biochemische Grundlagen und Signalwege des Gedächtnisses sowie über einzelne Ansatzpunkte für Memory Enhancement wie beispielsweise Stammzellen und neuartige Medikamente durchgeführt.

2.1.3. Erstellung der bioinformatischen Übersicht

Die Ergebnisse, welche sich bei den oben aufgeführten Recherchen ergaben, wurden daraufhin thematisch strukturiert und zu einer Übersicht zusammengestellt.

2.2. Literaturrecherche

2.2.1. Literaturrecherche via PubMed

Die Suche von Fachartikeln und Studien über neuartige und vielversprechende Methoden des Memory Enhancement wurde mittels der englischsprachigen Online-Datenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Zugriff am

15.5.19) durchgeführt. PubMed ist ein frei zugängliches, umfangreiches Archiv für biomedizinische und naturwissenschaftliche Fachartikel. Bei Literaturrecherchen via PubMed ermöglicht der Einsatz der Boolesche Operatoren „AND“, „OR“ und „NOT“ die Verknüpfung verschiedener Suchbegriffe und somit eine Eingrenzung der Suchergebnisse auf Artikel, welche mit höherer Wahrscheinlichkeit von Relevanz sind. Weiterhin ermöglicht die Trunkierung von Wortstämmen mittels des Sonderzeichens Stern (*) die Suche nach einem Begriff mit allen existierenden Endungen. Bei der Eingabe von memor* würden beispielsweise sowohl der Terminus „memory“ als auch der Begriff „memorize“ in die Suche eingeschlossen.

2.2.1.1. Allgemeine Auswahlkriterien

Die erste Literaturrecherche wurde im Herbst 2015 durchgeführt. Die existierenden Methoden für eine Unterstützung des menschlichen Gedächtnisses, welche bereits in Anwendung sind und noch erforscht werden, sind äußerst zahlreich. Zudem repräsentiert das Gedächtnis eine weltweit intensiv erforschte Thematik, bei der täglich neue Erkenntnisse gewonnen sowie neue Verfahren und Medikamente entwickelt werden. Die Tatsache, dass sich zudem der Einsatzbereich der einzelnen Methoden häufig nicht klar auf den Bereich Memory Enhancement abgrenzen lässt, sondern je nach subjektiver Interpretation primär in anderen Bereichen liegt, lässt diesen Themenkomplex noch unüberschaubarer werden. Aus diesem Grund war es uns nicht möglich, ein systematisches Review aller Verfahren des Memory Enhancement zu erstellen. Aus diesem Grund entschieden wir uns dazu, ausgewählte Methoden des Memory Enhancement herauszugreifen, in einer Übersichtsarbeit einander gegenüberzustellen, kritisch zu analysieren und einen Ausblick für die Zukunft zu geben.

Ziel der Literaturrecherche war es daher, aktuelle Publikationen zu finden, welche neuartige bzw. noch wenig bekannte Verfahren des Memory Enhancement mit Bedeutung für Erkrankte und Gesunde behandeln und für unser kritisches Review geeignet waren. Aus diesem Grund grenzten wird die Suche auf Fachartikel ein, die im Jahr 2013 oder später publiziert wurden. Zudem wurde die

Literaturrecherche auf englischsprachige Artikel eingeschränkt. Ein Ausschlusskriterium stellten Fachartikel dar, welche Methoden aufgriffen, die aus subjektiver Sicht bereits weitläufig für eine Verbesserung des Gedächtnisses bekannt sind oder sogar bereits von einem breiten Publikum zu diesem Zweck verwendet werden. Hierzu zählen beispielweise „klassische“ Medikamente für die Verbesserung von Kognition und Gedächtnis wie Koffein, Methylphenidat und Modafinil (Grunder & Bartsch, 2014).

2.2.1.2. Grundlegende Literaturrecherche

Während der Literaturrecherche adaptierten wir die Suchoptionen grundsätzlich so, dass ausschließlich Ergebnisse angezeigt wurden, welche die Suchbegriffe in Titel und/oder Abstract enthielten. Ferner wurden die ermittelten Publikationen prinzipiell anhand der Informationen in Titel und Abstract hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt und dementsprechend selektiert.

Um die Anzahl an Ergebnissen einzugrenzen, suchten wir zunächst nach Fachartikeln, die zugleich einen Begriff für die Methodik sowie für einen Parameter, der dadurch gesteigert werden soll, in Titel und/oder Abstract trugen. Hierfür wählten wir verschiedene Synonyme und verwandte Termini für die Begriffe „Memory Enhancement“ und „Cognition“ aus (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Suchbegriffe, die für die Literaturrecherche nach neuartigen Methoden des Memory Enhancement verwendet wurden

Memory Enhancement (Methodik):	Cognition (Zielparameter):
Memory enhancement	Cognition
Cognitive enhancement	Attention
Neural enhancement	Memory
Brain doping	Cognitive performance
Doping the mind	Brain function
	Learning

Diese Schlüsselbegriffe gaben wir anschließend beispielweise in folgender Kombination in die Suche von PubMed ein:

((Memory enhance*[Title] OR Cognit* enhanc*[Title] OR Neural enhanc*[Title] OR Brain doping[Title] OR Doping the mind[Title])) AND (Cognit*[Title] OR Attention[Title] OR Memory[Title] OR Cognit* Perform*[Title] OR Brain function[Title] OR Learn*[Title])

Fachartikel, die wir anhand der Auswahlkriterien für unser kritisches Review als geeignet erachteten, selektierten wir und überprüften deren Literaturverzeichnisse auf weitere, hilfreiche Quellen.

2.2.1.3. Eingrenzung der Literaturrecherche

Nachdem wir uns einen Überblick über in Frage kommende, aktuelle Forschungsarbeiten verschafft hatten, grenzten wir unsere Suche auf fünf große Themengebiete ein, welche wir in unsere Übersichtsarbeit einbinden wollten (s. 3.2.3.). Zu diesen Themengebieten führten wir anschließend weitere, spezifischere Recherchen durch.

Hierfür gaben wir zunächst alleinstehende Synonyme für die Themengebiete selbst in die Suche ein. Bezüglich des Themenkomplexes „Mnemotechniken“, welcher einen Teil der verhaltensbasierten Methoden darstellt, verwendeten wir beispielsweise folgende Termini:

(Mnemonic*[Title] OR Learn* technique*[Title] OR Aide-memoire*[Title] OR Device* to aid memory[Title] OR Memory aid*[Title] OR Aid* to memory[Title] OR Mnemonic device*[Title] OR Reminder*[Title] OR Memory device*[Title] OR Mnemonic technique*[Title] OR Mnemonist*[Title] OR Mnemotechnic*[Title])

Da bei der Eingabe solcher einzelnen Suchwörter eine unüberschaubare Anzahl an Ergebnissen angezeigt wurde, grenzten wir die Suche weiter ein. Zum einen wählten wir alternativ zur allgemeinen Bezeichnung Namen spezieller Mnemotechniken wie „Method of Loci“ aus. Zum anderen gaben wir zusätzlich einen Begriff für „Effektivität“ in die Suche ein (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Suchbegriffe, die für die Literaturrecherche nach Mnemotechniken verwendet wurden

Mnemonics:		Effectiveness (Effektivität):
Mnemotechniken allgemein:	Spezielle Mnemotechniken:	
Mnemonics	Method of loci	Effectiveness
Learning techniques	Mind palace	Efficacy
Mnemonic	Memory palace	Efficiency
Aide-memoire	Acronym	Performance
Device to aid memory	Visual imagery	Validity
Memory aid		Potency
Aid to memory		Power
Mnemonic device		Success
Reminder		
Memory device		
Mnemonic technique		
Mnemonist		
Mnemotechnic		

Somit machten wir beispielweise von Suchbegriffen in folgender Kombination Gebrauch:

((Mnemonic*[Title] OR Learn* technique*[Title] OR Aide-memoire*[Title] OR Device* to aid memory[Title] OR Memory aid*[Title] OR Aid* to memory[Title] OR Mnemonic device*[Title] OR Reminder*[Title] OR Memory device*[Title] OR Mnemonic technique*[Title] OR Mnemonist*[Title] OR Mnemotechnic*[Title] OR Method of loci[Title] OR Mind palace*[Title] OR Memory palace*[Title] OR Acronym*[Title] OR Visual imager*[Title])) AND (Effect*[Title] OR Efficacy*[Title] OR Efficien*[Title] OR Perfom*[Title] OR Valid*[Title] OR Poten*[Title] OR Power*[Title] OR Success*[Title])

Im Rahmen der themenbezogenen Literaturrecherche wurden die verbleibenden, ausgewählten Forschungsarbeiten anhand des Volltextes erneut nach Relevanz beurteilt. Anschließend wurden für jedes der fünf Themengebiete die aussagekräftigsten Fachartikel selektiert.

Während der Evaluierung der einzelnen Themenbereiche (s. 3.2.) wurde die bis dato gesammelte Literatur teilweise durch die Einbindung neu veröffentlichter Artikel ergänzt.

2.2.2. Kritische Analyse und vergleichende Evaluierung der ausgewählten Publikationen

Nachfolgend wurden die ausgewählten Verfahren des Memory Enhancement anhand der Forschungsergebnisse der ausgewählten Publikationen mittels der folgenden Fragestellungen einer kritischen Analyse unterzogen:

- Wie effektiv wirken die jeweiligen Methoden des Memory Enhancement tatsächlich?
- Können die Methoden bereits heute oder in Zukunft wirklich bei gesunden Individuen und bei Gedächtnisstörungen wie etwa Morbus Alzheimer von Nutzen sein?
- Welche Ansätze werden erst in ferner Zukunft einsetzbar sein oder sind gar als spekulativ einzuordnen?

Zudem wurden die einzelnen Methoden bezüglich ihrer Wirksamkeit, ihrer möglichen Einsatzgebiete, ihrer aktuellen Relevanz und ihrem Potenzial verglichen und ein Ausblick für die Zukunft gegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Bioinformatische Ergebnisse

Ziel der bioinformatischen Recherche war es zunächst, einen Überblick über die grundlegende Funktionsweise des Gedächtnisses sowie Ansatzpunkte für Memory Enhancement auf molekularer Ebene zu erhalten. Die Ergebnisse der bioinformatischen Recherche wurden thematisch geordnet und in Form einer Übersicht zusammengestellt (s. 7.4.). Im Folgenden werden die relevantesten Ergebnisse herausgegriffen und dargestellt.

3.1.1. Biochemische Grundlagen des Gedächtnisses

Im ersten Abschnitt der bioinformatischen Übersicht sammelten wir Informationen zu grundlegenden biochemischen Zusammenhängen des Gedächtnisses.

3.1.1.1. Elemente des Hippocampus

Die Recherche in der bioinformatischen Datenbank KEGG nach Informationen über den Hippocampus als einer für das Langzeitgedächtnis elementaren Struktur ergab einen Überblick über verschiedene für den Hippocampus bedeutsame Proteine wie auch über Medikamente, die aus anderen Organismen gewonnen wurden (s. Abbildung 2).

GenomeNet

Search for

Database: KEGG - Search term: hippocampus

KEGG BRITE

- br08305
Crude drug; Crude drugs
- br08312
Risk category of Japanese OTC drugs
- br08501
Organ; Human organ systems

KEGG GENES

- ptr:104007940
no KO assigned | (RefSeq) hippocampus abundant transcript-like protein 2
- ggo:101147988
no KO assigned | (RefSeq) HIAT1; hippocampus abundant transcript 1 protein
- ggo:101130547
no KO assigned | (RefSeq) hippocampus abundant transcript-like protein 1-like
- ggo:101130173
no KO assigned | (RefSeq) HIATL1; LOW QUALITY PROTEIN: hippocampus abundant transcript-like protein 1
- csab:103225896
no KO assigned | (RefSeq) hippocampus abundant transcript 1 protein-like
- ... » display all

KEGG ENVIRON

- E00297
Hippocampus; Seahorse

DBGET integrated database retrieval system

Abbildung 2: Ergebnisse der Recherche in der biochemischen Datenbank KEGG mit dem Suchwort „Hippocampus“ (http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bfind_sub?mode=bfind&max_hit=1000&dbkey=kegg&keywords=hippocampus, Zugriff am 15.5.19; Kanehisa, Sato et al. 2018)

Die detaillierte Darstellung einzelner Proteine ergab ausführlichere Informationen zu Herkunft, Aminosäuresequenz sowie Nukleotidsequenz (s. Abbildung 3).



Chlorocebus sabaeus (green monkey): 103225896

Help

Entry	103225896 CDS T04361
Definition	(RefSeq) hippocampus abundant transcript 1 protein-like
Organism	csab Chlorocebus sabaeus (green monkey)
SSDB	Ortholog Paralog GFIT
Other DBs	NCBI-GeneID: 103225896 NCBI-ProteinID: XP_007979335
Position	20
AA seq	142 aa AA seq DB search MTQGGKKKRAANRSIMLAKKIIKDGGETPQIGSPVYHAVIVIFLEFFAWGLLTAPT VLHETFPKHTFLMNGLIQGVKVGSVIHIYTCFSNICCKFSHQSCNWSLSWTSIWQLGGG LSYGNFSFARYLFYPCCCARVVA
NT seq	429 nt NT seq atgaccagggaagaagaagaacgggcccgaaccgcagcagcattatgctggccaagaag atcattcatttaaggacggaggcagcctcaaggaataggcttcctagtggttatcatcg gttatcgtcatcttttggagttttgcttggggactattgacagcaccaccttggtg gtattacatgaaaccttcctaaacatacattctgatgaatggcctaattcaaggagta aaggtaggatcagtcatacatatatacatgtttcagcaacattgctgcaagtttagt caccagtcctgcaattggagcttatcttggacgagatattggggacagccttggtggtg cttagctacggcaatagcttggctagatattgtttatccttggctgtgcccagagtc gttgccctga

All links
Genome (1)
KEGG GENOME (1)
Gene (13)
RefGene (10)
NCBI-PROTEINID (1)
NCBI-Gene (1)
OC (1)
Protein sequence (1)
RefSeq(pep) (1)
DNA sequence (1)
RefSeq(nuc) (1)
All databases (16)
Download RDF

DBGET integrated database retrieval system

Abbildung 3: Bioinformatische Aufschlüsselung des Hippocampus abundant transcript 1 protein-like; AA seq = amino acid sequence, NT seq = nucleotide sequence (https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?csab:103225896, Zugriff am 15.5.19; Kanehisa, Sato et al. 2018)

3.1.1.2. Zelluläre und molekulare Prozesse

Bei der Untersuchung der biochemischen Schautafeln von Roche sind auf Teil zwei der Schautafeln im Bereich V4 verschiedene neuronale Membranrezeptoren wie beispielsweise nikotinerge und glutamaterge Rezeptoren dargestellt (s. Abbildung 4), welche für das Gedächtnis bedeutsam sind (Galizia & Lledo, 2013; Kutlu & Gould, 2015).

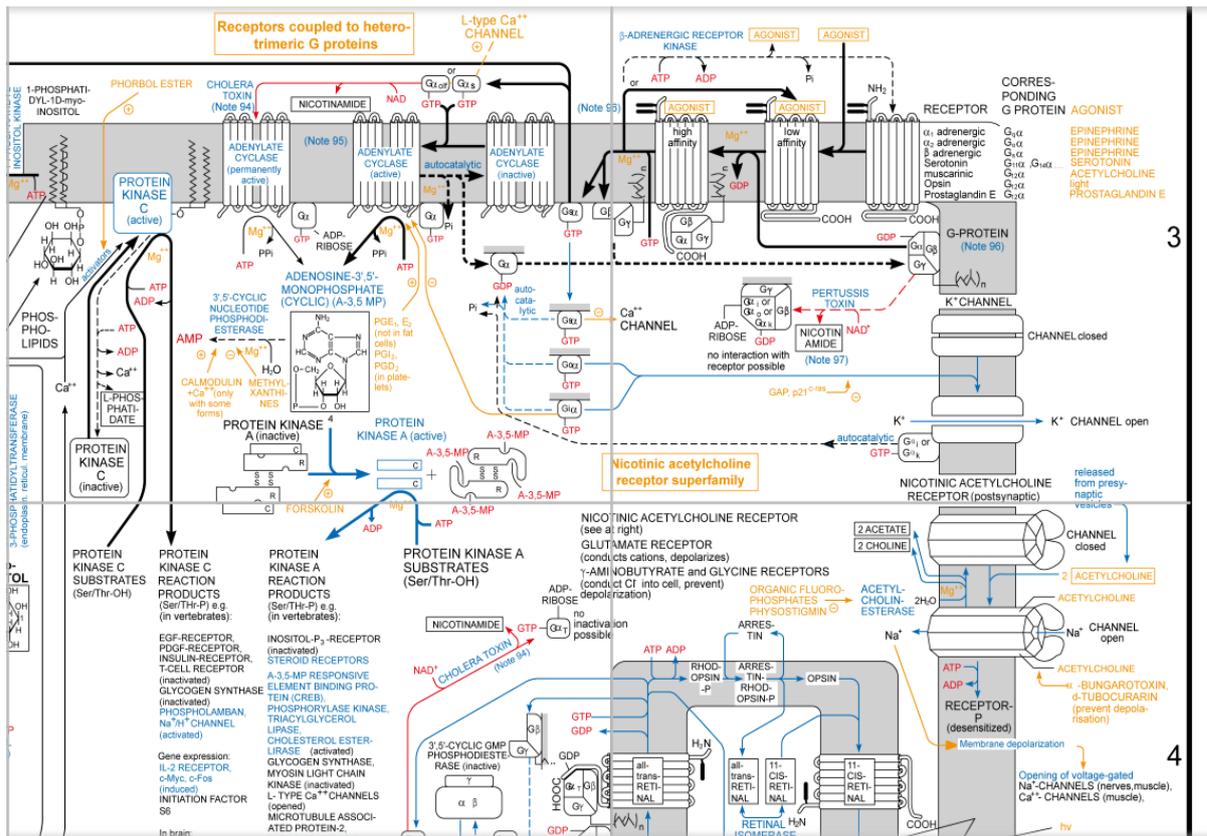


Abbildung 4: Ausschnitt der „Biochemical Pathways, Part 2: Cellular and Molecular Processes“: Nikotinerger Acetylcholinerezeptor und Glutamaterezeptor in V4 (<http://biochemical-pathways.com/#/map/2>, Zugriff am 15.5.19; Michal & Schomburg 2012)

Ebenfalls beim Gesundheitsunternehmen Roche fanden wir Informationen über ein neues Medikament für Gehirntumoren mit der Bezeichnung GDC-0084, welches über den PI3K-Signalweg wirkt (<https://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-licenses-out-pi3k-pathway-brain-cancer-med-to-oz-biotech>, Zugriff am 15.5.19).

3.1.2. Neuronale Signalwege

Auf der Webseite der University of Bristol werden die Signalwege innerhalb des Hippocampus, wie beispielsweise der Mossy Fibre Pathway, zusammengefasst. Das hippocampale Netzwerk ist in Abbildung 5 dargestellt und repräsentiert ein Beispiel für einen für das Gedächtnis relevanten Signalweg.

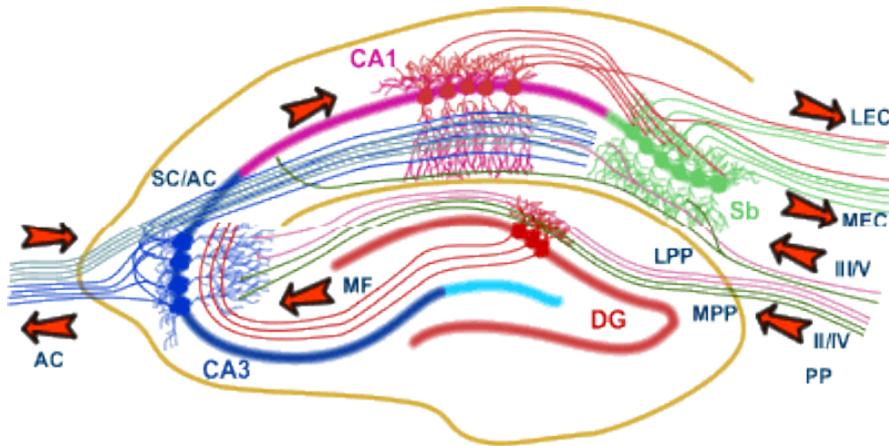


Abbildung 5: Netzwerke innerhalb des Hippocampus; EC = entorhinal cortex, DG = dentate gyrus, MF = mossy fibres, SC = Schaffer collateral pathway, AC = associational commissural, Sb = Subiculum (<http://www.bristol.ac.uk/synaptic/pathways/>, Zugriff am 15.5.19)

Im Rahmen unserer Recherche fanden wir zudem eine Internetressource der University of Texas, welche einen Überblick über den Aufbau, die Funktionsweise des limbischen Systems sowie die Langzeitpotenzierung zur Bildung von Erinnerungen gibt (<https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter05.html>, Zugriff am 15.5.19).

3.1.3. Stammzellen

Die Recherche in der KEGG-Datenbank nach Stammzellen ergab neben verschiedenen Genen Signalwege, welche die Pluripotenz von Stammzellen regulieren (s. Abbildung 6).

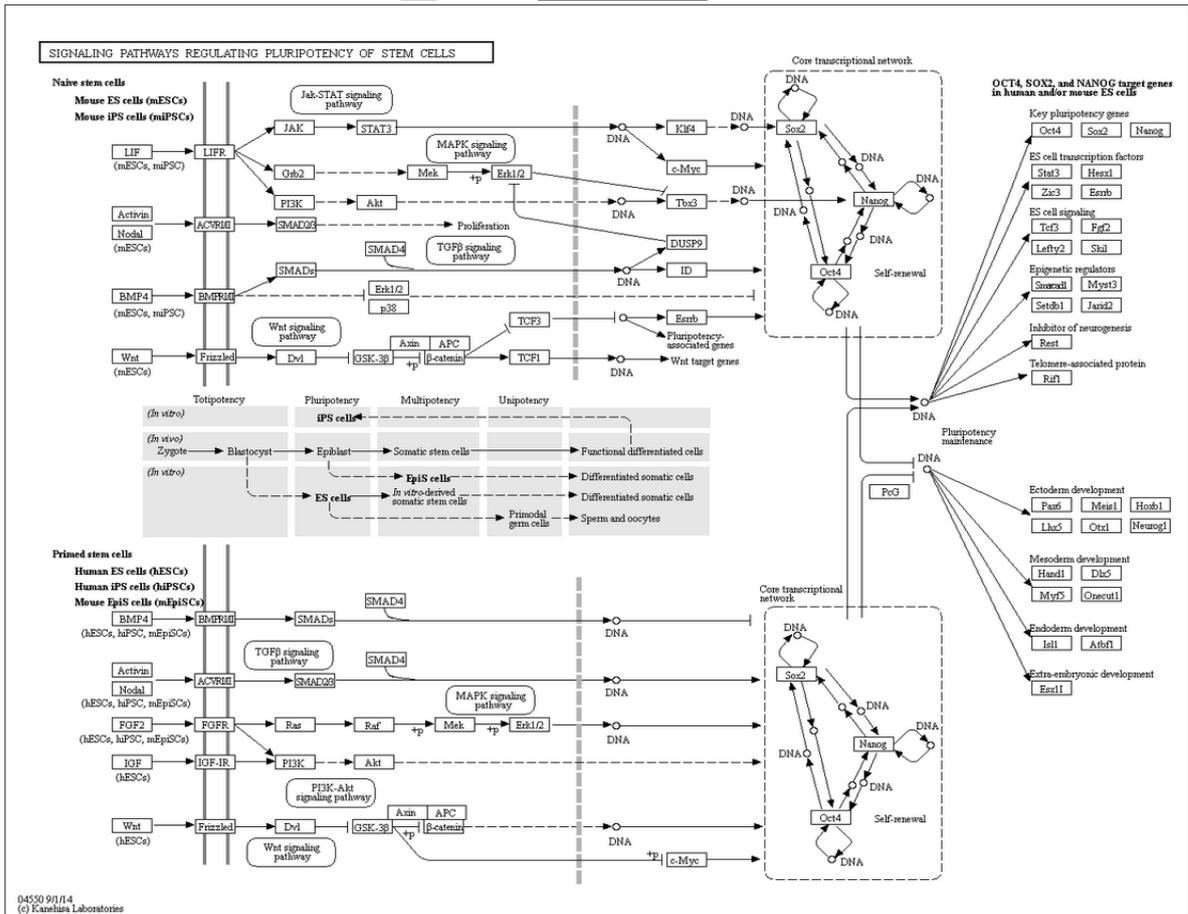


Abbildung 6: Signalwege, welche die Pluripotenz von Stammzellen regulieren (https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?map04550, Zugriff am 15.5.19; Kanehisa, Sato et al. 2018)

Im unteren Bildbereich von Abbildung 6 kommt der PI3K-Akt-Signalweg zur Darstellung, welcher Angriffspunkt des neu entwickelten Medikaments für Gehirntumoren der Firma Roche ist (s. 7.4.).

3.1.4. Neuartige Medikamente für Memory Enhancement

Die Ergebnisse unserer Recherche bezüglich neuer medikamentöser Ansatzpunkte werden nachfolgend vorgestellt.

3.1.4.1. EPO

In einer Studie von Miskowiak und Kollegen, welche wir auch im zweiten Teil dieser Arbeit verwendeten, werden Informationen über die Effekte von EPO auf

die Struktur des Hippocampus sowie Memory Enhancement bei Depressionen und bipolaren Störungen gegeben (K. W. Miskowiak et al., 2015).

In der bioinformatischen Datenbank KEGG wurden zudem mit EPO in Zusammenhang stehende Gene, Rezeptoren, Medikamente sowie chemische Informationen gefunden (http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bfind_sub?mode=bfind&max_hit=1000&locale=en&serv=gn&dbkey=al&keywords=erythropoietin&page=1, Zugriff am 15.5.19).

3.1.4.2. Datenbanken für neuroaktive Medikamente

Bei der Recherche stießen wir außerdem auf verschiedene internetbasierte Datenbanken für Medikamente, darunter auch neurowirksame Substanzen.

Die Online-Datenbank DrugBank stellt eine bioinformatische Ressource dar, welche detaillierte Angaben zu Medikamenten sowie deren Zielstrukturen gibt (<https://www.drugbank.ca/>, Zugriff am 15.5.19).

Ebenso bietet die Datenbank DrumPID (drug-minded protein interaction database) der Universität Würzburg chemische und pharmakologische Informationen über Medikamente, deren Wirkung und Indikationen (<http://drumpid.bioapps.biozentrum.uni-wuerzburg.de/compounds/index.php>, Zugriff am 15.5.19).

3.1.5. Übergang zur Literaturrecherche

Die bioinformatische Recherche demonstrierte rasch, dass die Darstellung des menschlichen Gedächtnisses, seiner molekularen Funktionsweise sowie der detaillierten Wirkmechanismen von Methoden des Memory Enhancement zum derzeitigen Stand der Forschung ein noch unüberschaubares Feld darstellt. Hinzu kommen die begrenzten bioinformatischen Kenntnisse der Autorin, welche auch durch eine intensive bioinformatische Weiterbildung mittels Lehrmaterialien nicht innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens ausgebaut werden konnten, wie es eine solchen Grundlagenarbeit erfordern würde. Wie in den vorhergehenden Kapiteln gezeigt wurde, können molekulare Zusammenhänge durch die bioinformatischen Methoden zwar sehr gut dargestellt werden, jedoch scheint eine solche Grundlagenforschung weit entfernt davon, zeitnah Patienten

und gesunden Individuen zu helfen, ihren Gedächtnisverlust zu mindern und/oder ihre Merkfähigkeit zu verbessern. Da wir mit unserer Arbeit jedoch bereits jetzt einen konkret fassbaren Mehrwert und Ausblick für betroffene Menschen schaffen wollten, wendeten wir uns von der bioinformatischen Grundlagenforschung ab. Die bereits parallel zur bioinformatischen Recherche durchgeführte Literaturrecherche lieferte zudem für unsere Zwecke ergiebiger Ansatzpunkte, welche bereits heute oder in naher Zukunft klinisch und für Gesunde relevant sind. Deshalb entschlossen wir uns dazu, eine Übersichtsarbeit über ausgewählte Methoden des Memory Enhancement anzufertigen, diese kritisch und vergleichend zu evaluieren und einen Ausblick für die Zukunft zu geben.

3.2. Methoden des Memory Enhancement

3.2.1. Darstellung der Ergebnisse

Vorab wird der Weg, durch den die Autorin zu den Ergebnissen dieser Arbeit gelangt ist, grob skizziert. Nachfolgend kommen die Ergebnisse der Übersichtsarbeit selbst zur Darstellung. Für die Übersichtsarbeit wurden fünf Ansätze des Memory Enhancement ausgewählt, welche zunächst kurz vorgestellt und graphisch veranschaulicht werden. Anschließend werden die einzelnen Methoden des Memory Enhancement näher beleuchtet und kritisch analysiert.

3.2.2. Weg zu den Ergebnissen

Die Auswahl der Methoden des Memory Enhancement, welche in dieser Arbeit genauer untersucht werden, wurde neben den Ergebnissen der fundierten Literaturrecherche (s. 2.2.) von der persönlichen Expertise und Erfahrung der Mitglieder der Forschungsgruppe beeinflusst. Ein Mitglied der Forschungsgruppe (Prof. Dr. med. Thomas Dandekar) war beispielsweise bereits früher an Forschungen über die Rolle von EPO für die Steigerung kognitiver Fähigkeiten beteiligt (Hassouna et al., 2016) und zeigte zudem großes Interesse an der Stammzellforschung. Die Autorin selbst wollte aufgrund persönlicher und beruflicher Erfahrungen den Bereich der Mnemotechniken miteinbeziehen. Die Evaluierung der Methoden des Memory Enhancement wurde von Prof. Dr. med.

Klaus-Peter Lesch, Lehrstuhlinhaber und Experte für molekulare Psychiatrie und Neurobiologie, fachmännisch begleitet.

Bereits im September 2017 wurden die ersten Ergebnisse dieser Arbeit in Form eines Reviews mit dem Titel „Memory Enhancement: Within reach or light years away? Four approaches show strong potential“ bei der Fachzeitschrift Molecular Psychiatry eingereicht. Bei Molecular Psychiatry handelt es sich um eine wissenschaftliche Zeitschrift der Nature Publishing Group, welche sich auf Forschungen bezüglich der biologischen Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen ausrichtet und einen beachtlichen Impact Factor von 13.204 aufweist (Stand 2017; <https://www.nature.com/mp/about#impact-factor>, Zugriff am 15.5.19). Unser Artikel wurde von den Redakteuren der Zeitschrift in das sogenannte Peer Review aufgenommen, bei welchem unser Review in einem nächsten Schritt von qualifizierten Gutachtern gelesen und kritisch beurteilt wurde. Die Gutachter stimmten daraufhin gegen eine Veröffentlichung unseres Reviews in Molecular Psychiatry, da in unserem Review ihrer Ansicht nach zu wenige mechanistische Einblicke der einzelnen Ansätze des Memory Enhancement gegeben wurden und sie sich eine noch stärkere Hervorhebung der Stärken und Schwächen der einzelnen Verfahren gewünscht hätten. Trotz der Absage erhielten wir von Julio Licinio, MD, PhD, Chefredakteur der Fachzeitschriften Molecular Psychiatry und Translational Psychiatry, das Angebot, das Review in überarbeiteter Form bei letzterer Zeitschrift erneut einzureichen. Bei Translational Psychiatry handelt es sich ebenfalls um eine wissenschaftliche Zeitschrift der Nature Publishing Group, welche sich auf die Biologie psychiatrischer Erkrankungen fokussiert und hierbei besonderen Fokus auf translationale Aspekte der Forschung legt, um eine Brücke zwischen der präklinischen Forschung und der klinischen Anwendung der Forschungsergebnisse zu schlagen. Translational Psychiatry weist den Impact Factor 5,470 (Stand: 2018; <https://www.nature.com/tp/about>, Zugriff am 15.5.19) auf.

Daraufhin überarbeiteten wir unser Review und seine Struktur, wobei wir uns stets an den Kommentaren der Gutachter von Molecular Psychiatry orientierten.

Wir sammelten allgemeine Informationen über die verschiedenen Arten des Gedächtnisses sowie die mechanistischen Wirkweisen und Angriffspunkte der einzelnen Techniken des Memory Enhancement und bauten stärkere Wertungen der einzelnen Methoden ein, indem wir Stärken und Schwächen deutlicher hervorhoben. Anschließend wurde die überarbeitete Version des Reviews im Dezember 2018 bei Translational Psychiatry eingereicht. Im August 2019 erhielten wir die Kommentare der Gutachter und verbesserten unser Review entsprechend ihren Anmerkungen. Unter anderem bauten wir einzelne zusätzliche Referenzen ein und passten die Formatierung unserer Graphik an. In Kürze werden wir unser Review unter dem Titel „Delaying memory decline: different options and emerging solutions“ erneut bei Translational Psychiatry einreichen.

3.2.3. Ansätze des Memory Enhancement

Die fünf verschiedenen Ansätze des Memory Enhancement, welche im Zuge der Literaturrecherche sowie des oben geschilderten Prozesses ausgewählt wurden, werden in Abbildung 7 veranschaulicht. Zu diesen Ansatzpunkten zählen Memory Enhancement bei neurodegenerativen Erkrankungen, neue Medikamente, ernährungs- und Lifestyle-basierte Verfahren, verhaltensbasierte Methoden sowie neuartige Technologien.

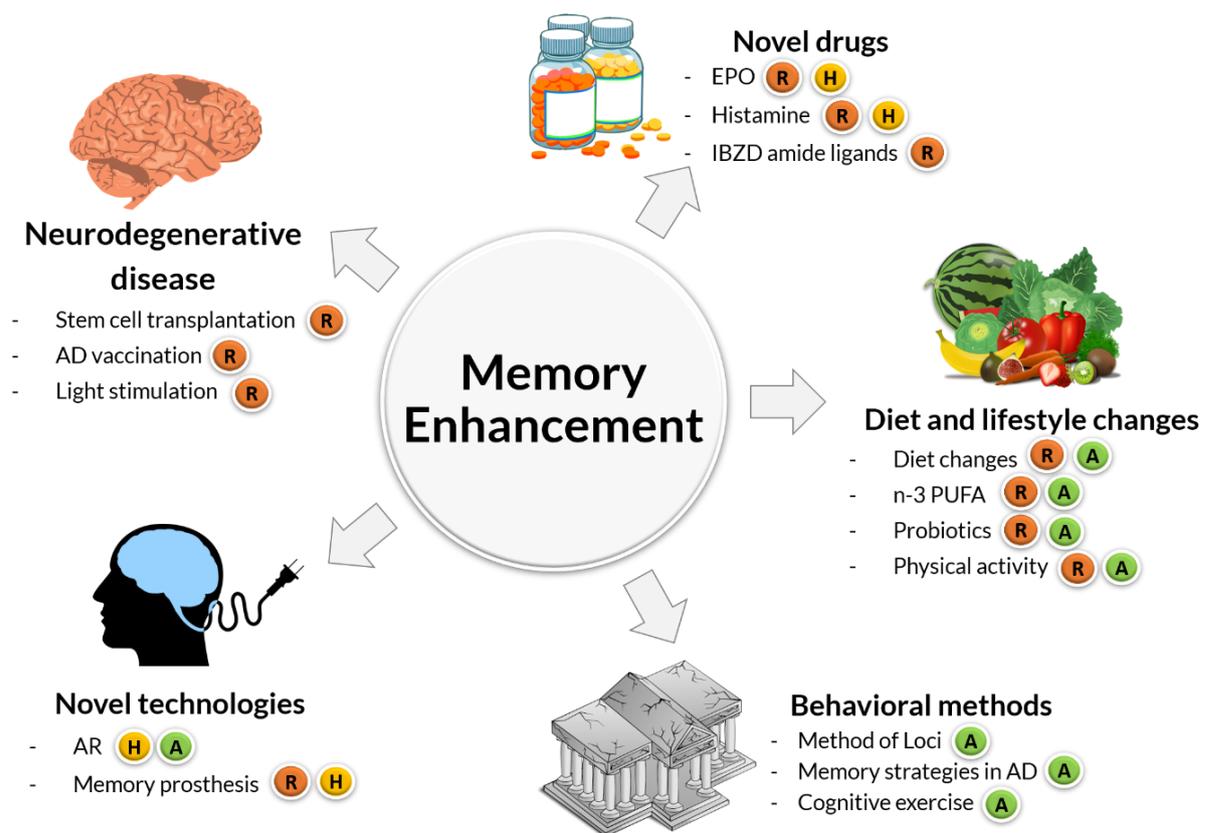


Abbildung 7: Die fünf untersuchten Ansatzbereiche des Memory Enhancement; R = works in rodents, H = works in humans, A = available (von der Autorin erstellte Abbildung)

3.2.4. Neurodegenerative Erkrankungen

Im Themenkomplex der neurodegenerativen Erkrankungen wird der Fokus auf Methoden zur Reduktion des Gedächtnisverlusts bei Morbus Alzheimer gelegt. Hierbei werden wiederum drei Behandlungsansätze näher beleuchtet: Die Stammzelltransplantation, die Impfung gegen Morbus Alzheimer sowie die Lichttherapie bestimmter Zellen des zentralen Nervensystems.

3.2.4.1. Stammzelltransplantation

Bereits 2005 konnte in einer Studie demonstriert werden, dass aus menschlicher Nabelschnur extrahierte, mesenchymale Stammzelle dazu stimuliert werden können, sich in nervenähnliche Zellen umzuwandeln (Ma et al., 2005). Neben dem direkten Ersatz der geschädigten Nervenzellen zum Zwecke der Modulation der neurodegenerativen Prozesse bei Morbus Alzheimer fanden andere Studien

weitere mögliche Wirkweisen der Stammzelltransplantation bei neurodegenerativen Erkrankungen (Liu, 2013; Mulvey, 2014). Laut einem Review stellen möglicherweise nicht die Ablagerung fehlgefalteter Proteine und neurofibrillärer Bündel den zuverlässigsten Parameter für das Stadium der Alzheimer-Erkrankung dar, sondern der Verlust von Synapsen, da dieser am engsten mit der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten in Zusammenhang stehe (Mulvey, 2014). Die Bildung neuer Synapsen und Neuronen wiederum wird durch neurotrophe Substanzen wie BDNF (brain-derived neurotrophic factor) und NGF (nerve growth factor) gesteuert (Liu, 2013; Mulvey, 2014). Da neurale Stammzellen solche neurotrophen Mediatoren in großen Mengen sezernieren, entfalten sie ihre Wirkung möglicherweise vielmehr durch eine gesteigerte Neuro- und Synaptogenese als durch den direkten Zellersatz (Liu, 2013; Mulvey, 2014).

Zu dieser Hypothese passen die Entdeckungen von Ager und Kollegen, die menschliche, neurale Stammzellen in zwei verschiedene Mausmodelle der Pathogenese von Morbus Alzheimer und Degeneration hippocampaler Neurone transplantierten (Ager et al., 2015). Infolgedessen konnte eine signifikante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten beobachtet werden, wobei besonders Prozesse, welche in die Konsolidierung von Erinnerungen eingebunden sind, potenziert werden konnten (Ager et al., 2015). Bemerkenswerterweise übte die Applikation der Stammzellen keinen Effekt auf β -Amyloid oder das Tau-Protein aus, sondern erhöhte vielmehr Parameter, welche mit der Plastizität von Synapsen in Verbindung gebracht werden (Ager et al., 2015). Auch Ager und Kollegen sehen BDNF als ein möglicherweise involviertes Schlüsselmolekül, welches über seine neuroprotektive Wirkung kognitive Funktionen positiv beeinflusst (Ager et al., 2015).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, die neurale Stammzellen in das Striatum eines transgenen Mausmodells der Lewy-Body-Demenz transplantierte und hierdurch eine Verbesserung vielfältiger kognitiver und motorischer Funktionen erzielen konnte (Goldberg et al., 2015). Auch hier korrelierten die gefundenen Effekte nicht mit einer Abnahme des abgelagerten Proteins, im Falle der Lewy-Body-Demenz des α -Synucleins, sondern mit der Expression von

BDNF, welches durch die neuronalen Stammzellen exprimiert wurde (Goldberg et al., 2015). BDNF wiederum entfaltete seine Wirkung hierbei möglicherweise über die Stimulation dopaminerger und glutamaterger Systeme (Goldberg et al., 2015).

Demgegenüber wurde in einer anderen Studie, welche mit in einem transgenen Mausmodell und mesenchymalen Stammzellen aus menschlicher Nabelschnur arbeitete, zusätzlich zu einer signifikanten Verbesserung von Gedächtnisdefiziten eine Verminderung des β -Amyloids als pathologischem Korrelat des Morbus Alzheimer nachgewiesen (Xie et al., 2015). Bezüglich der kognitiven Funktionen konnten auch zwei weitere Studien mit Tiermodellen eine Verbesserung von Lernen und Gedächtnis durch die Transplantation mesenchymaler Stammzellen aus menschlicher Nabelschnur sowie Knochenmark gefunden werden (Yang, Wu, Liu, & He, 2015; Zhou et al., 2015).

Eine Meta-Analyse über die Wirkung von Stammzelltransplantationen auf kognitive Funktionen bei Alzheimer-Demenz, welche 58 kontrollierte Studien einschloss, legt einen positiven Effekt der Stammzelltransplantationen auf Lernprozess und Gedächtnis in experimentellen Versuchen nahe (Wang et al., 2015). Aufgrund fehlender Angaben über ausgeschiedene Probanden sowie über randomisierte, verblindete Bewertungen ist bei einem Großteil der eingeschlossenen Studien von einer niedrigen Qualität des Studiendesigns auszugehen (Wang et al., 2015). Demzufolge besteht die Gefahr, dass die tatsächliche Wirkung von Stammzelltransplantationen auf Einschränkungen des Gedächtnisses überschätzt wird (Wang et al., 2015). Hierfür spricht die Tatsache, dass in der Mehrheit der Studien mit höherer Qualität ein geringerer Einfluss auf die Gedächtnisfunktionen gefunden wurde (Wang et al., 2015).

3.2.4.2. Impfung gegen Morbus Alzheimer

Neben der Forschung an Stammzellen wurde innerhalb der letzten Jahre zunehmend bezüglich der Idee, eine Impfung gegen Morbus Alzheimer zu entwickeln, geforscht. Bei einer solchen Impfung kann man eine aktive Behandlung mittels der Applikation der jeweiligen Antigene von einer passiven Immunisierung durch die Gabe von Antikörpern unterscheiden (Pohanka, 2016).

Selbst wenn unter Wissenschaftlern kein Konsens darüber herrscht, ob die spezifischen pathologischen Ablagerungen bei Alzheimer-Demenz Ursache oder Wirkung der Erkrankung darstellen, konzentrieren sich die Bemühungen der Forschenden darauf, Impfungen gegen ebendiese pathologischen Proteine herzustellen (Pohanka, 2016). Die Hypothese ist, dass der Krankheitsprozess selbst hierdurch verhindert oder zumindest abgeschwächt werden kann (Pohanka, 2016). So besteht die Hauptstrategie der meisten Studien über eine Alzheimer-Impfung darin, die Menge an abgelagertem β -Amyloid (Panza, Logroscino, Imbimbo, & Solfrizzi, 2014) und Tau-Protein, den beiden wesentlichen Markern der Alzheimer-Demenz, zu senken (Pohanka, 2016).

Tatsächlich wurde in mehreren Studien an Mausmodellen der Alzheimer-Erkrankung eine Reduktion von β -Amyloid-Ablagerungen durch sowohl aktive als auch passive Immunisierung demonstriert (Busche et al., 2015; Panza, Logroscino, et al., 2014). Darüber hinaus konnten infolge einer Impfung sogar Verbesserung von Verhaltensstörungen nachgewiesen werden (Busche et al., 2015; Panza, Logroscino, et al., 2014).

In Phase-III-Studien, welche passive Immuntherapien an Alzheimer-Patienten testeten, konnte trotz dieser vielversprechenden präklinischen Ergebnisse allerdings kein entsprechender klinischer Effekt gezeigt werden (Busche et al., 2015; Lathuiliere et al., 2016; Panza, Logroscino, et al., 2014; Panza, Solfrizzi, et al., 2014). Alzheimer-Patienten, welche sich noch im frühen Krankheitsstadium befanden und/oder noch keine klinische Symptomatik aufwiesen, profitierten dagegen von einer aktiven sowie passiven Immunisierung gegen β -Amyloid und wiesen eine leichte Verbesserung der kognitiven Funktionen auf (Fyfe, 2016; Panza, Logroscino, et al., 2014).

In den ersten Phase-II-Studien mit aktiver Immunisierung gegen β -Amyloid sprachen nur ca. 25% der Alzheimer-Patienten auf die Therapie an (Panza, Logroscino, et al., 2014). Bei diesen Patienten wurde allerdings eine statistisch signifikante Verbesserung der Gedächtnisfunktion sowie ein langsamerer Verlust der kognitiven Funktionen im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt (Panza, Logroscino, et al., 2014). In einer Langzeitstudie dagegen, welche das

gleiche Antigen verwendete, korrelierte das gemessene β -Amyloid zwar negativ mit dem Titer an gebildeten Antikörpern, ein klinischer Effekt auf das Fortschreiten der Demenz blieb jedoch aus (Panza, Logroscino, et al., 2014).

Im Hinblick auf die passive Impfung gegen Morbus Alzheimer mittels monoklonaler Antikörper gegen β -Amyloid ist davon auszugehen, dass die Behandlung bereits früh im Krankheitsverlauf, im Idealfall vor der Manifestation der ersten klinischen Symptome, durchgeführt werden sollte, um einen adäquaten therapeutischen Effekt gewährleisten zu können (Doody et al., 2014; Lathuiliere et al., 2016). Um den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen zu können, muss die Behandlung zudem vermutlich über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden (Lathuiliere et al., 2016). Um den großen organisatorischen Aufwand und die hohen finanziellen Kosten für eine wiederholte intravenöse oder subkutane Applikation der Antikörper zu umgehen, wurde eine neue Impftechnologie entwickelt, die bereits erste Erfolge lieferte (Lathuiliere et al., 2016). Hierbei wurden Zellen, die für über zehn Monate kontinuierlich Antikörper gegen β -Amyloid sezernierten, subkutan in zwei Mausmodelle der Alzheimer-Erkrankung implantiert, wodurch die im Gehirn gemessene Menge an β -Amyloid deutlich reduziert sowie Ablagerungen des Tau-Proteins verhindert werden konnten (Lathuiliere et al., 2016). Die entwickelten Technologien sollen nun für einen Einsatz beim Menschen weiterentwickelt werden (Fyfe, 2016).

Trotz dieser Erfolge im Tierversuch konnte für zahlreiche verschiedene Medikamente zur Reduktion von β -Amyloid in klinischen Studien bislang keine hinreichende Effektivität nachgewiesen werden (Wischik, Harrington, & Storey, 2014). Hierdurch wird die Frage aufgeworfen, ob die Theorie der Wirkweise einer Alzheimer-Impfung tatsächlich zutrifft oder ob der Einfluss der Alzheimer-typischen pathologischen Ablagerungen auf den Gedächtnisverlust eventuell deutlich geringer ist als bisher angenommen (Wischik et al., 2014).

3.2.4.3. Lichttherapie

Bislang herrschte keine klare Evidenz darüber, ob der Gedächtnisverlust bei Morbus Alzheimer auf eine fehlerhafte Abspeicherung des Wissens oder auf eine Beeinträchtigung des Abrufens von abgespeicherten Informationen

zurückzuführen ist (Roy et al., 2016). Die Forschergruppe um Susumu Tonegawa konnte vor kurzem erstmals demonstrieren, dass ein Mausmodell der frühen Alzheimer-Krankheit die gelernten Informationen nicht vergessen, sondern sie in sogenannten Engramm-Zellen im hippocampalen Netzwerk abgespeichert hatte und lediglich nicht darauf zugreifen konnte (Roy et al., 2016). Bemerkenswerterweise konnten die natürlichen zellulären Signale durch eine Stimulation der Engramm-Zellen mit blauem Licht imitiert und hierdurch die Erinnerungen reaktiviert werden (Roy et al., 2016). Zusätzlich führte diese optogenetische Stimulation zu einer Erholung sowohl des Langzeitgedächtnisses als auch der Dichte der Dornfortsätze dendritischer Zellen (Roy et al., 2016).

3.2.4.4. Wertung und Vergleich

Für die Forschung im Bereich der Transplantation von Stammzellen bei neurodegenerativen Erkrankungen wurden über viele Jahre hinweg riesige Anstrengungen unternommen, was sich in den zahlreichen durchgeführten Studien sowie den enormen Mengen an aufgewendeten Forschungsgeldern widerspiegelt. Ungeachtet dessen konnte eine klare Evidenz für die Wirksamkeit einer Stammzelltransplantation bei Tiermodellen bislang nicht nachgewiesen werden. Da dieser Therapieansatz zudem scheinbar noch weit von der Einsatzbarkeit in klinischen Studien entfernt ist, sehen wir in diesem Bereich einen eher geringen Fortschritt. Die Vorstellung, dass die Stammzelltransplantation eines Tages tatsächlich die gewünschten Effekte beim Menschen zeigen und sich zu einer weit verbreiteten, sicheren Therapieoption bei neurodegenerativen Erkrankungen entwickeln könnte, betrachten wir daher mit Skepsis.

Auch im Hinblick auf andere Therapieansätze bei neurodegenerativen Erkrankungen wie die Alzheimer-Impfung wurde in den letzten Jahren intensive Forschung betrieben. Im Gegensatz zur Transplantation von Stammzellen wird dieser Therapieansatz bereits in klinischen Studien getestet, wobei jedoch ebenfalls bislang keine klare Wirksamkeit belegt werden konnte. Eine weitere Herausforderung für die zukünftige Forschung im Bereich der Immunisierung gegen die Alzheimer-Erkrankung stellen unserer Ansicht nach die schweren

Nebenwirkungen der eingesetzten Agenzien dar: Eine der ersten Phase-II-Studien mit einem aktiven Impfstoff musste aufgrund der zahlreichen Fälle von Meningoenzephalitis sogar abgebrochen werden (Orgogozo et al., 2003). Darüber hinaus bleibt bislang unklar, ob die Ablagerungen von β -Amyloid und Tau-Protein, welche bei diesem Therapieansatz die anvisierten Zielstrukturen darstellen, überhaupt eine so bedeutsame Rolle hinsichtlich der Beeinträchtigung von Gedächtnis und Kognition spielen wie bisher weitläufig angenommen (Wischik et al., 2014).

Zusammenfassend sollte die Forschung an einer Alzheimer-Impfung unserer Ansicht nach weiter vorangetrieben und die Immuntherapeutika besonders in klinischen Settings getestet werden, wobei jedoch intensiv an der Sicherheit der Arzneistoffe gearbeitet werden muss. Zudem sollte bei zukünftigen Studien unbedingt eruiert werden, inwieweit die pathologischen Schlüsselmarker des Morbus Alzheimer tatsächlich einen Einfluss auf die klinische Symptomatik ausüben. Sollte sich herausstellen, dass eine Reduktion dieser pathologischen Schlüsselmarker durch eine Immunisierung zu keiner Besserung des Gedächtnisverlusts führt, könnte dies zu einem vollkommen neuen Verständnis der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung beitragen. Die Theorie der Wirkweise und der mögliche Nutzen einer Alzheimer-Impfung müssten in einem solchen Fall logischerweise neu in Frage gestellt werden.

Nichtsdestotrotz stellt der Therapieansatz der optogenetischen Stimulation unserer Meinung nach das innovativste der vorgestellten Verfahren dar. Die Möglichkeit der Reaktivierung abgespeicherter Informationen durch einen adäquaten Stimulus trägt aus unserer Sicht in großem Ausmaß zu einer Vertiefung des Verständnisses für die Pathomechanismen neurodegenerativer Erkrankungen sowie für die Funktionsweise des Gedächtnisses selbst bei. Durch die Forschung bezüglich der Stimulation von Engramm-Zellen durch blaues Licht wird zudem ein vollkommen neues Feld für zukünftige Therapieoptionen bei Morbus Alzheimer eröffnet. Aus diesem Grund sollte unserer Ansicht nach in Zukunft weiter intensiv an diesem vielversprechenden Ansatz geforscht werden.

3.2.5. Neuartige Medikamente

Es existieren zahlreiche Medikamente, welche zum Zwecke des Memory Enhancement bzw. des Neuroenhancement eingesetzt werden. Hierzu zählen weitläufig bekannte Medikamente wie Methylphenidat und Modafinil, für welche in einem systematischen Review ein gedächtnisfördernder Effekt nachgewiesen werden konnte (Repantis, Schlattmann, Laisney, & Heuser, 2010). Auch eine weitere Übersichtsarbeit, welche neuere Medikamente des Neuroenhancement einschloss, bestätigte eine Verbesserung des Gedächtnisses durch die Applikation von Agenzien wie beispielweise Acetylsalicylsäure und Melatonin (Fond et al., 2015). Die Autoren räumten jedoch ein, dass in den meisten der untersuchten Studien keine gedächtnisfördernden Effekte belegt werden konnten. Nachteil einiger „klassischer“ Medikamente des Neuroenhancement stellen allerdings nicht zu unterschätzende, unerwünschte Nebenwirkungen dar (Fond et al., 2015).

Im Folgenden fokussieren wir uns auf drei neuartige Medikamente mit klinischer Relevanz, die im Allgemeinen nicht primär dafür bekannt sind, eine Verbesserung von Kognition und Gedächtnis zu induzieren. Zu diesen zählen EPO, Histamin sowie IBZD-Amid-Liganden.

3.2.5.1. EPO

Das Hormon Erythropoetin (EPO) ist weitläufig als Dopingmittel im Hochleistungssport bekannt und führt über eine Erhöhung der Erythrozytenzahl zu einer körperlichen Leistungssteigerung. Zusätzlich weist EPO – unabhängig von seinem Einfluss auf die Hämatopoese – neuroprotektive und neuroplastische Funktionen sowie gedächtnisfördernde Effekte auf (Hassouna et al., 2016; K. W. Miskowiak et al., 2015; Wustenberg et al., 2011) und zeichnet sich somit als mögliche wirkungsvolle Behandlungsoption bei einer Vielzahl von neuropsychiatrischen Erkrankungen mit Gedächtnisverlust ab.

Bereits vor längerer Zeit konnte infolge einer Applikation von EPO bei gesunden, menschlichen Probanden eine erhöhte Aktivität des Hippocampus (K. Miskowiak, O'Sullivan, & Harmer, 2007) und bei Mäusen ein fördernder Effekt auf das Gedächtnis sowie auf die hippocampale Langzeitpotenzierung demonstriert

werden (Adamcio et al., 2008). In mehreren weiteren Studien mit rekombinantem, menschlichem EPO wurde eine Steigerung von Kognition und Gedächtnis bei Patienten mit Erkrankungen wie chronischer Schizophrenie, Depression, bipolarer Störung und Multipler Sklerose (MS) nachgewiesen (Wobrock, Hasan, & Falkai, 2012). Die meisten der Arbeiten über Tiermodelle und Patienten mit Depression konnten sogar eine antidepressive Wirkung sowie einen positiven Einfluss auf Verhaltensstörungen, welche durch die Depression bedingt werden, belegen (K. W. Miskowiak et al., 2014; K. W. Miskowiak, Vinberg, Harmer, Ehrenreich, & Kessing, 2012). Zwei weitere Studien wiederum konnten keine Auswirkungen auf die Stimmung der Patienten demonstrieren (K. W. Miskowiak et al., 2016; K. W. Miskowiak et al., 2015).

Durch welchen Wirkmechanismus EPO seine neurobiologischen Wirkungen entfaltet, ist nach wie vor nicht vollständig geklärt (Hassouna et al., 2016). Bislang wurde entdeckt, dass EPO Kognition und Gedächtnis über verschiedene Mechanismen fördert, darunter die Stimulation der hippocampalen Neurogenese (Leconte et al., 2011) und die Freisetzung des neurotrophen Botenstoffes BDNF, welcher von großer Bedeutung für das Gedächtnis und die synaptische Plastizität ist (Jia et al., 2015) und auch bei der Stammzelltransplantation eine Rolle zu spielen scheint (s. 3.2.4.1.).

Das Forschungsteam um Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich konnte bei gesunden jungen Mäusen im Anschluss an eine dreiwöchige EPO-Gabe einen Anstieg von Oligodendrozyten und Pyramidenzellen im Hippocampus um ungefähr 20% verzeichnen (Hassouna et al., 2016). Dieser Entdeckung liegt interessanterweise vermutlich keine Zellproliferation zugrunde, sondern vielmehr eine Differenzierung lokaler Vorläuferzellen zu reifen Neuronen (Hassouna et al., 2016). In diesem Arbeitsmodell wird EPO somit als Induktor der adulten Neurogenese und nicht als direktes gedächtnisförderndes Medikament diskutiert (Hassouna et al., 2016). Die Existenz bisher noch unentdeckter Vorläuferzellen, die außerhalb der „klassischen“ Hirnareale der Neurogenese lokalisiert sind und sich unter EPO-Einfluss differenzieren (Hassouna et al., 2016), wird in dieser

Studie erstmals aufgeworfen und eröffnet im Hinblick auf die adulte Neurogenese ein vollkommen neues Paradigma.

3.2.5.2. Histamin

Der Botenstoff Histamin findet im klinischen Alltag zumeist insofern Beachtung, als die Histaminfreisetzung bei allergischen Geschehen durch den Einsatz von Antihistaminika gehemmt wird. Bei der Behandlung insbesondere mittels Antihistaminika der ersten Generation zählen die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses sowie der Aufmerksamkeit zu den unerwünschten Nebenwirkungen (Kay, 2000). Daher testete eine Studie in Japan vor kurzem, inwieweit eine histaminfördernde Therapie die Wiederherstellung verloren gegangener Erinnerungen induziert (Nomura et al., 2018). Tatsächlich konnten vergessene Informationen des Langzeitgedächtnisses von Mäusen durch die Applikation der inversen H₃-Rezeptor-Agonisten Thioperamid und Betahistin wieder abgerufen werden (Nomura et al., 2018). Über eine Erhöhung des zentralen Histaminspiegels wurden Neuronen reaktiviert, die bereits während der Einprägung der Informationen aktiv gewesen waren (Nomura et al., 2018).

3.2.5.3. IBZD-Amid-Liganden

Benzodiazepine und Imidazobenzodiazepine wie beispielsweise Flumazenil werden für die Therapie von Angstzuständen eingesetzt (Gomez, Barthel, & Hofmann, 2018) und entfalten ihre Wirkung über eine unspezifische Modulation des GABA-A-Rezeptors (Sigel & Ernst, 2018). Eine Forschergruppe in Toronto entwickelte kürzlich neue, von diesen Substanzen abstammende Wirkstoffe, sogenannte IBZD-Amid-Liganden (Prevot et al., 2019). Diese binden an spezifische GABA-A-Rezeptoren, welche in Gehirnregionen mit Bedeutung für Gedächtnis und Kognition, wie beispielweise im Hippocampus, lokalisiert sind (Prevot et al., 2019). Tatsächlich führten zwei der getesteten Agenzien in einer Studie an Mäusen zusätzlich zur anxiolytischen Wirkung zu einer signifikanten Reduktion von alters- und stressbedingten Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses.

3.2.5.4. Wertung und Vergleich

Angesichts der beinahe durchweg positiven Auswirkungen auf Kognition und Gedächtnis im Rahmen der untersuchten Studien sehen wir EPO als einen vielversprechenden Kandidaten, der sich in Zukunft zu einem wirkungsvollen Therapeutikum für die Behandlung von Gedächtniseinbußen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen entwickeln könnte. Um einen sicheren therapeutischen Einsatz mit maximalem Nutzen beim Menschen gewährleisten und die Ergebnisse in die klinische Praxis transferieren zu können, sind jedoch noch weitere klinische Studien erforderlich. Die mutmaßliche Wirkung von EPO über die Steigerung der Neuroregeneration sowie der adulten Neurogenese schätzen wir als einen sehr effektiven und nachhaltigen Mechanismus ein, da hierbei der Neuronenverlust als Ursache von Gedächtnisdefiziten möglicherweise direkt ausgeglichen werden kann. Zahlreiche andere Medikamente des Memory Enhancement zeigen demgegenüber lediglich eine vorübergehende Wirkung ohne eine Modulation der eigentlichen Gehirns substanz. Zudem existieren derzeit nur wenige Studien, welche EPO als präventives Medikament für verschiedene Erkrankungen sowie als mögliches Mittel für „Gedächtnis-Doping“ bei Gesunden untersuchen.

Auch die Betrachtung von Histamin als gedächtnisförderndes Agens eröffnet ein völlig neues Behandlungsfeld für einen allgemein bekannten Botenstoff. Um zu eruieren, ob und bei welchen Erkrankungen Histaminagonisten tatsächlich als Therapeutika bei Gedächtnisverlust in Frage kommen, ist zunächst die Durchführung weiterer Studien vonnöten. Immerhin – wenn auch bei anderen Indikationen – finden die untersuchten Histamin-fördernden Medikamente seit vielen Jahren klinische Anwendung und ermöglichen somit einen verhältnismäßig sicheren Einsatz in klinischen Studien.

Die neue Arzneimittelgruppe der IBZD-Amid-Liganden könnte nach Ansicht von Prevot und Kollegen möglicherweise eines Tages bei zahlreichen Erkrankungen wie Schizophrenie, Morbus Alzheimer sowie bei normalem, altersbedingtem Gedächtnisverlust eingesetzt werden, um kognitive Einschränkungen zu reduzieren (Prevot et al., 2019). Da die primäre Wirkung der IBZD-Amid-

Liganden jedoch ähnlich wie bei ihren „Muttersubstanzen“, den Benzodiazepinen, in einer Anxiolyse und zusätzlichen antidepressiven Effekten besteht, bezweifeln wir, dass die Wirkstoffe eines Tages eine so weitreichende Anwendung finden werden. Für eine Abmilderung von Gedächtnisdefiziten als Begleitsymptom beispielsweise bei Depressionen, sehen wir IBZD-Amid-Liganden jedoch als mögliche geeignete Therapieoption der Zukunft.

3.2.6. Mikrobiom, Ernährungs- und Lifestyleänderungen

Bereits seit langer Zeit versuchen die Menschen, über eine Modifikation der Ernährung und der Lebensgewohnheiten die kognitiven Fähigkeiten positiv zu beeinflussen. Folglich existieren auf diesem Gebiet zahlreiche verschiedene Ansätze. Nachfolgend werden wir die Modifikation des intestinalen Mikrobioms über Ernährung, ungesättigte Omega-3-Fettsäuren und Probiotika sowie den Einfluss von körperlicher Aktivität im Hinblick auf die Gedächtnisleistung herausgreifen und eingehend analysieren.

3.2.6.1. Modifizierung des intestinalen Mikrobioms

In den letzten Jahren gewinnt das intestinale Mikrobiom, welches aus mehreren Billionen Darmbakterien besteht (Galland, 2014), hinsichtlich seiner Bedeutung für die Gesundheit des Menschen zunehmend an Aufmerksamkeit. Die Forschung bezüglich der Darm-Hirn-Achse und deren Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten befindet sich jedoch erst in den Anfängen. Indem sie afferente Neurone des enterischen Nervensystems und infolgedessen den Vagus-Nerv stimulieren, können die Darmbakterien Signale an das Gehirn senden und hierdurch Gedächtnis, Kognition und Stimmung beeinflussen (Galland, 2014). Hierbei wurde bereits mehrfach nachgewiesen, dass Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmflora mit einer Veränderung der kognitiven Funktionen, des Gedächtnisses und von stressbedingtem Verhalten bei Mensch und Tier einhergehen können (Foster, Lyte, Meyer, & Cryan, 2015; Gareau, 2014; Lawrence & Hyde, 2017; Liang et al., 2015; Magnusson et al., 2015).

Es existieren zahlreiche verschiedene Vorstellungen, über welchen Mechanismus die Intestinalflora das zentrale Nervensystem moduliert, darunter die Theorie des „leaky gut“ (Stewart, Pratt-Phillips, & Gonzalez, 2017): Eine

Veränderung des Mikrobioms zugunsten pathogener Mikroorganismen, beispielsweise infolge einer Antibiotika-Therapie, kann über eine vermehrte Freisetzung von Toxinen eine fokale Entzündungsreaktion nach sich ziehen (Yarandi, Peterson, Treisman, Moran, & Pasricha, 2016). Diese wiederum führt womöglich zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität und schwächt somit die Darmbarriere (Yarandi et al., 2016). Hiernach könnte eine solche erhöhte Durchlässigkeit des Darms das Gehirn via der Freisetzung verschiedener Metabolite, einer Veränderung der Neurotransmitter des zentralen Nervensystems sowie einer Aktivierung des Vagus-Nervs beeinflussen (Yarandi et al., 2016).

Quintana und Kollegen entdeckten kürzlich an einem Maus-Modell der MS, dass von Darmbakterien produzierte Tryptophan-Metaboliten über den mikroglialen Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor zu einer Reduktion der Neuroinflammation führen sowie pathogene Einflüsse von Astrozyten und Mikroglia modulieren (Rothhammer et al., 2018). Im Hirngewebe von an MS erkrankten Menschen fanden die Forscher zudem Hinweise auf ähnliche Mechanismen (Rothhammer et al., 2018). Diese Ergebnisse geben somit nicht nur Hoffnung für neue Therapieansätze bei MS und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen, sondern zeigen Einblicke, wie die Darm-Hirn-Achse auf molekularer Ebene funktionieren könnte.

3.2.6.1.1. Ernährung

Hinsichtlich des Einflusses der Ernährung auf die Gedächtnisfunktion wird bislang zumeist davon ausgegangen, dass die Nahrungsbestandteile selbst direkte Effekte auf das Gehirn ausüben (Li, Dowd, Scurlock, Acosta-Martinez, & Lyte, 2009). Meist wird übersehen, dass positive Wirkungen auch durch eine Veränderung der Intestinalflora infolge der Ernährung hervorgerufen werden könnten. Eine fleischreiche Ernährung über drei Monate ging bei Mäusen mit einer größeren Diversität der Darmbakterien, einer signifikant besseren Gedächtnisleistung sowie mit reduziertem Angst-assoziiertem Verhalten einher (Li et al., 2009). Hierzu passen die Ergebnisse von weiteren Tierstudien, welche demonstrieren, dass fett- und zuckerlastige Ernährungsformen zu einer

Veränderung des Mikrobioms und hierdurch womöglich zu einer verminderten Gedächtnisleistung und signifikant größerer Angst führen (Beilharz, Kaakoush, Maniam, & Morris, 2016; Kang et al., 2014; Magnusson et al., 2015). Interessanterweise zeigten Ratten, die vermehrt mit mehrfach ungesättigten anstatt mit gesättigten Fettsäuren ernährt wurden, trotz einer ähnlichen Kalorienmenge keine Verschlechterung des ortsbezogenen Gedächtnisses (Beilharz et al., 2016).

3.2.6.1.2. Probiotika

Neben diätetischen Maßnahmen kann die intestinale Flora auch direkt durch den Einsatz von Probiotika positiv beeinflusst werden: Durch Diabetes mellitus bedingte Gedächtniseinschränkungen konnten in einer Studie mit Ratten durch die gezielte Gabe von Probiotika deutlich reduziert und die hippocampale Langzeitpotenzierung wiederhergestellt werden (Davari, Talaei, Alaei, & Salami, 2013). Auch eine weitere Tierstudie stellte einen positiven Einfluss von Probiotika auf den Lernprozess und die kognitiven Funktionen fest (Savignac, Tramullas, Kiely, Dinan, & Cryan, 2015).

Sogar Angst und depressive Symptome konnten bei Tier und Mensch durch den Einsatz verschiedener Probiotika reduziert werden (Bercik et al., 2011; Liang et al., 2015; Mayer, Knight, Mazmanian, Cryan, & Tillisch, 2014; Savignac et al., 2015).

Neben Probiotika können möglicherweise Präbiotika, unverdauliche Nahrungsbestandteile, welche das Wachstum oder die Aktivität von nutzbringenden Bakterienstämmen fördern, die Darm-Hirn-Achse positiv beeinflussen (Mayer et al., 2014). Bis dato existieren in dieser Domäne allerdings nur sehr wenige Studien.

Um eindeutige Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit von Pro- und Präbiotika tätigen zu können, muss deren Wirksamkeit daher zunächst in größeren Studien untersucht werden.

3.2.6.2. Ungesättigte Omega-3-Fettsäuren

Als Bestandteil neuronaler Membranen üben mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (Omega-(n)-3 polyunsaturated fatty acids; PUFAs) zahlreiche neuroprotektive Effekte aus, darunter die Steigerung der hippocampalen Neurogenese, die Modulation der synaptischen Plastizität sowie die Reduktion von oxidativem Stress und Neuroinflammation (Cutuli et al., 2014; Luchtman & Song, 2013). Seit Längerem wird daher diskutiert, ob die kognitiven Funktionen bei gesunden Individuen sowie Gedächtniseinbußen infolge des Alterungsprozesses sowie Demenz-Erkrankungen durch die Einnahme von PUFAs verbessert werden könnten (Luchtman & Song, 2013).

Tatsächlich konnte in mehreren Studien mit Nagetieren infolge der Supplementierung von PUFAs eine Verbesserung des Gedächtnisses und der Langzeitpotenzierung demonstriert werden (Cutuli et al., 2014; Kelly et al., 2011).

Klinische Studien, welche die Wirkung von PUFAs bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer untersuchten, zeigten jedoch keine überzeugenden Ergebnisse im Hinblick auf die Vorbeugung oder Therapie von Demenz (Fotuhi, Mohassel, & Yaffe, 2009). Eine Meta-Analyse legt die Schlussfolgerung nahe, dass PUFAs zwar geeignet sein könnten, um den Abbau kognitiver Funktionen zu verlangsamen, jedoch nicht, um Demenz-Erkrankungen vorzubeugen oder gar zu therapieren (Fotuhi et al., 2009).

Um zu einer eindeutigen Evidenz bezüglich der Effektivität sowie zu klaren Handlungsempfehlungen hinsichtlich der Einnahme von PUFAs zu gelangen, sind größere Studien mit qualitativ hochwertigem Studiendesign erforderlich.

3.2.6.3. Körperliche Aktivität

Immer mehr Studien bestätigen, dass regelmäßige körperliche Aktivität einen positiven Effekt auf das Gedächtnis, geistige Flexibilität sowie die räumlich-kognitiven Fähigkeiten von Mensch und Tier ausübt (Rogge et al., 2017; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Fukuie, et al., 2017; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Yassa, et al., 2017). Auf mechanistischer Ebene könnte dieser Wirkung die Förderung der Neurogenese in bestimmten Arealen des Hippocampus zugrunde liegen

(Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Fukuie, et al., 2017; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Yassa, et al., 2017). Interessanterweise führt körperliche Bewegung zusätzlich zu einer massiven Modulation der Darmflora und hierdurch womöglich zu einer Steigerung der kognitiven Fähigkeiten, wie in einer Tierstudie entdeckt wurde (Kang et al., 2014).

Körperliche Aktivität und Sport stellen somit eine sehr effektive und einfach umzusetzende Möglichkeit dar, um die eigenen kognitiven Fähigkeiten zu erhalten oder sogar zu verbessern – sei es über die direkte Beeinflussung des Gehirns oder des intestinalen Mikrobioms.

3.2.6.4. Wertung und Vergleich

Natürliche Interventionen wie eine Veränderung der Ernährung, der Einsatz von Pro- und Präbiotika und PUFAs sowie körperliche Bewegung repräsentieren sichere Verfahren, um die Gedächtnisfunktion bei Gesunden zu erhalten, leichte kognitive Einschränkungen zu mildern und das Fortschreiten beginnender Demenz-Erkrankungen zu verlangsamen (Cutuli et al., 2014; Davari et al., 2013; Li et al., 2009; Rogge et al., 2017; Savignac et al., 2015; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Fukuie, et al., 2017; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Yassa, et al., 2017).

Starke Evidenz hinsichtlich eines positiven Effekts auf die Gedächtnisleistung liegt hierbei für einen Lebensstil vor, welcher regelmäßigen Sport und körperliche Bewegung integriert. Hierbei handelt es sich zudem um schonende und einfach umzusetzende Maßnahmen, die jedes gesunde Individuum bereits heute in das tägliche Leben integrieren kann.

Zudem liegen erste Einblicke in die Funktionsweise der Darm-Hirn-Achse und deren Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten von Mensch und Tier vor. In welchem Ausmaß eine Modulation des Mikrobioms über eine Veränderung der Ernährungsweise, durch den Einsatz von Probiotika oder durch Bewegung zu einer Verbesserung der Gedächtnisfunktion beim Menschen führt, muss jedoch in weiteren Studien eruiert werden.

Den Einsatz von PUFAs, gerade bei bereits manifesten Demenz-Erkrankungen, sehen wir als wenig erfolgsversprechend an. Um zu ermitteln, inwieweit PUFAs

einen präventiven nutzbringenden Effekt bei Gesunden liefern können, müssen zunächst qualitativ hochwertige Studien mit großer Probandenzahl durchgeführt werden.

Summa summarum bedarf es weiterer, umfangreicher Grundlagenforschung, um zu eruieren, inwieweit Neuroinflammation und Neuroregeneration durch die hier betrachteten Ansätze beeinflusst werden und auf welche Weise diese in der klinischen Praxis einsetzbar wären.

3.2.7. Verhaltensbasierte Methoden

Es existieren zahlreiche verhaltensbasierte Techniken, welche darauf ausgerichtet sind, die Gedächtnisfunktion zu unterstützen oder zu verbessern. Wir werden zunächst auf sogenannte Mnemotechniken eingehen und anschließend Gedächtnisstrategien sowie kognitive Übungen, wie sie bei Morbus Alzheimer eingesetzt werden, genauer eruieren.

3.2.7.1. Mnemotechniken

Bei Mnemotechniken handelt es sich um Gedächtnistechniken, die gesunde Menschen dabei unterstützen können, sich beispielweise in Alltag, Studium oder Beruf wichtige Informationen besser zu merken und anschließend sicher wieder abzurufen. Bereits die alten Griechen und Römer machten von solchen Techniken Gebrauch, um sich beispielsweise wichtige Informationen einzuprägen oder um Reden frei aus dem Gedächtnis vortragen zu können (Yates, 2011). Eine der effektivsten und ältesten Mnemotechniken stellt die sogenannte Loci-Methode dar, die bereits von Cicero in seinem Werk „De oratore“ als eine für die Redekunst bedeutsames Werkzeug beschrieben wird (Yates, 2011). Diese Technik basiert auf der Verknüpfung der Informationen, die man memorieren möchte, mit bekannten Örtlichkeiten (lat. loci) wie beispielsweise dem eigenen Wohnzimmer. Hierfür werden die zu lernenden Fakten zunächst in Bilder umgewandelt und diese anschließend mental auf einer zuvor festgelegten Route durch den ausgewählten Raum abgelegt (Legge, Madan, Ng, & Caplan, 2012; Saraiva, Albuquerque, & Arantes, 2016; Yates, 2011). Daraufhin kann das abgespeicherte Wissen jederzeit in der richtigen Reihenfolge wieder abgerufen werden, indem man die Route erneut im Geiste

entlangläuft, sich die abgelegten Bilder vor Augen ruft und in die ursprünglichen Informationen zurückübersetzt (Legge et al., 2012; Saraiva et al., 2016; Yates, 2011).

Die Loci-Methode wird von den weltweit besten Gedächtnisathleten verwendet: Alexander Mullen prägte sich unter Anwendung dieser Technik beispielsweise 52 Spielkarten in nur 16,96 Sekunden ein (<https://memocamp.com/en/bestenliste/disziplin/9-cards-under-5-min>, Zugriff am 18.5.19) und Marwin Wallonius merkte sich 520 Ziffern in der richtigen Reihenfolge in nur fünf Minuten (<https://memocamp.com/en/bestenliste/disziplin/1-numbers-5-min#69b6b606>, Zugriff am 18.5.19).

Dazu passt das Ergebnis einer Untersuchung, bei welcher sich Studierende ausgewählte Themen der Endokrinologie mit Hilfe der Loci-Methode aneigneten und hierdurch signifikant bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe erzielten, welche mit Arbeitsblättern und Textbüchern lernte (Qureshi, Rizvi, Syed, Shahid, & Manzoor, 2014). Bei älteren Erwachsenen kam es infolge der Anwendung der Loci-Methode sogar zu einer Veränderung der Gehirnaktivität (Kondo et al., 2005) sowie zu einer Dickenzunahme des Großhirnkortex, was als Zeichen der Neuroplastizität gewertet werden kann (Engvig et al., 2010). In einer weiteren Studie konnten sich Probanden Worte, die wenig bildlich waren, unter Einsatz der Loci-Methode signifikant besser einprägen als im Setting eines Überlebens-Szenarios, durch welche die Gedächtnisleistung bekannterweise in besonders großem Ausmaß gesteigert wird (Kroneisen & Makerud, 2017). Die Loci-Methode funktioniert sogar scheinbar unter Verwendung von virtuellen, zuvor noch unbekanntem Räumlichkeiten, in welche die Probanden die einzuprägenden Informationen mental ablegten (Legge et al., 2012).

Auf funktioneller Ebene wurden während des Gebrauchs der Loci-Methode Gehirnregionen aktiviert, die maßgeblich am Orientierungsvermögen und dem räumlichen Gedächtnis beteiligt sind (Maguire, Valentine, Wilding, & Kapur, 2003). Der Einsatz dieser Mnemotechnik über einen längeren Zeitraum führte erstaunlicherweise sowohl bei trainierten Gedächtnisathleten als auch bei

Probanden, welche die Methode erst neu erlernt hatten, zu einer erhöhten funktionellen Konnektivität des gesamten neuronalen Netzwerks (Dresler et al., 2017). Frühere Vorstellungen besagten, dass eine starke Assoziation zwischen den neuronalen Prozessen während der Einprägephase und des Wiederabrufens von Informationen bestünde (Rugg, Johnson, Park, & Uncapher, 2008). Neuere Untersuchungen liefern jedoch gegensätzliche Ergebnisse: Bei geübten Gedächtnisathleten, welche die Loci-Methode verwendeten, um sich so viele Ziffern wie möglich einzuprägen, waren in der funktionellen Bildgebung während der Wiedergabe vollkommen andere Gehirnregionen aktiv als während des Memorierens (Mallow, Bernarding, Luchtman, Bethmann, & Brechmann, 2015). Interessanterweise weisen trainierte Gedächtnisathleten im Gegensatz zu Londons Taxifahrern, die sich das Straßennetz der Metropole im Allgemeinen ohne die Verwendung einer speziellen Mnemotechnik merken, keine volumenmäßige Vergrößerung hippocampaler Gehirnareale auf (Maguire et al., 2003; K. Woollett & Maguire, 2011). Bei Londons Taxifahrern wurde demgegenüber eine volumenmäßige Vergrößerung des posterioren Hippocampus detektiert, was dessen Bedeutung für das räumliche Gedächtnis unterstreicht (K. Woollett & Maguire, 2011; Katherine Woollett & Maguire, 2012). Im Gegensatz zu Testpersonen, welche Gebrauch von der Loci-Methode machten, erzielten Londons Taxifahrer beim Lernen neuer räumlicher Informationen überraschenderweise signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe (Katherine Woollett & Maguire, 2012).

Die Wirkweise von Mnemotechniken mit räumlicher Komponente entfaltet sich möglicherweise durch neuronale Systeme innerhalb des Hippocampus, welche die rasche Abspeicherung großer Mengen an räumlichen Informationen ermöglichen (Moser, Rowland, & Moser, 2015). Im hippocampal-entorhinalen Netzwerk befinden sich sogenannte Engramm- und Ortszellen, die Informationen über Zeit und Raum sammeln und hierdurch einen Rahmen liefern, in welchen Erfahrungen mit episodischer Komponente eingebettet werden können (Bellmund, Gärdenfors, Moser, & Doeller, 2018; Moser et al., 2015). Der verbesserten Merkfähigkeit von deklarativen Informationen infolge der

Anwendung von ortsbezogenen Mnemotechniken könnte dieser Mechanismus zumindest teilweise zu Grunde liegen.

Neben der Loci-Methode existieren zahlreiche weitere Mnemotechniken wie die Schlüsselwortmethode, welche sich zum Lernen von Vokabeln und Definitionen eignet, und die Geschichtenmethode, die – ähnlich der Loci-Methode – dazu dient, sich mehrere Informationen in der richtigen Reihenfolge einzuprägen (Konrad, 2013).

3.2.7.2. Gedächtnisstrategien bei Morbus Alzheimer

Um bei Erkrankungen mit Gedächtnisdefiziten wie Morbus Alzheimer Abhilfe zu schaffen, wurden zahlreiche Gedächtnisstrategien entwickelt, darunter externe Applikationen wie Tagebücher und Kalender sowie diverse intrinsische Methoden (Grandmaison & Simard, 2003). Bei der Visualisierung wird der Patient beispielweise angeleitet, den visuellen Komponenten der vermittelten Begriffe und Fakten besondere Aufmerksamkeit beizumessen (Grandmaison & Simard, 2003). Die Spaced Retrieval (dt. Abruf in Abständen) Technik hingegen beruht darauf, dass das gelernte Wissen in immer längeren Zeitabständen reproduziert werden soll (Schacter, Rich, & Stamp, 1985). Hinsichtlich des Ansatzes des fehlerfreien Lernens (engl. errorless learning approach) wiederum wird die Gelegenheit, während des Lernprozesses Fehler zu machen minimiert, wodurch für die Probanden Erfolgserlebnisse kreiert werden (Clare et al., 2000). Während die Spaced Retrieval Technik und der Ansatz des fehlerfreien Lernens bei Alzheimer-Patienten laut eines kritischen Reviews gedächtnisfördernde Effekte aufzuweisen scheinen, konnte für externe Gedächtnisstützen und Visualisierung kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden (Grandmaison & Simard, 2003).

3.2.7.3. Kognitive Übungen

Kognitive Übungen beruhen im Gegensatz zu Gedächtnisstrategien nicht auf der Anwendung spezifischer Techniken, sondern auf dem wiederholten Einüben kognitiver Fähigkeiten durch die Ausführung von Aufgaben mit zunehmendem Schwierigkeitslevel (Gates, Sachdev, Fiatarone Singh, & Valenzuela, 2011). In einer systematischen Übersichtsarbeit, die sich auf Erwachsene mit leichter kognitiver Beeinträchtigung fokussierte, schienen kognitive Übungen, die

gleichzeitig mehrere kognitive Fähigkeiten trainieren, sogar einen möglicherweise größeren Nutzen im Hinblick auf die Gedächtnisfunktion zu bieten als Gedächtnisstrategien (Gates et al., 2011). Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass die Wirkung von Gedächtnisstrategien sehr stark von der individuellen Fähigkeit abhängt, diese korrekt anzuwenden (Gates et al., 2011). Demgegenüber sprechen kognitive Übungen durch ihre Multimodalität mehrere kognitive Gehirnareale gleichzeitig an und sind somit womöglich besser geeignet, um die neuronale Plastizität zu stimulieren (Gates et al., 2011).

3.2.7.4. Wertung und Vergleich

Die Loci-Methode stellt eine einfach umzusetzende und zugleich sehr effektive Mnemotechnik dar, von welcher gesunde Menschen in den verschiedensten Situationen und in beinahe jeder Altersstufe profitieren können. Die enorme Wirkungskraft wird bereits durch die jahrtausendelange erfolgreiche Anwendung der Technik sowie durch die beeindruckenden Gedächtnisleistungen, welche durch den Einsatz der Loci-Methode ermöglicht werden, demonstriert. Der persönlichen Erfahrung der Autorin nach können die Loci-Methode sowie andere Mnemotechniken im Großteil der Fälle, in welchen Fakten auswendig gelernt werden sollen, zu einem erfolgreichen Memorieren der Inhalte beitragen. Aufgrund dieser enorm breiten Anwendungsmöglichkeiten kann jeder gesunde Mensch bereits heute Mnemotechniken im alltäglichen Leben einsetzen, um sich zahlreiche und schwer einprägsame Informationen zu merken.

Inwieweit die Anwendung der Loci-Methode und anderer Mnemotechniken auch zur Vorbeugung im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses sowie bei Erkrankungen mit Gedächtnisdefiziten wie Morbus Alzheimer von Nutzen sein können, wurde bislang jedoch nur unzureichend erforscht. Da es sich bei Mnemotechniken um äußerst sichere, einfache und kostengünstige Verfahren handelt, halten wir in diesem Bereich weitere Studien für unabdingbar. Auch, inwiefern ein frühzeitiger Einsatz von Mnemotechniken der Alzheimer-Erkrankung vorbeugen kann und auf welche Weise diese praktisch in die Alzheimer-Therapie implementiert werden könnte, sollte unserer Meinung nach näher exploriert werden.

Da zudem bislang nur wenige Forschungsergebnisse hinsichtlich des genauen Wirkmechanismus solcher Mnemotechniken existieren, sehen wir auch hier ein Forschungsfeld, welches in Zukunft näher untersucht werden sollte.

Gedächtnisstrategien, welche speziell für Morbus Alzheimer entwickelt wurden, zeigen demgegenüber insgesamt eine eher enttäuschende Wirkung. Inwieweit Techniken wie die Spaced Retrieval Technik und der Ansatz des fehlerfreien Lernens tatsächlich positive Effekte auf den Gedächtnisverlust ausüben, sollte in zukünftigen Studien genauer eruiert werden.

Kognitive Übungen hingegen erwiesen sich mehreren Studien als nutzbringend, wenngleich die Aussagekraft dieser Untersuchungen aufgrund der Einbeziehung weiterer Interventionen limitiert ist (Gates et al., 2011). Um klare Evidenz hinsichtlich der Effektivität von kognitivem Training zu erlangen, sind unbedingt Forschungen mit qualitativ hochwertigerem Studiendesign vonnöten (Gates et al., 2011). Bis dahin erachten wir kognitive Übungen als sinnvolle Maßnahmen ohne Nebenwirkungen, die bereits heute ergänzend zur medikamentösen Therapie bei Morbus Alzheimer eingesetzt werden können, um die kognitiven Funktionen der Patienten zu erhalten bzw. möglicherweise sogar zu verbessern.

3.2.8. Neue Technologien

Eine Vielzahl technologischer Verfahren, welche dazu beitragen, die Gedächtnisfunktion des Menschen zu verbessern, ist derzeit bereits auf dem Markt verfügbar und laufend werden neue Anwendungen entwickelt. Hierzu zählen sowohl allgemein gebräuchliche Applikationen wie beispielsweise Suchmaschinen und verschiedene Apps, welche bereits im alltäglichen Leben angewendet werden, als auch spezielle Verfahren wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) (Summers, Kang, & Cauraugh, 2015) und die Tiefe Hirnstimulation (Khan, D'Agostino, Calnan, Lee, & Aronson, 2019).

Wir wollen im Folgenden zunächst betrachten, inwiefern sich Augmented Reality (AR) als gedächtnisunterstützende Technologie durchsetzen könnte und anschließend näher auf den Ansatz der Entwicklung einer Gedächtnisprothese eingehen.

3.2.8.1. Augmented Reality (AR)

Der Begriff AR (dt. erweiterte Realität) bezeichnet eine technologisch gestützte Anwendung, bei welcher die reale Welt in Echtzeit um virtuelle 3D-Objekte erweitert wird (Azuma, 1997) und gegebenenfalls mit diesen Elementen interagiert werden kann (Kucuk, Kapakin, & Goktas, 2016). Als Nebeneffekt der zunehmenden Digitalisierung werden die Menschen mit immer mehr virtuellen Informationen konfrontiert und prägen sich somit zwangsläufig ein, auf welche Weise diese mit der realen Welt verknüpft sind. Es liegt daher nahe, dass sich AR – neben zahlreichen weiteren möglichen Einsatzgebieten – besonders gut eignen könnte, um die Gedächtnisleistung im Bildungsbereich, im alltäglichen Leben sowie möglicherweise sogar bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer zu steigern. Hierbei wird der Lernprozess möglicherweise maßgeblich durch die visuelle Aufbereitung der Informationen im Rahmen von AR beeinflusst, wenngleich der genaue Wirkmechanismus bislang noch nicht im Detail erforscht wurde.

In einer Studie erzielten 34 Medizinstudierende, die neuroanatomische Themen mittels einer mobilen AR-Applikation lernten und über ihre Smartphones mit den Lernmaterialien interagieren konnten, signifikant bessere Resultate als die Kontrollgruppe (Kucuk et al., 2016). Zusätzlich gab der Großteil der Testpersonen an, der Lernprozess sei mit einer geringeren kognitiven Anstrengung verbunden gewesen (Kucuk et al., 2016). Hierzu passen die Ergebnisse einer Studie mit Medizinstudierenden, bei welcher sich die Probanden fachliche Inhalte mit Hilfe von AR signifikant besser einprägen konnten als die Kontrollpersonen, welche mit Textbüchern lernten (Albrecht, Folta-Schoofs, Behrends, & von Jan, 2013).

Überdies scheint AR geeignet, um die Kognition bei der Umsetzung von praktischen Aufgaben wie beispielsweise der Umsetzung von Anleitungen, wie sie in der Arbeitswelt häufig notwendig sind, zu fördern: In einer Untersuchung bauten Probanden ein LEGO-Modell dank einer AR-basierten Hilfestellung schneller, korrekter und zugleich mit geringerer Anstrengung zusammen als die Kontrollgruppe, welche mit einer auf Papier ausgedruckten Anleitung arbeitete

(Hou, Wang, Bernold, & Love, 2013). In einer anderen Studie konnten die Teilnehmer durch eine Schulung mittels einer AR-Applikation Anleitungen für den Zusammenbau von Gegenständen sogar schneller verinnerlichen als durch die Verwendung einer 3D-Instruktion (Hou & Wang, 2013).

Auch wenn bislang noch kaum Evidenz über den möglichen Nutzen im Hinblick auf Erkrankungen mit Gedächtniseinschränkungen besteht, erscheint AR als vielversprechender Kandidat, der in Zukunft beispielsweise Patienten mit Morbus Alzheimer in ihrem täglichen Leben unterstützen könnte: Im Rahmen einer Studie wurde ein AR-System getestet, bei dem Alzheimer-Patienten über ein Mobiltelefon in Form von Text, Bildern oder Sprachdateien hilfreiche Informationen über ihre Umgebung erhielten (Quintana & Favela, 2013). In Zukunft soll getestet werden, ob ein solches System Alzheimer-Patienten im realen Leben tatsächlich effektiv unterstützen kann (Quintana & Favela, 2013).

3.2.8.2. Gedächtnisprothese

Die Entwicklung einer Gedächtnisprothese stellt einen sehr neuartigen Ansatz für die Behandlung von Gedächtnisverlusten dar. Derzeit arbeiten zwei verschiedene Forschungsgruppen an einer solche elektrische Prothese und testen an Tieren und Epilepsiepatienten, inwieweit verloren gegangene Erinnerungen durch eine Gehirn-Stimulation mittels implantierter Elektroden wiederhergestellt werden können (Reardon, 2015; Underwood, 2014).

Die Forschergruppe um Michael Kahana von der University of Pennsylvania entwickelte ein Verfahren, bei welchem mit großer Genauigkeit vorausgesagt werden kann, ob die Testperson den gelernten Inhalt vergessen hat (Reardon, 2015). Anhand dessen wird der mediale Temporallappen, welcher den Hippocampus enthält, nur dann stimuliert, wenn sich der Proband mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr an die eingeprägte Information erinnern kann (Reardon, 2015).

Theodore Berger und Kollegen von der University of Southern California in Los Angeles entwickelten einen noch detaillierteren Mechanismus, bei dem das natürliche Signal spezifischer hippocampaler Zellen, welche essentiell für die

Konsolidierung von Erinnerungen sind, durch elektrische Signale imitiert wird (T. W. Berger et al., 2011; Theodore W. Berger et al., 2012; Robert E. Hampson et al., 2012; R. E. Hampson et al., 2012; Reardon, 2015). Wenn diese Zellen beschädigt sind, wird hierdurch somit dennoch ein Transfer von Erinnerungen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis (Reardon, 2015) bzw. die Reproduktion vergessener Informationen ermöglicht (T. W. Berger et al., 2011; Theodore W. Berger et al., 2012; R. E. Hampson et al., 2012). In Studien mit Ratten und Primaten konnte eine gestörte Gedächtnisfunktion mit Hilfe eines solchen Systems bereits erfolgreich wiederhergestellt werden (Theodore W. Berger et al., 2012; Robert E. Hampson et al., 2012; Hampson et al., 2013).

Eine solche Gedächtnisprothese könnte eines Tages bei Menschen, die infolge eines Schädel-Hirn-Traumas, eines Schlaganfalls oder womöglich sogar infolge des normalen Alterungsprozesses an kognitiven Defiziten leiden, eingesetzt werden, um die Gedächtnisfunktion zu verbessern (Reardon, 2015; Underwood, 2014).

3.2.8.3. Wertung und Vergleich

AR bietet unserer Ansicht nach ein sehr großes Potenzial, um die kognitiven Fähigkeiten des Menschen in Zukunft im alltäglichen sowie im Berufsleben massiv zu unterstützen. Die Hilfestellung bei der Konstruktion komplexer Objekte, die anschauliche Aufbereitung von abstrakten Lerninhalten im Bildungssektor und die Darbietung praktischer Informationen während der individuellen Tagesabläufe einer Person stellen hierbei nur einen Bruchteil der möglichen Anwendungsgebiete dar.

Auch im klinischen Bereich könnte sich AR in Zukunft zu einer sehr wertvollen technologischen Ergänzung der Therapie von Morbus Alzheimer und anderen Erkrankungen, die von Gedächtniseinbußen begleitet werden, entwickeln. Durch die virtuelle Einbettung bedeutender Informationen in die reale Welt könnten Gedächtnislücken der betroffenen Patienten kompensiert und der Abbau ihrer kognitiven Fähigkeiten möglicherweise sogar verlangsamt werden. Hierdurch würde eine enorme Entlastung der Betreuer und Angehörigen sowie die Aufrechterhaltung einer größtmöglichen Unabhängigkeit der Patienten

ermöglicht. Ob AR Alzheimer-Patienten in Zukunft tatsächlich in solch großem Ausmaß unterstützen kann und inwieweit diese Technologie im alltäglichen Leben der Betroffenen praktisch umsetzbar ist, muss allerdings zunächst in umfangreichen Studien eruiert werden.

Angesichts der Tatsache, dass sich AR derzeit noch in den Anfängen befindet, bedarf es in den nächsten Jahren zudem einer intensiven technischen Weiterentwicklung, bevor diese Technologie praktisch zum Einsatz gebracht werden kann. Summa summarum repräsentiert AR unserer Einschätzung nach eine äußerst vielversprechende Technologie im Hinblick auf eine Steigerung der kognitiven Funktionen von sowohl Gesunden als auch kranken Individuen und bietet womöglich noch weit mehr nutzbringende Anwendungsgebiete als derzeit angenommen.

Die Gedächtnisprothese hingegen stellt ein sehr viel invasiveres Verfahren dar, welches die Verankerung von Erinnerungen direkt auf zellulärer Ebene beeinflusst. Der direkte Eingriff in die Konsolidierungsphase des Gedächtnisses via gezielter, situationsabhängiger Stimulation von spezifischen hippocampalen Zellen, wie sie vom Forscherteam um Theodore Berger entwickelt wird, repräsentiert ein äußerst innovatives Verfahren wie es bis dato nicht existierte. Wir schätzen dies als einen sehr vielversprechenden Ansatz ein, der eines Tages bei zahlreichen Krankheitsbildern mit Gedächtnisdefiziten zum Einsatz kommen könnte. Zusätzlich könnte dieses Forschungsfeld zu einem deutlich vertieften Verständnis der Funktionsweise des menschlichen Gedächtnisses beitragen. Zunächst muss jedoch in weiteren Studien intensiv exploriert werden, ob eine solche Gedächtnisprothese tatsächlich die erhofften nutzbringenden Effekte herbeiführen kann und auf welche Weise diese bei Patienten, bei welchen kein neurochirurgischer Eingriff indiziert ist, im klinischen Setting praktisch umsetzbar wäre. Nicht zuletzt muss die Sicherheit der Anwendung gewährleistet werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst bioinformatische Informationen bezüglich der Funktionsweise des Gedächtnisses zusammengestellt. Anschließend wurden die folgenden fünf Ansätze des Memory Enhancement analysiert und die jeweiligen Verfahren vergleichend evaluiert: Memory Enhancement bei neurodegenerativen Erkrankungen, neuartige Medikamente, Mikrobiom, Ernährungs- und Lifestyleänderungen, verhaltensbasierte Methoden sowie neue Technologien. Hierbei wurde besonders berücksichtigt, inwiefern der jeweilige Ansatz evidenzbasierte gedächtnis- und kognitionsfördernde Effekte aufweist, ob ein Einsatz bei Gesunden und/oder Kranken tatsächlich als realistisch einzuschätzen ist und auf welchem Stand sich die derzeitige Entwicklung befindet. Nachfolgend werden die Ergebnisse sowie methodischen Verfahren der Arbeit diskutiert.

4.1. Bioinformatische Recherche

Im Rahmen der bioinformatischen Recherche wurden zunächst allgemeine Informationen gesammelt, um einen Überblick über die derzeit bekannten molekularen und zellulären Komponenten des Gedächtnisses zu erlangen. Da das menschliche Gehirn das komplexeste Objekt repräsentiert, welches mittels bioinformatischer Methoden untersucht werden kann (Dandekar & Kunz, 2017), wurde das Vorhaben, das menschliche Gedächtnis mit bioinformatischen Mitteln abzubilden, schnell verlassen. Nichtsdestotrotz konnten einzelne Einblicke in Elemente und Netzwerke des Gedächtnisses gegeben und so dessen enorme Vielschichtigkeit veranschaulicht werden. Hieraus kann abgeleitet werden, dass es weiterhin eine große Herausforderung für die Wissenschaft bleiben wird, einen Gehirnbauplan zu erstellen, wie bei *C. elegans* bereits erfolgreich umgesetzt (Dandekar & Kunz, 2017), und somit das menschliche Gedächtnis zu entschlüsseln.

4.2. Literaturrecherche und -auswahl

Eine Schwäche in der Methodik der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass es sich dabei nicht um ein systematisches Review handelt und somit keine eindeutigen Aussagen über die Wirksamkeit der einzelnen Ansätze des Memory

Enhancement aus den Ergebnissen abzulesen sind. Zudem wurden mehrere, sehr unterschiedliche Verfahren betrachtet, wodurch zu den einzelnen Ansätzen jeweils nur ein Überblick und keine detaillierten Informationen über die Wirkweise, Effizienz, Nebenwirkungen, Vor- und Nachteile etc. gegeben werden konnte.

Andererseits wird dank dieser Vorgehensweise durch eine einzige Arbeit ein breiter Einblick in derzeit aktuelle Methoden des Memory Enhancement möglich. Auf einen Blick wird deutlich, dass hierbei fünf große Hauptbereiche existieren: Memory Enhancement bei neurodegenerativen Erkrankungen, neuartige Medikamente, Ernährungs- und Lifestyleänderungen, verhaltensbasierte Methoden sowie neue Technologien. Hierdurch sprechen wir ein breites Publikum an und können sowohl Wissenschaftlern, praktizierenden Ärzten und Therapeuten als auch Laien neue Einblicke und Sichtweisen sowie praktische Handlungsoptionen liefern. Dies entspricht unserem Ziel, möglichst vielen Menschen bereits heute helfen zu können, anstatt zu neuen Erkenntnissen in der Grundlagenforschung beizutragen, welche für Menschen noch nicht praktisch einsetzbar sind. Summa summarum wird durch unser Vorgehen eine gut verständliche und umfangreiche Übersicht ermöglicht, wie es bei einem Review, welches sich auf nur einen Aspekt des Memory Enhancement fokussiert, nicht möglich wäre.

Als Kritikpunkt könnte gewertet werden, dass die Auswahlkriterien der untersuchten Ansätze subjektiven Einflussfaktoren unterliegen und somit nicht beliebig reproduzierbar sind. Es liegen jedoch zahlreiche weitere wissenschaftliche Publikationen bezüglich Memory Enhancement vor, welche ebenfalls exemplarisch einzelne Methoden nach subjektiven Maßstäben herausgreifen und näher beleuchten: Charness und Kollegen geben beispielsweise zunächst einen Überblick über Gedächtnisprozesse und diskutieren im Anschluss verschiedene verhaltensbasierte und technische Ansätze des Memory Enhancement wie die Loci-Methode und diverse Software-Programme (Charness, Best, & Souders, 2012). Auch in der Übersichtsarbeit von Clark und Kollegen werden diverse Methoden des Neuroenhancement und

ihre Bedeutung sowohl für gesunde als auch für kranke Menschen evaluiert (Clark & Parasuraman, 2014). Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit werden jedoch nicht sukzessiv und strukturiert einzelne Ansätze beleuchtet, sondern die Betrachtung einzelner Methoden und deren Einfluss auf die Neurobiologie vermischt, ohne dass deutlich wird, warum ein solche Herangehensweise gewählt wurde (Clark & Parasuraman, 2014). Die klare, verständliche Struktur der vorliegenden Abhandlung ermöglicht dem Leser einen sicheren Rahmen und kann daher als großer Vorteil gewertet werden.

Als weitere Stärke dieser Arbeit ist hervorzuheben, dass der Fokus nicht nur auf „klassische“ Verfahren des Memory Enhancement gelegt wurde, sondern – im Gegenteil – bewusst neue und/oder noch wenig bekannte Verfahren eingebunden wurden. Bisherige Übersichtsarbeiten über Neuroenhancement konzentrieren sich dagegen häufig auf ähnliche Optionen wie Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil, Nikotin und Koffein (Franke & Lieb, 2010; Grunder & Bartsch, 2014; Husain & Mehta, 2011) und blenden somit weitere, bislang noch wenig populäre Ansätze aus.

4.3. Ansätze des Memory Enhancement

Wie mehrere Untersuchungen zeigen, können Verfahren wie die Stammzelltransplantation und eine Impfung gegen Morbus Alzheimer zwar bei Tierversuchen im Labor erfolgreich eingesetzt werden (Fyfe, 2016; Lathuiliere et al., 2016; Wang et al., 2015). Es bleibt jedoch abzuwarten, ob die positiven Effekte in klinischen Studien reproduzierbar sind und diese Ansätze somit eines Tages als sichere Therapieoptionen etablieren werden können. Eine Herausforderung im Hinblick auf die Stammzelltransplantation stellen sicherlich die geringe Haltbarkeit der Stammzellen außerhalb einer Laborumgebung sowie die unzureichende Blutversorgung des Gewebes bei Patienten im höheren Lebensalter dar. Im Hinblick auf die Impfung gegen die Alzheimer-Krankheit repräsentieren diverse Fälle von Meningoenzephalitis infolge der Applikation des Impfstoffs (Orgogozo et al., 2003) ein großes Problem, welches gelöst werden muss.

Ein äußerst interessantes und vielversprechendes Forschungsgebiet repräsentiert die Übertragung der Ergebnisse von Tonegawa und Kollegen auf den Menschen (Roy et al., 2016): Die Reaktivierung verloren gegangener Erinnerungen durch eine Stimulation spezifischer Neurone des Hippocampus mittels blauem Licht (Roy et al., 2016) sollte intensiv vorangetrieben werden, um so möglicherweise bereits in naher Zukunft als Vorbild eines gelungenen Transfers von Memory Enhancement in die klinische Behandlung zu dienen.

Unter den drei analysierten neuartigen Medikamenten sehen wir EPO als diejenige Substanz mit dem größten Potenzial. Die klinischen Studien sind in diesem Bereich bereits weit fortgeschritten und es liegt klare Evidenz hinsichtlich eines gedächtnis- und kognitionsfördernden Effekts bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen vor (Ehrenreich, Fischer, et al., 2007; Ehrenreich, Hinze-Selch, et al., 2007; K. W. Miskowiak et al., 2015; Wobrock et al., 2012; Wustenberg et al., 2011). Diese positiven Ergebnisse lassen die realistische Hoffnung zu, dass EPO sich eines Tages als unterstützende Therapiesäule bei neuropsychiatrischen Erkrankungen etablieren könnte. Zu diesem Zweck sollte EPO als Ansatz des Memory Enhancement weiterhin intensiv erforscht werden, wobei auch die Wirkungen beim gesunden Menschen berücksichtigt werden sollte.

Demgegenüber existiert bereits eine Vielzahl an Möglichkeiten, die bereits heute ohne Risiken in das tägliche Leben implementiert werden können, um die eigene Gedächtnisleistung zu erhalten oder sogar zu steigern: Hierzu zählen eine Ernährung, welche eine gesunde Darmflora unterstützt und reich an PUFAs ist, der Einsatz von Pro- und Präbiotika sowie von Mnemotechniken wie beispielsweise der Loci-Methode (Cutuli et al., 2014; Davari et al., 2013; Li et al., 2009; Qureshi et al., 2014; Savignac et al., 2015). Der Einsatz dieser Methoden dürfte jedoch primär für gesunde Personen im Sinne einer präventiven Maßnahme von Bedeutung sein. Möglicherweise können durch solche natürlichen Interventionen frühe Stadien kognitiver Einschränkungen beeinflusst werden, eine Revision fortgeschrittener neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Alzheimer ist jedoch als unrealistisch anzusehen. Hierbei ist besonders

zu beachten, dass Nahrungsergänzungsmittel und natürliche Behandlungsmaßnahmen häufig ohne nachgewiesenen Nutzen in den Medien propagiert werden, wobei ökonomische Interessen in vielen Fällen eine bedeutsame Triebfeder sind. Dennoch sollte unseres Erachtens nach insgesamt ein größerer Fokus auf die Prävention neurodegenerativer Erkrankungen und deren wirksame Therapie bereits in frühen Krankheitsstadien gelegt werden.

Zu weiteren möglicherweise wirksamen Ansätzen zählt hierbei beispielsweise Meditation: Chronischer Stress führt möglicherweise zu einer Atrophie von für das Gedächtnis elementaren Gehirnarealen (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009) und zählt damit zu einem bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit (Dharma Singh Khalsa & Perry, 2017). Regelmäßige Meditation scheint dementsprechend zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten gesunder Individuen sowie von Personen mit leichtem kognitiven Defizit zu führen (D. S. Khalsa, 2015; Rakesh, Szabo, Alexopoulos, & Zannas, 2017).

Einfach applizierbare, kostengünstige Verfahren, welche effektiv die Pathogenese von Erkrankungen mit Gedächtniseinbußen verhindern, könnten somit nicht nur zahlreichen Menschen ein großes Ausmaß an Leid ersparen, sondern auch zu einer bedeutenden Entlastung des Gesundheitssystems führen.

Selbst, wenn bislang noch keine große Anzahl an Studien über die Wirksamkeit von Mnemotechniken durchgeführt wurde, liegt deren enorme Effizienz auf der Hand: Die jahrtausendelange, erfolgreiche Anwendung bereits durch die alten Griechen und Römer (Yates, 2011) sowie die beeindruckenden Leistungen von Gedächtnis-Athleten demonstrieren, welche Resultate beispielsweise durch den Einsatz der Loci-Methode realisiert werden können. Mnemotechniken können somit das Auswendiglernen von Lerninhalten im schulischen, universitären und im Ausbildungsbereich deutlich erleichtern und eine beträchtliche Zeitersparnis ermöglichen. Dadurch, dass sich die Individuen bei der Anwendung der Mnemotechniken einprägsame Bilder, Geschichten und Assoziationen ausdenken müssen, wird zugleich die eigene Kreativität gefördert und zudem Freude am Lernen geweckt. Überdies kann jeder kognitiv gesunde Mensch

Mnemotechniken in alltäglichen wie beruflichen Situationen anwenden, um Termine, Einkaufslisten, Telefonnummern, Pin-Codes, und Namen korrekt zu memorieren. Die Vermittlung und Verbreitung von Mnemotechniken sollte deshalb unserer Ansicht nach in Zukunft weltweit in deutlich größerem Ausmaß stattfinden und bereits im Kindergarten- oder Grundschulalter beginnen. Generell besteht die Annahme, dass Kinder viele Inhalte schneller lernen können als Erwachsene – beim Erlernen von Sprachen wurde dies bereits wissenschaftlich bestätigt (Johnson & Newport, 1991). Diese Fähigkeit trägt unserer Einschätzung nach somit nicht nur zur leichteren Akquisition der Mnemotechniken bei, sondern ermöglichen zudem, dass die jeweilige Person ihr Leben lang in zahlreichen Situationen von diesen Techniken profitieren kann.

Doch nicht nur gesunde Menschen, sondern selbst Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen könnten in deutlich größerem Ausmaß von Mnemotechniken profitieren als bisher: Wenn beispielsweise eine Person, welche den Einsatz der Loci-Methode bereits beherrscht, eines Tages an Morbus Alzheimer erkrankt, könnte sie die Technik anwenden, um sich zumindest in den frühen Stadien der Erkrankung im alltäglichen Leben besser zurechtzufinden und somit so lange wie möglich unabhängig von fremder Hilfe zu bleiben. Von Vorteil wäre hierbei vermutlich, dass die jeweilige Person die Anwendung der Loci-Methode bereits sicher und routiniert beherrscht und bestenfalls im Kindes- oder frühen und mittleren Erwachsenenalter akquiriert. Um einen solchen nutzbringenden Effekt der Loci-Methode bei der Alzheimer-Krankheit nachzuweisen, ist eine entsprechende Langzeitstudie nötig. Trotz allem ist zu beachten, dass Gedächtnisstrategien verständlicherweise nicht zu einer Remission von Gehirnschäden führen können, sondern lediglich oberflächlich Unterstützung bieten können.

Bezüglich neuer technologischer Ansätze sehen wir enormes Potenzial mit bislang noch kaum vorstellbaren positiven Auswirkungen sowohl im Hinblick auf AR als auch auf die Entwicklung einer Gedächtnisprothese. AR könnte unsere Welt, wie wir sie kennen, innerhalb der nächsten fünf Jahre sehr stark verändern und mittels zahlreicher Informationen und Gedächtnisstützen erweitern. Wir

sehen AR als festen Bestandteil der Lernumgebungen der Zukunft, welche nicht nur im schulischen und universitären Kontext zum Einsatz kommen wird, sondern auch Alzheimer-Patienten im alltäglichen Leben massiv unterstützen kann. Nicht zuletzt könnten die Betreuer, Angehörigen sowie das Pflegepersonal der Betroffenen hierdurch effektiv in ihrem Arbeitspensum entlasten werden.

Andererseits könnte AR Individuen durch umfangreiche Hilfestellungen in einem solch großen Ausmaß entlasten, dass es womöglich zu einem Abbau der kognitiven Fähigkeiten kommt. Auch in der Allgemeinheit existieren zunehmend Bedenken, der Einfluss neuer Technologien könne negative Auswirkungen auf Gedächtnis und Kognition ausüben (Wilmer, Sherman, & Chein, 2017). Ein solcher Effekt konnte aufgrund der noch unzureichenden Studienlage bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden (Wilmer et al., 2017). Aus diesem Grund sollten unbedingt entsprechende Untersuchungen bezüglich solcher möglichen nachteiligen Effekte angestellt werden.

Wenn es tatsächlich gelingt, eine sichere, funktionierende Gedächtnisprothese für den Menschen zu entwickeln, könnte dies den Beginn einer neuen Ära bei der Therapie von Gedächtnisstörungen darstellen. Ein solches therapeutisches Instrument könnte Alzheimer-Patienten, Menschen mit stattgehabtem Schädel-Hirn-Trauma und verschiedenen weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen zu einer ganz neuen Lebensqualität verhelfen und sollte daher weiterhin intensiv erforscht werden. Hierbei könnten auch neurotechnologische Firmen wie Kernel in großem Ausmaß dazu beitragen, Durchbrüche bei der Entwicklung neuer Technologien zu erzielen. Kernel wurde im Jahr 2016 von Bryan Johnson gegründet und hat es sich zur Aufgabe gemacht, das menschliche Gehirn zu erforschen und innovative, nicht-invasive Mensch-Maschine-Schnittstellen entwickeln, um die kognitiven Fähigkeiten des Menschen drastisch zu steigern (<https://kernel.co/>, Zugriff am 26.6.19).

4.4. Präventive und ergänzende therapeutische Maßnahmen bei neurodegenerativen Erkrankungen

Neben invasiven und medikamentösen Ansätzen existieren zahlreiche Trainingsprogramme, welche mit der Absicht entwickelt wurden, das Gedächtnis

bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer zu fördern (Gates et al., 2011; Grandmaison & Simard, 2003). Für Gedächtnisstrategien wie externe Gedächtnisstützen und Visualisierung liegen bislang lediglich inkonsistente Forschungsergebnisse vor (Grandmaison & Simard, 2003). Im Gegensatz hierzu stehen kognitive Übungen, bei welchen spezifische Aufgaben wiederholt eingeübt werden (Gates et al., 2011). Diese scheinen bei Personen, die eine Risikokonstellation für Morbus Alzheimer aufweisen, tatsächlich gedächtnisfördernde Effekte zu bieten (Gates et al., 2011).

Aus wissenschaftlicher Sicht werden die Plastizität und Funktionsweise neuronaler Kreisläufe tatsächlich durch kognitive Aktivität gestärkt (Cheng, 2016). Neben einem Mangel an körperlicher Bewegung stellt eine ungenügende kognitive Aktivität somit einen bedeutenden und zudem leicht beeinflussbaren Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz-Erkrankung dar (Cheng, 2016). Allerdings ist zu beachten, dass nicht alle kognitiven Aktivitäten den gleichen präventiven Effekt aufweisen und somit zahlreiche Trainingsprogramme keine zufriedenstellende Wirkung zeigen (Cheng, 2016). Möglicherweise ist hierbei eine Involvierung des Arbeitsgedächtnisses beispielsweise in Form einer mentalen Modifikation von Informationen von Bedeutung (Cheng, 2016). Interessanterweise zählt das Training mittels unterhaltsamer Videospiele womöglich zu einer der wirksamsten kognitiven Übungen für Erwachsene im höheren Lebensalter (Anguera et al., 2013).

Wie bereits gezeigt wurde, repräsentiert das intestinale Mikrobiom einen bislang unterschätzten Einflussfaktor für ernährungsbasierte Ansätze des Memory Enhancement. Auch im Hinblick auf die Pathogenese der einzelnen neurodegenerativen Erkrankungen sind Darm und Gehirn untereinander eventuell weit stärker verflochten als bisher angenommen: Neueste klinische und experimentelle Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass ein Ungleichgewicht im intestinales Mikrobiom eine bedeutsame Rolle für Neurodegeneration und somit für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit spielen könnte (Jiang, Li, Huang, Liu, & Zhao, 2017; Kowalski & Mulak, 2019). Eine erhöhte intestinale Permeabilität (s. 3.2.6.1.) könnte hierbei zu einer

Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke und in der Folge zu Neuroinflammation sowie neuronalen Schäden führen (Kowalski & Mulak, 2019). Daher sehen wir es als unerlässlich an, weitere intensive Forschungen bezüglich der tatsächlichen Ursache von Neurodegeneration anzustellen, um gezielte Präventions- und Therapieprogramme entwickeln zu können, welche die Pathogenese der Erkrankungen an der Wurzel angehen.

4.5. Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt kann die Gedächtnisfunktion bei gesunden Menschen derzeit am ehesten durch verhaltensbasierte und Lifestyle-abhängige Methoden verbessert werden. Von Vorteil ist hierbei, dass Ansätze wie regelmäßige Bewegung, Veränderung der Ernährung sowie der Einsatz von Mnemotechniken äußerst sichere Verfahren darstellen und bereits heute von jedem Individuum mit äußerst geringem Kostenaufwand umgesetzt werden können. Als Nachteil können hierbei die nötige Disziplin und der Zeitaufwand betrachtet werden, welche aufgewendet werden müssen, um von den jeweiligen Techniken profitieren zu können. Diese Faktoren repräsentieren die wohl größten Hürden, welche einer Umsetzung solcher verhaltensbasierten Maßnahmen in der breiten Masse im Wege stehen. Diese Verfahren können zudem zum Zwecke der Prävention sowie zur ergänzenden Therapie bei leichtem kognitivem Defizit zum Einsatz kommen.

Im Hinblick auf fortgeschrittene neurodegenerative Erkrankungen hingegen sehen wir für solche Lifestyle-Maßnahmen nur sehr geringes Potenzial. Hier erscheinen medikamentöse und technische Ansätze deutlich vielversprechender und wirkungsvoller. Zahlreiche Ansätze wie die Behandlung mit EPO und die Entwicklung einer Gedächtnisprothese kommen hierbei real in Gang, zeigen deutliche Effekte und könnten bereits in naher Zukunft klinisch zum Einsatz kommen. Andere Therapien hingegen wie die Stammzelltransplantation und die Impfung gegen die Alzheimer-Krankheit lassen derzeit noch keinen klaren Rückschluss auf Wirksamkeit beim Menschen zu.

Summa summarum sollte sowohl Memory Enhancement für Gesunde als auch für Kranke entschieden weiterverfolgt werden – hierfür sind sowohl die

produktbezogene Weiterentwicklung sowie die Durchführung von Studien mit hochwertigem Studiendesign unerlässlich.

Durch diese Arbeit schaffen wir einen wertvollen Überblick über einzelne Ansätze des Memory Enhancement mit Blick auf gesunde und kranke Menschen. Unser Ziel, die einzelnen Verfahren hinsichtlich ihrer Effektivität sowie ihrem möglichen Nutzen in der klinischen Praxis zu evaluieren und kritisch zu hinterfragen, haben wir somit erreicht. Wir legen dar, dass einzelne, vielversprechende Ansätze des Memory Enhancement existieren – eine realistische Hoffnung auf baldige Heilung neurodegenerativer Erkrankungen besteht jedoch nach wie vor nicht. Nun gilt es daher, die Weiterentwicklung der jeweiligen Ansätze Schritt für Schritt voranzutreiben.

Erste klinische Studien demonstrieren die Wirksamkeit einer Immunisierung gegen β -Amyloid bei Patienten in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung (Fyfe, 2016; Panza, Logroscino, et al., 2014). Im Hinblick auf medikamentöse Therapieoptionen bei Morbus Alzheimer existieren bereits zahlreiche Untersuchungen. Verschiedene Studien bezüglich der Effektivität der derzeit in der Praxis eingesetzten Acetylcholinesterase-Hemmer kommen jedoch zu uneindeutigen Ergebnissen im Hinblick auf deren klinische Wirksamkeit und legen teilweise lediglich eine geringe Auswirkung auf die kognitiven Funktionen von Alzheimer-Patienten nahe (Blanco-Silvente et al., 2017; Glinz et al., 2019). Das pflanzliche Arzneimittel Ginkgo biloba erschien in einer Metaanalyse bei Demenz-Erkrankten wirksamer als ein Placebo, seine klinische Relevanz bleibt jedoch ebenfalls unklar (Weinmann, Roll, Schwarzbach, Vauth, & Willich, 2010).

Der kognitionsfördernde Effekt von EPO bei neuropsychiatrischen Erkrankungen konnte hingegen sogar in mehreren Untersuchungen mit menschlichen Probanden nachgewiesen werden (Ehrenreich, Fischer, et al., 2007; Ehrenreich, Hinze-Selch, et al., 2007; K. W. Miskowiak et al., 2015; Wobrock et al., 2012; Wustenberg et al., 2011). Zudem weisen Lifestyle-Maßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, der Einsatz von Mnemotechniken sowie von AR eine gedächtnisfördernde Wirkung auf, wie in Studien mit gesunden Individuen bestätigt werden konnte (Albrecht et al., 2013; Kroneisen & Makerud, 2017;

Kucuk et al., 2016; Legge et al., 2012; Qureshi et al., 2014; Rogge et al., 2017; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Fukuie, et al., 2017; Suwabe, Hyodo, Byun, Ochi, Yassa, et al., 2017). Gerade Lifestyle- und verhaltensbasierte Verfahren zeigen im Hinblick auf Gedächtnisverluste bei neurodegenerativen Erkrankungen bislang jedoch keine durchgreifenden Effekte, wobei entsprechende Studien rar sind.

Überdies scheint die gezielte Modulation eines spezifischen Gedächtnisanteils derzeit noch nicht praktisch umsetzbar.

Die vorliegende Arbeit legt somit einige sehr vielversprechende Möglichkeiten des Memory Enhancement dar, macht jedoch zugleich unmissverständlich deutlich, dass es noch ein weiter Weg ist, bis diese Einzug in die klinische Praxis finden werden. Gleichwohl existieren bereits heute hilfreiche Maßnahmen, wie beispielsweise der Einsatz von Medikamenten, welche einen Beitrag zur Reduktion des Gedächtnisverlusts bei neurodegenerativen Erkrankungen leisten.

5. Zusammenfassung

Angesichts des dramatischen, weltweiten Anstiegs der Prävalenz von Demenzerkrankungen und der aktuellen, unzureichenden Therapieansätze ist die Bereitstellung neuer, wirkungsvoller Behandlungsoptionen von größter Bedeutung. Technologische, pharmakologische und verhaltensbasierte Verfahren des Memory Enhancement könnten zur Lösung dieses Problems beitragen: Hierzu zählt die Stammzelltransplantation, die in mehreren Tierstudien zu einer Verbesserung der Gedächtnisfunktion führte. Zudem wird seit Längerem an einer Impfung gegen die Alzheimer-Krankheit mittels β -Amyloid-Antikörpern geforscht. Um einen positiven Effekt zu erzielen, muss der Impfstoff vermutlich vor der Ablagerung pathologischer Proteine sowie über einen langen Zeitraum appliziert werden. Ein weiterer therapeutischer Ansatz für die Alzheimer-Krankheit besteht in der optogenetischen Stimulation spezifischer hippocampaler Engramm-Zellen, durch die bei einem Maus-Modell verloren gegangene Erinnerungen wiederhergestellt werden konnten. Unkonventionelle Pharmazeutika wie Erythropoetin führten in Tierstudien und bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und des Gedächtnisses. Auch inverse H_3 -Rezeptor-Agonisten und neu entwickelte IBZD-Amid-Liganden bewirkten bei Mäusen eine Reduktion von Gedächtnisstörungen. Eine Modifikation der Ernährung und der Einsatz von Pro- und Präbiotika beeinflussen das Gedächtnis über eine Manipulation der Darm-Hirn-Achse. Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren zeigten in Tierstudien gedächtnisfördernde Effekte, welche bislang jedoch nicht klinisch bestätigt werden konnten. Verhaltensbasierte Maßnahmen wie körperliche Aktivität und der Einsatz von Mnemotechniken stellen effektive Ansätze des Memory Enhancement dar, welche bereits heute von gesunden Individuen implementiert werden können. Für die Anwendung von Augmented Reality (AR) konnten kognitionsfördernde Wirkungen beim Lernen neuroanatomischer Themen und dem Zusammenbau von Objekten nachgewiesen werden. Zudem existieren erste Versuche, Alzheimer-Patienten mittels AR im alltäglichen Leben zu unterstützen. Besonders vielversprechend stellt sich die Entwicklung einer Gedächtnisprothese dar, durch die vergessene Informationen bei Personen mit

stattgehabtem Schädel-Hirn-Trauma und apoplektischem Insult reaktiviert werden könnten. Memory Enhancement ist prinzipiell bereits heute bei gesunden und kranken Individuen anwendbar und verspricht wirksame zukünftige Präventions- und Therapieoptionen. Ein realer Einsatz in der klinischen Praxis ist in naher Zukunft jedoch noch nicht zu erwarten.

6. Literaturverzeichnis

- Adamcio, B., Sargin, D., Stradomska, A., Medrihan, L., Gertler, C., Theis, F., . . . Ehrenreich, H. (2008). Erythropoietin enhances hippocampal long-term potentiation and memory. *BMC Biol*, 6, 37. doi:10.1186/1741-7007-6-37
- Ager, R. R., Davis, J. L., Agazaryan, A., Benavente, F., Poon, W. W., LaFerla, F. M., & Blurton-Jones, M. (2015). Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. *Hippocampus*, 25(7), 813-826. doi:10.1002/hipo.22405
- Albrecht, U. V., Folta-Schoofs, K., Behrends, M., & von Jan, U. (2013). Effects of mobile augmented reality learning compared to textbook learning on medical students: randomized controlled pilot study. *J Med Internet Res*, 15(8), e182. doi:10.2196/jmir.2497
- Anguera, J. A., Boccanfuso, J., Rintoul, J. L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J., . . . Gazzaley, A. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, 501, 97. doi:10.1038/nature12486
<https://www.nature.com/articles/nature12486#supplementary-information>
- Azuma, R. T. (1997). A survey of augmented reality. *Presence: Teleoper. Virtual Environ.*, 6(4), 355-385. doi:10.1162/pres.1997.6.4.355
- Beilharz, J. E., Kaakoush, N. O., Maniam, J., & Morris, M. J. (2016). The effect of short-term exposure to energy-matched diets enriched in fat or sugar on memory, gut microbiota and markers of brain inflammation and plasticity. *Brain Behav Immun*. doi:10.1016/j.bbi.2016.07.151
- Bellmund, J. L. S., Gärdenfors, P., Moser, E. I., & Doeller, C. F. (2018). Navigating cognition: Spatial codes for human thinking. *Science*, 362(6415), eaat6766. doi:10.1126/science.aat6766
- Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., . . . Verdu, E. F. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*, 23(12), 1132-1139. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x
- Berger, T. W., Hampson, R. E., Song, D., Goonawardena, A., Marmarelis, V. Z., & Deadwyler, S. A. (2011). A cortical neural prosthesis for restoring and enhancing memory. *J Neural Eng*, 8(4), 046017. doi:10.1088/1741-2560/8/4/046017

- Berger, T. W., Song, D., Chan, R. H. M., Marmarelis, V. Z., LaCoss, J., Wills, J., . . . Granacki, J. J. (2012). A Hippocampal Cognitive Prosthesis: Multi-Input, Multi-Output Nonlinear Modeling and VLSI Implementation. *Ieee Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, *20*(2), 198-211. doi:10.1109/TNSRE.2012.2189133
- Blanco-Silvente, L., Castells, X., Saez, M., Barcelo, M. A., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., & Capella, D. (2017). Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, *20*(7), 519-528. doi:10.1093/ijnp/pyx012
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, *232*(2), 331-356. doi:10.1113/jphysiol.1973.sp010273
- Busche, M. A., Grienberger, C., Keskin, A. D., Song, B., Neumann, U., Staufenbiel, M., . . . Konnerth, A. (2015). Decreased amyloid-beta and increased neuronal hyperactivity by immunotherapy in Alzheimer's models. *Nat Neurosci*, *18*(12), 1725-1727. doi:10.1038/nn.4163
- Charness, N., Best, R., & Souders, D. (2012). Memory function and supportive technology. *Gerontechnology : international journal on the fundamental aspects of technology to serve the ageing society*, *11*(1), 10.4017/gt.2012.4011.4001.4006.4000. doi:10.4017/gt.2012.11.01.006.00
- Cheng, S.-T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current psychiatry reports*, *18*(9), 85-85. doi:10.1007/s11920-016-0721-2
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Breen, K., Gosses, A., & Hodges, J. R. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *J Clin Exp Neuropsychol*, *22*(1), 132-146. doi:10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;ft132
- Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Neuroenhancement: enhancing brain and mind in health and in disease. *Neuroimage*, *85 Pt 3*, 889-894. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.071

- Cutuli, D., De Bartolo, P., Caporali, P., Laricchiuta, D., Foti, F., Ronci, M., . . . Petrosini, L. (2014). n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci*, 6, 220. doi:10.3389/fnagi.2014.00220
- Dandekar, T., & Kunz, M. (2017). *Bioinformatik: Ein einführendes Lehrbuch*: Springer Berlin Heidelberg.
- Davari, S., Talaei, S. A., Alaei, H., & Salami, M. (2013). Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. *Neuroscience*, 240, 287-296. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.02.055
- Deuschl, G., Maier, W., et al. (2016). *S3-Leitlinie Demenzen: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. <https://www.dgn.org/leitlinien>
- Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., . . . Mohs, R. (2014). Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 370(4), 311-321. doi:10.1056/NEJMoa1312889
- Dresler, M., Shirer, W. R., Konrad, B. N., Muller, N. C. J., Wagner, I. C., Fernandez, G., . . . Greicius, M. D. (2017). Mnemonic Training Reshapes Brain Networks to Support Superior Memory. *Neuron*, 93(5), 1227-1235.e1226. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.003
- Ehrenreich, H., Fischer, B., Norra, C., Schellenberger, F., Stender, N., Stiefel, M., . . . Bartels, C. (2007). Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain*, 130(Pt 10), 2577-2588. doi:10.1093/brain/awm203
- Ehrenreich, H., Hinze-Selch, D., Stawicki, S., Aust, C., Knolle-Veentjer, S., Wilms, S., . . . Krampe, H. (2007). Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry*, 12(2), 206-220. doi:10.1038/sj.mp.4001907
- Eichenbaum, H. (2010). Memory systems. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 1(4), 478-490. doi:10.1002/wcs.49
- Eichenbaum, H., Schoenbaum, G., Young, B., & Bunsey, M. (1996). Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13500-13507.

- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*, 52(4), 1667-1676. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.041
- Fond, G., Micoulaud-Franchi, J. A., Brunel, L., Macgregor, A., Miot, S., Lopez, R., . . . Repantis, D. (2015). Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Res*, 229(1-2), 12-20. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.006
- Foster, J. A., Lyte, M., Meyer, E., & Cryan, J. F. (2015). Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol*. doi:10.1093/ijnp/pyv114
- Fotuhi, M., Mohassel, P., & Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol*, 5(3), 140-152. doi:10.1038/ncpneuro1044
- Franke, A. G., & Lieb, K. (2010). [Pharmacological neuroenhancement and brain doping : Chances and risks]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53(8), 853-859. doi:10.1007/s00103-010-1105-0
- Fyfe, I. (2016). Alzheimer disease: Antibody-secreting implant reduces AD pathology in mice. *Nat Rev Neurol*, 12(4), 190. doi:10.1038/nrneurol.2016.39
- Galizia, C. G., & Lledo, P.-M. (2013). *Neurosciences: from molecule to behavior: a university textbook*: Springer.
- Galland, L. (2014). The Gut Microbiome and the Brain. *Journal of Medicinal Food*, 17(12), 1261-1272. doi:10.1089/jmf.2014.7000
- Gareau, M. G. (2014). Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv Exp Med Biol*, 817, 357-371. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_16
- Gates, N. J., Sachdev, P. S., Fiatarone Singh, M. A., & Valenzuela, M. (2011). Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr*, 11, 55. doi:10.1186/1471-2318-11-55
- Gazzaniga, M., & Ivry, R. B. (2013). *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind: Fourth International Student Edition*: WW Norton.

- Glinz, D., Gloy, V. L., Monsch, A. U., Kressig, R. W., Patel, C., McCord, K. A., . . . Raatz, H. (2019). Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly*, 149, w20093. doi:10.4414/smw.2019.20093
- Goldberg, N. R., Caesar, J., Park, A., Sedgh, S., Finogenov, G., Masliah, E., . . . Blurton-Jones, M. (2015). Neural Stem Cells Rescue Cognitive and Motor Dysfunction in a Transgenic Model of Dementia with Lewy Bodies through a BDNF-Dependent Mechanism. *Stem Cell Reports*, 5(5), 791-804. doi:10.1016/j.stemcr.2015.09.008
- Gomez, A. F., Barthel, A. L., & Hofmann, S. G. (2018). Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother*, 19(8), 883-894. doi:10.1080/14656566.2018.1472767
- Grandmaison, E., & Simard, M. (2003). A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(2), 130-144. doi:10.1176/jnp.15.2.130
- Gruber, T. (2018). *Gedächtnis*: Springer Berlin Heidelberg.
- Grunder, G., & Bartsch, T. (2014). [Neuroenhancement]. *Nervenarzt*, 85(12), 1536-1543. doi:10.1007/s00115-013-3977-3
- Hampson, R. E., Gerhardt, G. A., Marmarelis, V., Song, D., Opris, I., Santos, L., . . . Deadwyler, S. A. (2012). Facilitation and restoration of cognitive function in primate prefrontal cortex by a neuroprosthesis that utilizes minicolumn-specific neural firing. *J Neural Eng*, 9(5), 056012-056012. doi:10.1088/1741-2560/9/5/056012
- Hampson, R. E., Song, D., Chan, R. H. M., Sweatt, A. J., Riley, M. R., Gerhardt, G. A., . . . Deadwyler, S. A. (2012). A Nonlinear Model for Hippocampal Cognitive Prosthesis: Memory Facilitation by Hippocampal Ensemble Stimulation. *Ieee Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(2), 184-197. doi:10.1109/TNSRE.2012.2189163
- Hampson, R. E., Song, D., Opris, I., Santos, L. M., Shin, D. C., Gerhardt, G. A., . . . Deadwyler, S. A. (2013). Facilitation of memory encoding in primate hippocampus by a neuroprosthesis that promotes task-specific neural firing. *J Neural Eng*, 10(6), 066013. doi:10.1088/1741-2560/10/6/066013

- Hassouna, I., Ott, C., Wustefeld, L., Offen, N., Neher, R. A., Mitkovski, M., . . . Ehrenreich, H. (2016). Revisiting adult neurogenesis and the role of erythropoietin for neuronal and oligodendroglial differentiation in the hippocampus. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/mp.2015.212
- Hou, L., & Wang, X. (2013). A study on the benefits of augmented reality in retaining working memory in assembly tasks: A focus on differences in gender. *Automation in Construction*, 32, 38-45.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.autcon.2012.12.007>
- Hou, L., Wang, X., Bernold, L., & Love, P. E. D. (2013). Using Animated Augmented Reality to Cognitively Guide Assembly. *Journal of Computing in Civil Engineering*, 27(5), 439-451. doi:doi:10.1061/(ASCE)CP.1943-5487.0000184
- Husain, M., & Mehta, M. A. (2011). Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 28-36.
doi:10.1016/j.tics.2010.11.002
- Jia, Z., Xue, R., Ma, S., Xu, J., Guo, S., Li, S., . . . Yang, J. (2015). Erythropoietin Attenuates the Memory Deficits in Aging Rats by Rescuing the Oxidative Stress and Inflammation and Promoting BDNF Releasing. *Mol Neurobiol*. doi:10.1007/s12035-015-9438-1
- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., & Zhao, B. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 58(1), 1-15. doi:10.3233/jad-161141
- Johnson, J. S., & Newport, E. L. (1991). Critical period effects on universal properties of language: the status of subadjacency in the acquisition of a second language. *Cognition*, 39(3), 215-258.
- Kanehisa, M., Sato, Y., Furumichi, M., Morishima, K., & Tanabe, M. (2018). New approach for understanding genome variations in KEGG. *Nucleic acids research*, 47(D1), D590-D595. doi:10.1093/nar/gky962
- Kang, S. S., Jeraldo, P. R., Kurti, A., Miller, M. E., Cook, M. D., Whitlock, K., . . . Fryer, J. D. (2014). Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener*, 9, 36. doi:10.1186/1750-1326-9-36
- Kay, G. G. (2000). The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol*, 105(6 Pt 2), S622-627.
doi:10.1067/mai.2000.106153

- Kelly, L., Grehan, B., Chiesa, A. D., O'Mara, S. M., Downer, E., Sahyoun, G., . . . Lynch, M. A. (2011). The polyunsaturated fatty acids, EPA and DPA exert a protective effect in the hippocampus of the aged rat. *Neurobiol Aging*, 32(12), 2318.e2311-2315.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.001
- Khalsa, D. S. (2015). Stress, Meditation, and Alzheimer's Disease Prevention: Where The Evidence Stands. *J Alzheimers Dis*, 48(1), 1-12.
doi:10.3233/jad-142766
- Khalsa, D. S., & Perry, G. (2017). The Four Pillars of Alzheimer's Prevention. *Cerebrum : the Dana forum on brain science*, 2017, cer-03-17.
- Khan, I. S., D'Agostino, E. N., Calnan, D. R., Lee, J. E., & Aronson, J. P. (2019). Deep Brain Stimulation for Memory Modulation: A New Frontier. *World Neurosurg*. doi:10.1016/j.wneu.2018.12.184
- Kondo, Y., Suzuki, M., Mugikura, S., Abe, N., Takahashi, S., Iijima, T., & Fujii, T. (2005). Changes in brain activation associated with use of a memory strategy: a functional MRI study. *Neuroimage*, 24(4), 1154-1163.
doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.033
- Konrad, B. N. (2013). *Characteristics and Neuronal Correlates of Superior Memory Performance*. (Doktorgrad der Philosophie), Ludwig-Maximilians-Universität München, München.
- Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(1), 48-60.
doi:10.5056/jnm18087
- Kroneisen, M., & Makerud, S. E. (2017). The effects of item material on encoding strategies: Survival processing compared to the method of loci. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 70(9), 1824-1836.
doi:10.1080/17470218.2016.1209533
- Kucuk, S., Kapakin, S., & Goktas, Y. (2016). Learning anatomy via mobile augmented reality: effects on achievement and cognitive load. *Anat Sci Educ*. doi:10.1002/ase.1603
- Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., . . . Larson, E. B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, 59(11), 1737-1746.

- Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2015). Nicotinic receptors, memory, and hippocampus. *Curr Top Behav Neurosci*, 23, 137-163. doi:10.1007/978-3-319-13665-3_6
- Larson, E. B., Kukull, W. A., & Katzman, R. L. (1992). Cognitive impairment: dementia and Alzheimer's disease. *Annu Rev Public Health*, 13, 431-449. doi:10.1146/annurev.pu.13.050192.002243
- Lathuiliere, A., Laversenne, V., Astolfo, A., Kopetzki, E., Jacobsen, H., Stampanoni, M., . . . Aebischer, P. (2016). A subcutaneous cellular implant for passive immunization against amyloid-beta reduces brain amyloid and tau pathologies. *Brain*, 139(Pt 5), 1587-1604. doi:10.1093/brain/aww036
- Lawrence, K., & Hyde, J. (2017). Microbiome restoration diet improves digestion, cognition and physical and emotional wellbeing. *PLoS ONE*, 12(6), e0179017. doi:10.1371/journal.pone.0179017
- Leconte, C., Bihel, E., Lepelletier, F. X., Bouet, V., Saulnier, R., Petit, E., . . . Schumann-Bard, P. (2011). Comparison of the effects of erythropoietin and its carbamylated derivative on behaviour and hippocampal neurogenesis in mice. *Neuropharmacology*, 60(2-3), 354-364. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.09.025
- Legge, E. L., Madan, C. R., Ng, E. T., & Caplan, J. B. (2012). Building a memory palace in minutes: equivalent memory performance using virtual versus conventional environments with the Method of Loci. *Acta Psychol (Amst)*, 141(3), 380-390. doi:10.1016/j.actpsy.2012.09.002
- Li, W., Dowd, S. E., Scurlock, B., Acosta-Martinez, V., & Lyte, M. (2009). Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiol Behav*, 96(4-5), 557-567. doi:10.1016/j.physbeh.2008.12.004
- Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., . . . Jin, F. (2015). Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310, 561-577. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.033
- Liu, A. K. L. (2013). Stem cell therapy for Alzheimer's disease: hype or hope? *Bioscience Horizons*. doi:10.1093/biohorizons/hzt011

- Luchtman, D. W., & Song, C. (2013). Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology*, *64*, 550-565. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.019
- Lum, J. A., & Conti-Ramsden, G. (2013). Long-term memory: A review and meta-analysis of studies of declarative and procedural memory in specific language impairment. *Top Lang Disord*, *33*(4), 282-297.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, *10*(6), 434-445. doi:10.1038/nrn2639
- Ma, L., Feng, X. Y., Cui, B. L., Law, F., Jiang, X. W., Yang, L. Y., . . . Huang, T. H. (2005). Human umbilical cord Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells. *Chin Med J (Engl)*, *118*(23), 1987-1993.
- Magnusson, K. R., Hauck, L., Jeffrey, B. M., Elias, V., Humphrey, A., Nath, R., . . . Bermudez, L. E. (2015). Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. *Neuroscience*, *300*, 128-140. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.016
- Maguire, E. A., Valentine, E. R., Wilding, J. M., & Kapur, N. (2003). Routes to remembering: the brains behind superior memory. *Nat Neurosci*, *6*(1), 90-95. doi:10.1038/nn988
- Mallow, J., Bernarding, J., Luchtman, M., Bethmann, A., & Brechmann, A. (2015). Superior memorizers employ different neural networks for encoding and recall. *Front Syst Neurosci*, *9*, 128. doi:10.3389/fnsys.2015.00128
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., & Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*, *34*(46), 15490-15496. doi:10.1523/jneurosci.3299-14.2014
- Michal, G., Schomburg, D. (2012). *Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 2).
- Miskowiak, K., O'Sullivan, U., & Harmer, C. J. (2007). Erythropoietin enhances hippocampal response during memory retrieval in humans. *J Neurosci*, *27*(11), 2788-2792. doi:10.1523/jneurosci.5013-06.2007

- Miskowiak, K. W., Macoveanu, J., Vinberg, M., Assentoft, E., Randers, L., Harmer, C. J., . . . Kessing, L. V. (2016). Effects of erythropoietin on memory-relevant neurocircuitry activity and recall in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*. doi:10.1111/acps.12597
- Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Christensen, E. M., Bukh, J. D., Harmer, C. J., Ehrenreich, H., & Kessing, L. V. (2014). Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1399-1408. doi:10.1038/npp.2013.335
- Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Harmer, C. J., Ehrenreich, H., & Kessing, L. V. (2012). Erythropoietin: a candidate treatment for mood symptoms and memory dysfunction in depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 219(3), 687-698. doi:10.1007/s00213-011-2511-1
- Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Macoveanu, J., Ehrenreich, H., Koster, N., Inkster, B., . . . Siebner, H. R. (2015). Effects of Erythropoietin on Hippocampal Volume and Memory in Mood Disorders. *Biol Psychiatry*, 78(4), 270-277. doi:10.1016/j.biopsych.2014.12.013
- Moser, M. B., Rowland, D. C., & Moser, E. I. (2015). Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(2), a021808. doi:10.1101/cshperspect.a021808
- Mulvey, R. (2014). Stem cells slow cognitive decline in Alzheimer's disease via neurotrophin action. *Bioscience Horizons*. doi:10.1093/biohorizons/hzu013
- Nomura, H., Mizuta, H., Norimoto, H., Masuda, F., Miura, Y., Kubo, A., . . . Ikegaya, Y. (2018). Central Histamine Boosts Perirhinal Cortex Activity and Restores Forgotten Object Memories. *Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2018.11.009
- Organization, W. H. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Retrieved from Geneva:
- Orgogozo, J. M., Gilman, S., Dartigues, J. F., Laurent, B., Puel, M., Kirby, L. C., . . . Hock, C. (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 61(1), 46-54.

- Panza, F., Logroscino, G., Imbimbo, B. P., & Solfrizzi, V. (2014). Is there still any hope for amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry*, 27(2), 128-137. doi:10.1097/ycp.0000000000000041
- Panza, F., Solfrizzi, V., Imbimbo, B. P., Tortelli, R., Santamato, A., & Logroscino, G. (2014). Amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease in the time of prevention trials: the way forward. *Expert Rev Clin Immunol*, 10(3), 405-419. doi:10.1586/1744666x.2014.883921
- Partridge, B. J., Bell, S. K., Lucke, J. C., Yeates, S., & Hall, W. D. (2011). Smart Drugs "As Common As Coffee": Media Hype about Neuroenhancement. *PLoS ONE*, 6(11), e28416. doi:10.1371/journal.pone.0028416
- Patterson, C. (2018). *World Alzheimer Report 2018*. Retrieved from London:
- Pohanka, M. (2014). Alzheimer s disease and oxidative stress: a review. *Curr Med Chem*, 21(3), 356-364.
- Pohanka, M. (2016). Vaccination to Alzheimer Disease. Is it a Promising Tool or a Blind Way? *Curr Med Chem*, 23(14), 1432-1441.
- Prevot, T. D., Li, G., Vidojevic, A., Misquitta, K. A., Fee, C., Santrac, A., . . . Sibille, E. (2019). Novel Benzodiazepine-Like Ligands with Various Anxiolytic, Antidepressant, or Pro-Cognitive Profiles. *Molecular Neuropsychiatry*. doi:10.1159/000496086
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344. doi:10.1056/NEJMra0909142
- Quintana, E., & Favela, J. (2013). Augmented reality annotations to assist persons with Alzheimers and their caregivers. *Personal and Ubiquitous Computing*, 17(6), 1105-1116. doi:10.1007/s00779-012-0558-6
- Qureshi, A., Rizvi, F., Syed, A., Shahid, A., & Manzoor, H. (2014). The method of loci as a mnemonic device to facilitate learning in endocrinology leads to improvement in student performance as measured by assessments. *Adv Physiol Educ*, 38(2), 140-144.
- Rahimi, R., Irannejad, S., & Noroozian, M. (2017). Avicenna's pharmacological approach to memory enhancement. *Neurol Sci*, 38(7), 1147-1157. doi:10.1007/s10072-017-2835-7

- Rakesh, G., Szabo, S. T., Alexopoulos, G. S., & Zannas, A. S. (2017). Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Therapeutic advances in chronic disease*, 8(8-9), 121-136. doi:10.1177/2040622317712442
- Reardon, S. (2015). Memory-boosting devices tested in humans. *Nature*, 527(7576), 15-16. doi:10.1038/527015a
- Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., & Heuser, I. (2010). Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*, 62(3), 187-206. doi:10.1016/j.phrs.2010.04.002
- Rogge, A. K., Roder, B., Zech, A., Nagel, V., Hollander, K., Braumann, K. M., & Hotting, K. (2017). Balance training improves memory and spatial cognition in healthy adults. *Sci Rep*, 7(1), 5661. doi:10.1038/s41598-017-06071-9
- Rothhammer, V., Borucki, D. M., Tjon, E. C., Takenaka, M. C., Chao, C. C., Arduro-Fabregat, A., . . . Quintana, F. J. (2018). Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*, 557(7707), 724-728. doi:10.1038/s41586-018-0119-x
- Roy, D. S., Arons, A., Mitchell, T. I., Pignatelli, M., Ryan, T. J., & Tonegawa, S. (2016). Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature*, 531(7595), 508-512. doi:10.1038/nature17172
- Rozov, A. V., Valiullina, F. F., & Bolshakov, A. P. (2017). Mechanisms of Long-Term Plasticity of Hippocampal GABAergic Synapses. *Biochemistry (Mosc)*, 82(3), 257-263. doi:10.1134/s0006297917030038
- Rugg, M. D., Johnson, J. D., Park, H., & Uncapher, M. R. (2008). Encoding-retrieval overlap in human episodic memory: a functional neuroimaging perspective. *Prog Brain Res*, 169, 339-352. doi:10.1016/s0079-6123(07)00021-0
- Saraiva, M., Albuquerque, P. B., & Arantes, J. (2016). Elimination of collaborative inhibition effect using the Method of Loci. *Psicothema*, 28(2), 181-186. doi:10.7334/psicothema2015.241
- Savignac, H. M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res*, 287, 59-72. doi:10.1016/j.bbr.2015.02.044

- Schacter, D. L., Rich, S. A., & Stamp, M. S. (1985). Remediation of memory disorders: experimental evaluation of the spaced-retrieval technique. *J Clin Exp Neuropsychol*, 7(1), 79-96. doi:10.1080/01688638508401243
- Sigel, E., & Ernst, M. (2018). The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 39(7), 659-671. doi:10.1016/j.tips.2018.03.006
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci*, 4(3), 232-243. doi:10.1162/jocn.1992.4.3.232
- Stewart, A. S., Pratt-Phillips, S., & Gonzalez, L. M. (2017). Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the "Leaky Gut" in Health and Disease. *Journal of equine veterinary science*, 52, 10-22. doi:10.1016/j.jevs.2017.02.009
- Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2015). Does Transcranial Direct Current Stimulation Enhance Cognitive and Motor Functions in the Ageing Brain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Res Rev*. doi:10.1016/j.arr.2015.11.004
- Suwabe, K., Hyodo, K., Byun, K., Ochi, G., Fukuie, T., Shimizu, T., . . . Soya, H. (2017). Aerobic fitness associates with mnemonic discrimination as a mediator of physical activity effects: evidence for memory flexibility in young adults. *Sci Rep*, 7(1), 5140. doi:10.1038/s41598-017-04850-y
- Suwabe, K., Hyodo, K., Byun, K., Ochi, G., Yassa, M. A., & Soya, H. (2017). Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults. *Hippocampus*, 27(3), 229-234. doi:10.1002/hipo.22695
- Thöne-Otto, A. (2012). *Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen*. Retrieved from Leipzig:
- Underwood, E. (2014). Neuroscience. Researchers aim for an electrical memory prosthesis. *Science*, 345(6194), 250. doi:10.1126/science.345.6194.250
- Wang, Z., Peng, W., Zhang, C., Sheng, C., Huang, W., Wang, Y., & Fan, R. (2015). Effects of stem cell transplantation on cognitive decline in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 5, 12134. doi:10.1038/srep12134

- Weinmann, S., Roll, S., Schwarzbach, C., Vauth, C., & Willich, S. N. (2010). Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*, 10, 14-14. doi:10.1186/1471-2318-10-14
- Wilmer, H. H., Sherman, L. E., & Chein, J. M. (2017). Smartphones and Cognition: A Review of Research Exploring the Links between Mobile Technology Habits and Cognitive Functioning. *Frontiers in Psychology*, 8, 605-605. doi:10.3389/fpsyg.2017.00605
- Wischik, C. M., Harrington, C. R., & Storey, J. M. (2014). Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 88(4), 529-539. doi:10.1016/j.bcp.2013.12.008
- Wobrock, T., Hasan, A., & Falkai, P. (2012). Innovative treatment approaches in schizophrenia enhancing neuroplasticity: aerobic exercise, erythropoetin and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Curr Pharm Biotechnol*, 13(8), 1595-1605.
- Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring "the Knowledge" of London's layout drives structural brain changes. *Curr Biol*, 21(24), 2109-2114. doi:10.1016/j.cub.2011.11.018
- Woollett, K., & Maguire, E. A. (2012). Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. *Neuroreport*, 23(15), 885-888. doi:10.1097/WNR.0b013e328359317e
- Wustenberg, T., Begemann, M., Bartels, C., Gefeller, O., Stawicki, S., Hinze-Selch, D., . . . Ehrenreich, H. (2011). Recombinant human erythropoietin delays loss of gray matter in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 16(1), 26-36, 21. doi:10.1038/mp.2010.51
- Xie, Z. H., Liu, Z., Zhang, X. R., Yang, H., Wei, L. F., Wang, Y., . . . Wang, X. Y. (2015). Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells alleviate memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an APP/PS1 transgenic mouse model. *Clin Exp Med*. doi:10.1007/s10238-015-0375-0
- Yang, H. Y., Wu, X. M., Liu, Y., & He, D. (2015). Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells promotes learning and memory functional recovery and reduces hippocampal damage in rats with alcohol-associated dementia. *Transplantation*, 99(3), 492-499. doi:10.1097/tp.0000000000000535

Yarandi, S. S., Peterson, D. A., Treisman, G. J., Moran, T. H., & Pasricha, P. J. (2016). Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(2), 201-212. doi:10.5056/jnm15146

Yates, F. A. (2011). *The Art Of Memory*: Random House.

Zhou, X., Gu, J., Gu, Y., He, M., Bi, Y., Chen, J., & Li, T. (2015). Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Learning and Memory Function in Hypoxic-Ischemic Brain-Damaged Rats via an IL-8-Mediated Secretion Mechanism Rather than Differentiation Pattern Induction. *Cell Physiol Biochem*, 35(6), 2383-2401. doi:10.1159/000374040

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

AA seq	amino acid sequence
AC	associational commissural
AR	Augmented Reality
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
bzw.	beziehungsweise
CS	conditioned stimulus (konditionierter Stimulus)
DC	dentate gyrus
DrumPID	drug-minded protein interaction database
EC	entorhinal cortex
EPO	Erythropoetin
GABA	gamma-aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
IBZD-Amid-Liganden	Imidazobenzodiazepin-Amid-Liganden
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LTP	long-term potentiation (Langzeitpotenzierung)
MF	mossy fibres
MS	Multiple Sklerose
MTL	medialer Temporallappen
NGF	nerve growth factor
NMDA-Rezeptor-Antagonist	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist

NT seq	nucleotide sequence
PRS	perzeptuelles Repräsentationssystem
PUFA	polyunsaturated fatty acids (ungesättigte Omega-3-Fettsäuren)
s.	siehe
Sb	Subiculum
SC	Schaffer collateral pathway
tDCS	transcranial direct current stimulation (transkranielle Gleichstromstimulation)
UCS	unconditioned stimulus (unkonditionierter Stimulus)
WHO	World Health Organisation

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht bekannter Gedächtnissysteme und beteiligter Gehirnstrukturen; PRS = perzeptuelles Repräsentationssystem, CS = konditionierter Stimulus; UCS = unkonditionierter Stimulus, MTL = Medialer Temporallappen (von der Autorin erstellte Abbildung, nach Gruber, 2018)

Abbildung 2: Ergebnisse der Recherche in der biochemischen Datenbank KEGG mit dem Suchwort „Hippocampus“ (https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bfind_sub?mode=bfind&max_hit=1000&dbkey=kegg&keywords=hippocampus, Zugriff am 15.5.19; Kanehisa, Sato et al. 2018)

Abbildung 3: Bioinformatische Aufschlüsselung des Hippocampus abundant transcript 1 protein-like; AA seq = Amino acid sequence, NT seq = nucleotide sequence (https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?csab:103225896, Zugriff am 15.5.19; Kanehisa, Sato et al. 2018)

Abbildung 4: Ausschnitt der „Biochemical Pathways, Part 2: Cellular and Molecular Processes“: Nikotinerger Acetylcholinerezeptor und Glutamatrezeptor in V4 (<http://biochemical-pathways.com/#/map/2>, Zugriff am 15.5.19; Michal & Schomburg 2012)

Abbildung 5: Netzwerke innerhalb des Hippocampus; EC = Entorhinal Cortex, DG = Dentate Gyrus, MF = Mossy Fibres, SC = Schaffer Collateral Pathway, AC = Associational Commisural, Sb = Subiculum (<http://www.bristol.ac.uk/synaptic/pathways/>, Zugriff am 15.5.19, Erteilung der Verwendungserlaubnis durch Professor Zuner Bortoloto, University of Bristol, am 28.8.19)

Abbildung 6: Signalwege, welche die Pluripotenz von Stammzellen regulieren (https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?map04550, Zugriff am 15.5.19; Kanehisa, Sato et al. 2018)

Abbildung 7: Die fünf untersuchten Ansatzbereiche des Memory Enhancement; R = works in rodents, H = works in humans, A = available (von der Autorin erstellte Abbildung; Quelle der einzelnen Graphiken: <https://pixabay.com/>, Zugriff am 28.10.19, Verwendungserlaubnis gemäß Pixabay Lizenz: Freie kommerzielle Nutzung, kein Bildnachweis nötig)

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchbegriffe, die für die Literaturrecherche nach neuartigen Methoden des Memory Enhancement verwendet wurden

Tabelle 2: Suchbegriffe, die für die Literaturrecherche nach Mnemotechniken verwendet wurden

Alle verwendeten Tabellen wurden von der Autorin selbst erstellt.

7.4. Bioinformatische Übersicht: Gedächtnis und Memory Enhancement

We collected detailed information on the pathways involved in the different memory enhancing methods, see supplementary material.

Web- and databank resources for the four discussed memory enhancement domains:

I. Basic Biochemistry

I.1. Hippocampal pathways

- KEGG:
 - KEGG is a broad bioinformatic pathway repository.
 - <http://www.genome.jp/kegg/>
 - Using http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bfind_sub?mode=bfind&max_hit=1000&dbkey=kegg&keywords=hippocampus gives an overview, in particular about:
 - drugs which are from different organisms:

GenomeNet

Search for

Database: KEGG - Search term: hippocampus

KEGG BRITE

- br08305
Crude drug; Crude drugs
- br08312
Risk category of Japanese OTC drugs
- br08501
Organ; Human organ systems

KEGG GENES

- ptr:104007940
no KO assigned | (RefSeq) hippocampus abundant transcript-like protein 2
- ggo:101147988
no KO assigned | (RefSeq) HIAT1; hippocampus abundant transcript 1 protein
- ggo:101130547
no KO assigned | (RefSeq) hippocampus abundant transcript-like protein 1-like
- ggo:101130173
no KO assigned | (RefSeq) HIATL1; LOW QUALITY PROTEIN: hippocampus abundant transcript-like protein 1
- csab:103225896
no KO assigned | (RefSeq) hippocampus abundant transcript 1 protein-like
- ... » display all

KEGG ENVIRON

- E00297
Hippocampus; Seahorse

DBGET integrated database retrieval system

- more importantly pathways of hippocampal proteins such as HIAT1 (hippocampus abundant transcript 1 protein):

KEGG **Pan troglodytes (chimpanzee): 104007940** Help

Entry	104007940 CDS T01005
Definition	(RefSeq) hippocampus abundant transcript-like protein 2
Organism	ptr Pan troglodytes (chimpanzee)
SSDB	Ortholog Paralog GFIT
Other DBs	NCBI-ProteinID: XP_016816755 NCBI-GeneID: 104007940
Position	9
AA seq	182 aa AA seq DB search MGVVRAAPFACTIQGRAGLGDVKWVPAGSGPPEPQRPFGDAAGGAHLRQHLRGGSLPEPPI CRVLSPLIPASWAEHTWSFGQARGERGTGDGANTCPASTLVRVPRPSPCAGSTTAVLTG FRQKSVGVCQKFSWAELLSSAWELRPTSESPRHTSLKEVLVTSSEPWITAGLPLDVEFSV PF
NT seq	549 nt NT seq atgggtgtgtgtgagggccgctcctcctgcctgcaccacacagggaggcagggttggg gatgtgaagtgggtcccagctgggtcaggaccacctgaaccacagcggccggaggagac gccgcaggaggggacacatctgagacagcatcgcttgggaggaagtgtggagccaccgata tgcctgtactctccccgctcatccctgcttcctgggcagagcatacgtggagttttgga caggcaaggggagagaggggactgacggtgaagatgcaaatccctgccagcatcgacc ctagtgcgggtcccaagaccatccccctgtgcaggctccaccacggctgtgtaactgga ccgcccagaaagagtgtgggtgtgtgcagaagttttcatgggctgagctgtgagttca gcctgggaaactgaggccaacatcggagtctcctcggcacacaagtttgaagaagtcccta gtgacttcaagctcagaaccatggacggcagggtccctctggatgtggaattctctgtc cctttctag

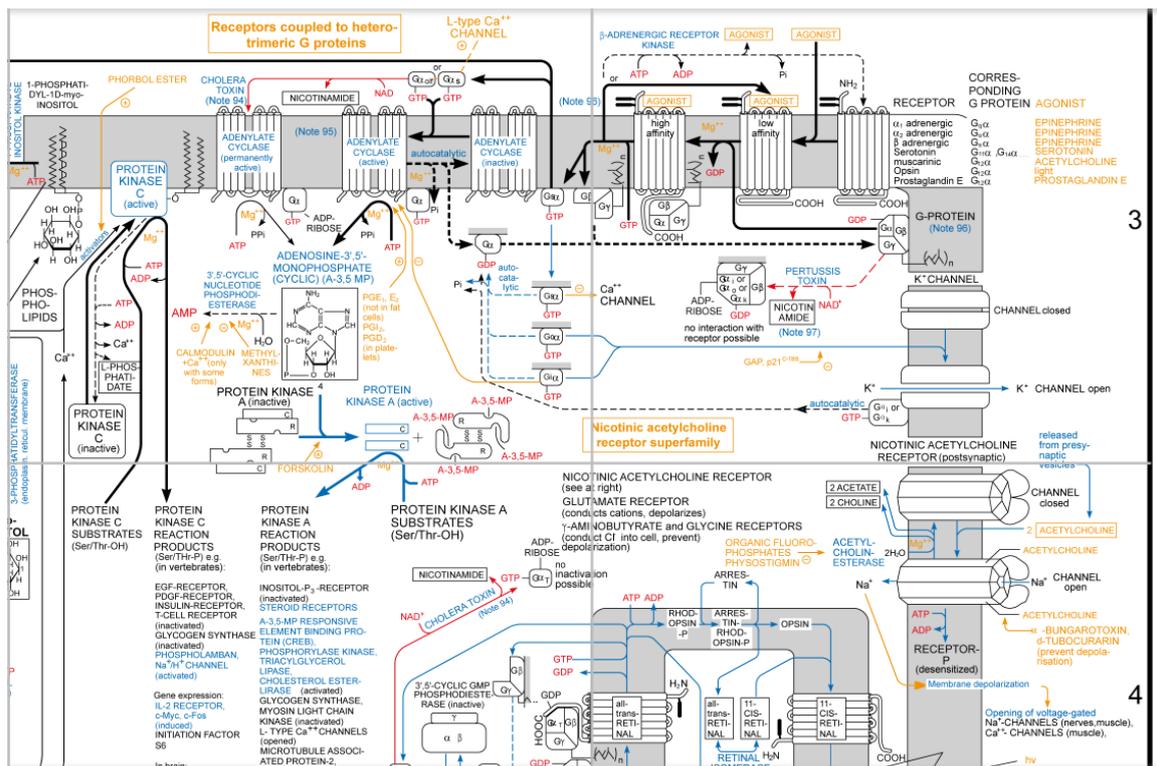
All links

- Genome (1)
- KEGG GENOME (1)
- Gene (3)
- NCBI-PROTEINID (1)
- NCBI-Gene (1)
- OC (1)
- Protein sequence (8)
- RefSeq (pep) (8)
- DNA sequence (13)
- RefSeq (nuc) (13)
- All databases (25)
- [Download RDF](#)

DBGET integrated database retrieval system

I.2. Cellular and molecular processes

- Roche Biochemical Pathways:
 - o The Roche Biochemical Pathways from the health-care company Roche consist in two maps that show the metabolic pathways and cellular and molecular processes of various species:
 - <http://biochemical-pathways.com/#/map/1>
 - o In part 2 of the map, that demonstrates cellular and molecular processes, you find different neuronal membrane receptors in V3, V4 like nicotinic and glutamatergic receptors which are critical for memory:
 - <http://biochemical-pathways.com/#/map/2>

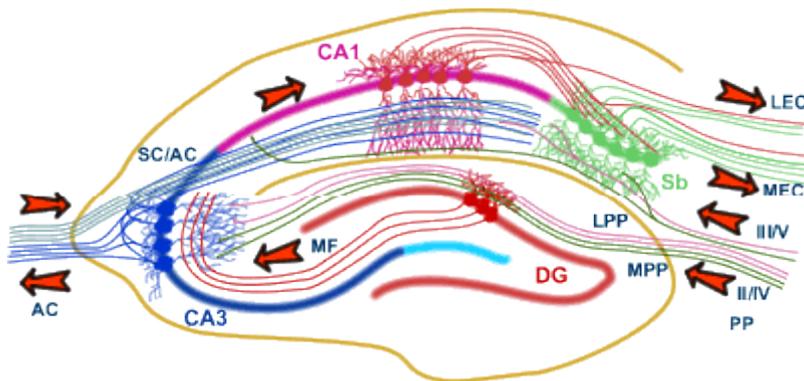


- Informations on a new brain cancer drug from Roche targeting the PI3K pathway:
 - o <http://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-licenses-out-pi3k-pathway-brain-cancer-med-to-oz-biotech> (drug)

II. Neural pathway resources

II.1. Neural resources from the University of Bristol

- The Mossy Fibre Pathway is one example for a hippocampal pathway:
 - o <http://www.bristol.ac.uk/synaptic/pathways/>



II.2. Limbic system resource

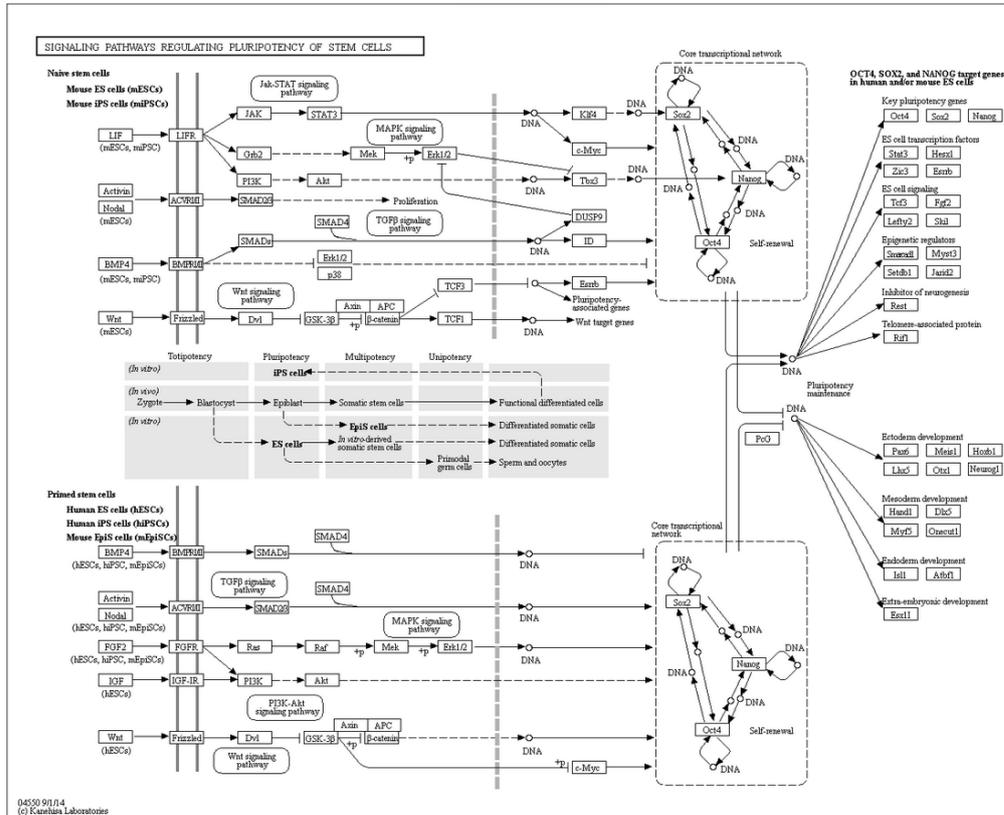
- For good memory and most of the memory techniques, the limbic system enhances hippocampal memory encoding.
 - o <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s4/chapter05.html>

III. Stem cells

III.1. KEGG stem cell pathways

- There are several pathways involved in stem cell signaling, for example one regulating the pluripotency of stem cells:
 - o http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bfind_sub?mode=bfind&max_hit=1000&locale=en&serv=gn&dbkey=kegg&keywords=stem+cells&page=1

- In the lower map you see where the brain tumor target by Roche (see I.2.) is hitting: it focusses on the PI3K-Akt pathway:



III.2. General informations on stem cells

- Informations from the website Medline Plus, produced by the National Library of Medicine:
 - <https://medlineplus.gov/stemcells.html>
- Informations from the National Institute of Health:
 - <https://stemcells.nih.gov/info/basics/1.htm>
- This is a company web page, but quite useful for general informations about stem cells:
 - <https://www.stemcell.com/neural-stem-cells-lp.html>

III.3. General informations on neural stem cells

- Introduction to neural stem cells:
 - o <http://stroke.ahajournals.org/content/38/2/810>

IV. Novel drugs for memory enhancement

IV.1. Erythropoietin (EPO)

- One of the references used in the main article gives informations about the effects of EPO on the hippocampal structure and memory enhancement in mood disorders:
 - o <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641635>
- KEGG provides informations about genes, receptors, drugs and chemical background:
 - o http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bfind_sub?mode=bfind&max_hit=1000&locale=en&serv=g&dbkey=all&keywords=erythropoietin&page=1

IV.2. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)

- General informations on n-3 PUFA from the National Center for Complementary and Integrative Health
 - o <https://nccih.nih.gov/health/omega3/introduction.htm>
- General informations on n-3 PUFA from the University of Maryland Medical Center:
 - o <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/omega3-fatty-acids>

IV.3. Probiotics

- General informations on probiotics from the Harvard Medical School:
 - o <http://www.health.harvard.edu/vitamins-and-supplements/health-benefits-of-taking-probiotics>
- General informations on probiotics from Medical News Today:
 - o <http://www.medicalnewstoday.com/articles/264721.php>

IV.4. Methylene blue

- Study on the neural mechanisms of memory enhancing effects and prevention of neurodegenerative diseases through methylene blue:
 - o <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067440>
- Article about memory boosting effects of methylene blue:
 - o <http://www.wired.co.uk/article/methylene-blue-memory-loss-cure>

IV.5. Informations on neuroactive drugs

- Discovering novel neuroactive drugs through high-throughput behavior-based chemical screening in the zebrafish:
 - o <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109429/>

IV.6. Databanks for neuroactive drugs

IV.6.1. DrugBank

- DrugBank database provides bioinformatics resources of drugs and their targets:
 - o <https://www.drugbank.ca/>

IV.6.2. DrumPID

- The drug-minded protein interaction database (DrumPID) gives informations on drugs and their protein networks including their targets.
 - o <http://drumpid.bioapps.biozentrum.uni-wuerzburg.de/compounds/index.php>

V. Memory techniques:

V.1. General informations on memory techniques

- Various informations about different memory techniques:
 - o <http://www.academictips.org/memory/>

V.2. Teaching videos

- Teaching video on the hippocampus:
 - o <https://www.youtube.com/watch?v=5EyaGR8GGhs>
- Teaching video on memory techniques:
 - o <https://www.youtube.com/watch?v=gDekOkuwF4Q>
- Introduction on the method of loci:
 - o <https://www.youtube.com/watch?v=YdfUaydquXs>

V.3. Memory training portal:

- Memocamp is a portal for practicing memory sports that also delivers the rankings of memory championships:
 - o <https://memocamp.com/>

VI. Augmented Reality (AR)

- General informations on AR including a demonstration video:
 - o <http://computer.howstuffworks.com/augmented-reality.htm>

7.5. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Brüdern bedanken, die mir mein Studium ermöglichten und mich bereits mein ganzes Leben lang in allen Belangen unterstützen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Fabian Saal, der mir bei der Anfertigung dieser Arbeit und auch in allen anderen Bereichen meines Lebens geduldig zur Seite stand.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Dandekar bedanken, der mir die Durchführung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglichte und mich über mehrere Jahre mit seiner freundlichen, unkomplizierten Art unterstützte. Sehr wertvoll war für mich die stets unverzügliche Rückmeldung auf meine Anliegen und Fragen.

Ferner gilt mein Dank meinem Zweitprüfer Herrn Prof. Dr. Klaus-Peter-Lesch, der die Entstehung dieser Arbeit durch sein hilfreiches Feedback sowie Verbesserungsvorschläge fachmännisch unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Anna-Leena Sirén bedanken, die sich freundlicherweise als dritte Betreuerin zur Verfügung gestellt hat.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Dr. Alan Horowitz und Frau Dr. Ulrike Rapp-Galmiche, die uns durch diverse Korrekturarbeiten bei der sprachlichen Gestaltung unserer Publikation unterstützten.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Julio Licinio, MD, PhD, für das Angebot, unseren Fachartikel bei der Fachzeitschrift *Translational Psychiatry* einzureichen.

7.6. Lebenslauf

AUSBILDUNG

1998 bis 2001	Nikolaus-Fey-Volksschule Wiesentheid
2001 bis 2010	Gymnasium Steigerwald- Landschulheim Wiesentheid, Abschluss: Abitur
Oktober 2011 bis August 2013	Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Julius- Maximilians-Universität Würzburg, Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
September 2013 bis April 2017	Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Julius- Maximilians-Universität Würzburg, Abschluss des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
November 2017 bis Oktober 2018	Praktisches Jahr
November 2018	Abschluss des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
Februar 2019	Erhalt der Approbation