

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Studie zur Beeinflussung des Schlafes unter der Anwendung  
von Kranialer Elektrostimulation durch Alpha-Stim 100**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Boris Jan Wagenseil**

aus Hannover

Datum der Promotion: 12. September 2014



*Ich widme diese Arbeit  
meiner Frau Ísis*

# Zusammenfassung

**Ziel** An schlafgesunden Frauen sollten in einer kontrollierten Untersuchung die Auswirkungen Krania-ler Elektrostimulation (CES) mit 0,5 Hz und 100  $\mu$ A mittels ALPHA STIM 100 auf die Verminderung der Schlafeffizienz untersucht werden.

**Methoden** Wir führten eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie an 40 schlafgesunden weibli-chen Probanden zwischen 18 und 35 Jahren durch. Jede Probandin absolvierte zwei Nächte, in denen Po-lysomnographien erfolgten. In der zweiten Nacht wurde CES mittels ALPHA-STIM 100 angewendet. Die Probandinnen wurden randomisiert der Active- bzw. der Sham-Gruppe zugewiesen. Es wurden die Schlaf-parameter *Schlafeffizienz*, *Einschlaflatenz*, *S1-*, *S2-*, *S3-* und *REM-Latenz* sowie das Herzfrequenzprofil aus-gewertet. Die gewonnenen EEG-Daten wurden mittels quantitativer EEG-Analyse auf Frequenzänderungen untersucht.

**Ergebnisse** In der Untersuchung fanden sich keine Hinweise für unmittelbare Einflüsse von ALPHA-STIM 100 auf den Schlaf. Die untersuchten Parameter *Schlafeffizienz*, *Einschlaflatenz*, *S1-*, *S2-*, *S3-* und *REM-Latenz*, *Anteil der Schlafstadien* sowie *Herzfrequenz* vor und nach Stimulation ergaben nach der An-wendung von ALPHA-STIM 100 keine signifikanten Abweichungen der Active-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Sham). In der quantitativen Analyse fanden sich Hinweise für einen Frequenz senkenden Einfluss auf das tiefe  $\alpha$ -Band (8 Hz - 10 Hz).

**Diskussion** Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage ist im besten Falle von einem reproduzier-baren Effekt auf die im EEG gemessene  $\alpha$ -Frequenz bei der Anwendung von CES mit höheren Stromstär-ken als 100  $\mu$ A und vermutlich auch höheren Frequenzen als 0,5 Hz und einer Applikation direkt an der Schädelkalotte auszugehen. Einflüsse auf die Schlafparameter fanden sich nicht. Der in der quantitativen EEG-Analyse gefundene Effekt auf das tiefe  $\alpha$ -Band wäre in einer Studie mit ausreichender Effektstärke zu überprüfen.

# Abstract

**Objective** The effects of Cranial Electrostimulation (CES) with 0,5 Hz and 100  $\mu$ A using ALPHA-STIM 100 on decreasing sleep efficiency were studied in a controlled trial on sleep healthy female subjects.

**Methods** We conducted a randomized, controlled clinical study on 40 sleep healthy female subjects at the age between 18 and 35 years. Every subject completed two nights of Polysomnography. During the second night CES using ALPHA-STIM 100 was applied. Subjects were randomized into an active or sham group. The sleep parameters *sleep efficiency*, *S1*, *S2*, *S3* and *REM latency* and their respective portions of the total sleep time as well as the *heart frequency profiles* were compared between the groups.

**Results** The study did not reveal direct influences of ALPHA-STIM 100 on sleep. The comparison of the parameters *sleep efficiency*, *sleep onset latency*, *S1*, *S2*, *S3* and *REM latency*, portions of the sleep stages as well as *heart frequency* before and after the application of ALPHA-STIM 100 among the active group and the control group did not reveal significant differences. In the quantitative analysis of the recorded EEG-data we found evidence for an influence of CES on lowering the frequency of the lower  $\alpha$ -frequency range (8 Hz - 10 Hz).

**Discussion** At the best, we found an effect of CES on the  $\alpha$ -frequency, that is reproducible. If so, the effect of lowering the lower  $\alpha$ -frequency range might be stronger when using higher currents than 100  $\mu$ A and probably frequencies higher than 0,5 Hz as well as the application not on the earlobe but directly over the cranium for better conductance. Influences of the effect on the lower  $\alpha$ -frequency range in the quantitative EEG analysis have to be tested in another study with sufficient effect size.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Schlaf . . . . .	1
1.1.1 Schlaf-Wach-Rhythmus . . . . .	1
1.1.2 Elektroenzephalogramm (EEG) . . . . .	2
1.1.3 Schlafstadien . . . . .	2
1.1.4 Herzfrequenz . . . . .	4
1.2 Polysomnographie . . . . .	5
1.2.1 Parameter und Normwerte . . . . .	6
1.3 Insomnie . . . . .	8
1.3.1 Prävalenz der Insomnie . . . . .	10
1.3.2 Risikofaktoren . . . . .	10
1.3.3 Soziale Bedeutung . . . . .	11
1.3.4 Therapie der Insomnie . . . . .	11
1.4 Kraniale Elektrostimulation (CES) . . . . .	13
1.4.1 ALPHA-STIM 100 . . . . .	13
1.4.2 Angenommene Wirkweise . . . . .	14
1.4.3 Schlaf und Anästhesie bei Katzen . . . . .	14
1.4.4 Forschungsstand der Insomniebehandlung . . . . .	15
1.4.5 Direkt messbare Effekte . . . . .	16
1.4.6 Zyklusbedingte Schlafveränderungen . . . . .	17

<b>2 Fragestellung</b>	<b>18</b>
2.1 Fragestellung . . . . .	18
2.1.1 Primärparameter . . . . .	18
2.1.2 Sekundärparameter . . . . .	18
2.2 Zielgruppe . . . . .	19
<b>3 Methoden</b>	<b>20</b>
3.1 Literaturrecherche . . . . .	20
3.2 Fallzahlschätzung . . . . .	20
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	21
3.3 Studiendesign . . . . .	21
3.3.1 Blindung . . . . .	22
3.3.2 Randomisierung . . . . .	22
3.4 Studienablauf . . . . .	22
3.4.1 Rekrutierung . . . . .	22
3.4.2 Versuchsaufbau . . . . .	23
3.4.3 Vorbereitung und Untersuchungsablauf . . . . .	26
3.5 Datenverarbeitung . . . . .	29
3.5.1 Kollektivbeschreibung . . . . .	29
3.6 Auswertung . . . . .	29
3.6.1 Schlafauswertung . . . . .	29
3.6.2 Daten . . . . .	31
3.6.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse . . . . .	31
3.6.4 Quantitative EEG-Analyse . . . . .	32
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1 Schlafeffizienz . . . . .	34
4.2 Einschlaf latenz . . . . .	35
4.3 Latenzen der einzelnen Schlafstadien . . . . .	37
4.3.1 S1-Latenz . . . . .	37
4.3.2 S2-Latenz . . . . .	38
4.3.3 S3-Latenz . . . . .	38
4.3.4 REM-Latenz . . . . .	40

*Inhaltsverzeichnis*

4.4	Schlafstadienanteile . . . . .	40
4.5	Herzfrequenz vor und nach Stimulation . . . . .	42
4.5.1	Herzfrequenzprofile in der Anwendungsphase . . . . .	45
4.6	Quantitative EEG-Analyse . . . . .	45
4.6.1	Ergebnisse der Active-Gruppe . . . . .	45
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
5.1	Ergebnisse . . . . .	49
5.1.1	Schlafstadien . . . . .	49
5.1.2	Herzfrequenz . . . . .	50
5.1.3	Quantitative EEG-Analyse . . . . .	50
5.2	Schlussfolgerung . . . . .	51
5.2.1	Ausblick . . . . .	51
	<b>Literatur</b>	<b>53</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>57</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>58</b>
	<b>Curriculum vitae</b>	<b>59</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>60</b>



# Abkürzungsverzeichnis

<b>AASM</b>	Amerikanische Akademie für Schlafmedizin. Hier: Das von der Akademie im Jahr 2007 veröffentlichte Manual zur Schlafauswertung
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CES</b>	Kraniale Elektrostimulation
<b>CRF</b>	Case Report Form
<b>DSM-IV-TR</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EDF</b>	European Data Format for Biosignals
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EMG</b>	Elektromyogramm
<b>EOG</b>	Elektrookulogramm
<b>ESS</b>	Epworth Sleepiness Scale
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration
<b>FFT</b>	Fast Fourier Transformation
<b>FNE</b>	First Night Effect
<b>GND</b>	Masse: engl. für <i>chassis ground</i>
<b>GSD</b>	Global Sleep Dissatisfaction
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, zehnte Auflage

## *Abkürzungsverzeichnis*

<b>ICSD-2</b>	International Classification of Sleep Disorders, zweite Auflage
<b>ICR</b>	Intercostalraum
<b>Mm</b>	Musculi
<b>N1</b>	Schlafstadium 1 nach AASM (2007)
<b>N2</b>	Schlafstadium 2 nach AASM (2007)
<b>N3</b>	Schlafstadium 3 nach AASM (2007)
<b>NBRAG</b>	Nichtbenzodiazepinrezeptoragonisten
<b>NREM</b>	non-Rapid Eye Movement
<b>NSC</b>	Nucleus suprachiasmaticus
<b>PSG</b>	Polysomnographie
<b>PSQI</b>	Pittsburgh Sleep Quality Index
<b>R&amp;K</b>	Rechtschaffen und Kales. Hier: Das von Rechtschaffen und Kales 1968 herausgegebene Manual zur Schlafauswertung
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>S1</b>	Schlafstadium 1 nach Rechtschaffen und Kales (1968)
<b>S2</b>	Schlafstadium 2 nach Rechtschaffen und Kales (1968)
<b>S3</b>	Schlafstadium 3 nach Rechtschaffen und Kales (1968)
<b>S4</b>	Schlafstadium 4 nach Rechtschaffen und Kales (1968)
<b>SEI</b>	Sleep Efficiency Index
<b>SOL</b>	Sleep Onset Latency: Zeit zwischen »Licht aus« und der Epoche S2 oder REM
<b>SPT</b>	Sleep Period Time
<b>SWS</b>	Slow-Wave-Sleep
<b>TBT</b>	Total Bed Time

## *Abkürzungsverzeichnis*

<b>tDCS</b>	Transcranial Direct Current Stimulation
<b>TIB</b>	Time In Bed
<b>TST</b>	Total Sleep Time
<b>WASO</b>	Wake After Sleep Onset

# 1 Einleitung

Der Mensch verbringt im Mittel etwa ein Drittel seines Lebens mit Schlafen (Foster und Wulff, 2005). Die genaue Funktion des Schlafes ist bisher wissenschaftlich nicht vollständig geklärt.

Gesichert ist, dass länger bestehende Störungen des Schlafes körperliche und kognitive Leistungseinbußen sowie psychische Störungen verursachen können (Krystal et al., 2003). Störungen des Schlafes, also Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen, erlebt nahezu jeder Mensch im Laufe seines Lebens. Die Ursachen sind vielfältig und die Symptomatik oft nur von kurzer Dauer. Das regelhafte Auftreten oder die Chronifizierung sind häufig und lassen sich nur selten ohne medizinische Hilfe beheben (Roth, Hajak und Ustün, 2001). Die Leistungseinbußen, aber vor allem die enorme psychische Beeinträchtigung, haben Auswirkungen auf das unmittelbare Umfeld der an einer Schlafstörung erkrankten Person (Foster und Wulff, 2005). Einen Großteil der Störungen, die vor allem mit zunehmendem Alter auftreten, machen die Insomnien aus (Richardson und Doghramji, 2005).

Bisher ließen sich hauptsächlich mittels Pharmaka und Verhaltenstherapie Erfolge erreichen (Drake, Roehrs und Roth, 2003). Unter vielen Therapieansätzen findet sich auch die Kraniale Elektrostimulation (CES), bei der geringe Wechselströme erzeugt und über zwei am Kopf befestigte Elektroden weitergeleitet werden, die Einfluss auf das Schwingungsverhalten von Neuronenpopulationen nehmen sollen. Das schon seit mehreren Jahren auf dem Markt befindliche, frei verkäufliche Gerät ALPHA-STIM 100 von ELECTROMEDICAL PRODUCTS INTERNATIONAL INC., USA wurde für unsere Untersuchung benutzt.

## 1.1 Schlaf

### 1.1.1 Schlaf-Wach-Rhythmus

Der zyklische Wechsel von Wach- und Schlafzustand des Menschen orientiert sich im Allgemeinen am Sonnenlicht. Das gesellschaftliche Leben orientiert sich am Tag-Nacht-Zyklus der zugrundeliegenden Region. Unser Bewusstsein unterliegt einem physiologischen Zeitgeber, der uns auch unter Abwesenheit von Tageslicht in diesem Rhythmus hält. Dieser Rhythmus, der äußeren Einflüssen unterliegt, und auch bewusst be-

## 1 Einleitung

einflusst werden kann, z.B. im Schichtdienst, wird von einer inneren Uhr, dem im Hypothalamus gelegenen Nucleus suprachiasmaticus (NSC) gesteuert. Der Schlaf-Wach-Zyklus wird von diesem Neuronenverbund auch unter Isolation und Kunstlicht bei 24 Stunden stabilisiert, wobei individuelle Abweichungen möglich sind (Zee und Vitiello, 2009; Foster und Wulff, 2005). Dem der inneren Uhr unterworfenen Rhythmus entgegen wirkt das homöostatische Schlafbedürfnis, welches von der Aktivität des Organismus abhängig ist, und das zunimmt, je länger das Individuum wach ist (Chokroverty, 2010).

### 1.1.2 EEG

Mit der von Hans Berger 1929 entwickelten Elektroenzephalografie (Berger, 1929) gelang es systematisch, die Summenpotentiale über der Gehirnoberfläche an verschiedenen Stellen des Kopfes abzuleiten. Hierbei werden mittels auf der Kopfhaut aufgeklebten Elektroden Potentialschwankungen aufgezeichnet. Diese Potentialschwankungen geben die Summenaktivität der nahe beieinander liegenden Neuronenverbände wieder, wobei aber auch tiefer gelegene Schichten das Summenpotential beeinflussen (Schmidt, 2000). Es stellte sich heraus, dass je nach Bewusstseinszustand bestimmte Muster und Frequenzen vorherrschen. Berger stellte fest, dass mit dem Schluss der Augen im entspannten Wachzustand der Frequenzbereich zwischen 8 Hz und 13 Hz im EEG vorherrscht ( $\alpha$ -Frequenzband). Mit geöffneten Augen wird  $\alpha$  unterdrückt und es herrschen höhere Frequenzen vor, vor allem im  $\beta$ -Frequenzband (14 Hz bis 22 Hz). Die  $\alpha$ -Aktivität wird mit zunehmender Schlaftiefe (s.u.) unterdrückt. Die Veränderung der Frequenzdominanz und das Auftreten unterschiedlicher, spezifischer Muster des im Schlaf abgeleiteten EEG wurden von Loomis, Harvey und Hobart (1937) systematisiert und Schlafstadien erstmals definiert. Mehrere Arbeiten befassten sich nach dieser Veröffentlichung mit der  $\alpha$ -Aktivität und dem Übergang in Perioden, in denen tiefere Frequenzbänder, das  $\theta$ -Band [4 Hz-7 Hz] und das  $\delta$ -Band [0,1 Hz-4 Hz] vorherrschen (Silber et al., 2007; Klimesch, 1999; Rechtschaffen und Kales, 1968). Insgesamt ist die  $\alpha$ -Aktivität die dominante Frequenz des menschlichen EEG. Schlaf und Schlafstörungen, Konzentration und Gedächtnis hängen stark von der Grundaktivität ab. Diese ist interindividuell sehr unterschiedlich. Messungen, die sich auf die  $\alpha$ -Frequenz beziehen, sollten immer Normalwerte, die unbeeinflusste  $\alpha$ -Grundaktivität, der Probanden mit erfassen (Klimesch, 1999).

### 1.1.3 Schlafstadien

Der Systematisierung von Schlafstadien geschieht über die Analyse unterschiedlicher (Re-) Aktionen des Schlafenden. Ein bei genauer Beobachtung sichtbares Merkmal des Schlafenden sind dessen Augenbewegungen, die phasenweise während des Schlafes auftreten, die Rapid Eye Movement (REM)-Phasen. Allein durch diese Beobachtung lässt sich der Schlaf in zwei Phasen einteilen: eine mit schnellen Augenbewegun-

## 1 Einleitung

gen – REM – und eine ohne diese – non-Rapid Eye Movement (NREM). Mit dem EEG wurde es möglich, die elektrischen, summierten Potentialschwankungen der Gehirnoberfläche im Schlaf abzuleiten. Abgesehen von Körperlageänderungen zur Entlastung gibt es Phasen, in denen die Muskelaktivität ohne zielgerichtete Bewegung variiert. Diese lässt sich im Elektromyogramm (EMG) ablesen. Die EEG-Aktivitäten, die Bewegungen der Augen bei geschlossenen Lidern – mittels Elektrookulogramm (EOG) erfassbar – und die Muskelaktivitäten ergeben eine konzertierte Abfolge von Aktivitätsmustern, die zu einer Stadieneinteilung des Schlafes führte. Die anhand von EEG, EOG und EMG gefundenen Muster führten zu einer weiteren Untergliederung des NREM-Schlafes. 1968 veröffentlichten Rechtschaffen und Kales ein Handbuch, in dem die genannten Schlafstadien und Regeln zur Einteilung definiert wurden. Rodenbeck et al. (2006) veröffentlichten Veränderungen, um die bis dahin gültigen Regeln und Definitionen der Schlafstadien anhand der gewonnenen Erfahrungen zu verbessern (vgl. Penzel und Conradt, 2000). Das von der Amerikanischen Akademie für Schlafmedizin im Jahr 2007 veröffentlichte Manual (im folgenden AASM) enthält überarbeitete Definitionen und Regeln zur Schlafauswertung (American Academy of Sleep Medicine, 2007). Bis dahin galt das von Rechtschaffen und Kales 1968 herausgegebene Manual (im weiteren R&K) als Goldstandard zur Einteilung und Auswertung des Schlafes. Das AASM kann als Überarbeitung von R&K verstanden werden. Zum einen wurde der Interpretationsspielraum für die Schlafstadienbewertung minimiert, zum anderen flossen die von einer Vielzahl durchgeführter Studien gewonnenen Erfahrungen seit Erscheinen von R&K mit ein. Das AASM definiert folgende NREM-Stadien:

**Schlafstadium 1 (N1):** N1 zeichnet sich im EEG durch niedrigamplitudige Aktivität vorrangig um 4 Hz - 7 Hz aus. Mit einem bevorstehenden Übergang in das nächst tiefere Stadium (Rodenbeck et al., 2006) werden Vertexwellen assoziiert. Dies sind scharf konturierte Wellen mit einer Dauer unter einer halben Sekunde. Im EOG sind langsame Augenbewegungen erkennbar.

**Schlafstadium 2 (N2):** Definierend für N2 sind K-Komplexe und Schlafspindeln. Bei ersteren handelt es sich um eine höheramplitudige Welle mit negativem Ausschlag, unmittelbar gefolgt von einem positiven Ausschlag mit einer Musterdauer von  $\geq 0,5$  s. Bei Schlafspindeln handelt es sich um spindel-förmige Frequenzbänder zwischen 11 Hz und 16 Hz über mindestens 0,5 s Dauer.

**Schlafstadium 3 (N3):** N3 wird auch als Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet. Das vorherrschende Frequenzband liegt zwischen 0,5 Hz und 2 Hz bei einer Amplitude zwischen negativem und positivem Scheitel von 75  $\mu$ V. Auch hier können Schlafspindeln auftreten.

Bei R&K wurde N3 in die Stadien Schlafstadium 3 (S3) und Schlafstadium 4 (S4) untergliedert. Diese Untergliederung wurde in den AASM-Empfehlungen von 2007 aufgegeben und S3 und S4 wurden zu N3

## 1 Einleitung

zusammengefasst. Nach AASM wird REM definiert als konjugierte, irreguläre Augenbewegungen mit Sägezahnwellenmuster um 2 Hz - 6 Hz im EOG und transients Muskelaktivität. Dem REM-Stadium wird ein Großteil der Traumaktivität zugeschrieben (Chokroverty, 2010; Richardson und Doghramji, 2005).

**Hypnogramm** Die Auswertung eines EEG nach Einteilung in Schlafstadien, ob nach R&K oder AASM, führt zu einem Hypnogramm. In Abbildung 1.1 werden zwei Charakteristika des Schlafes deutlich: 1. Die

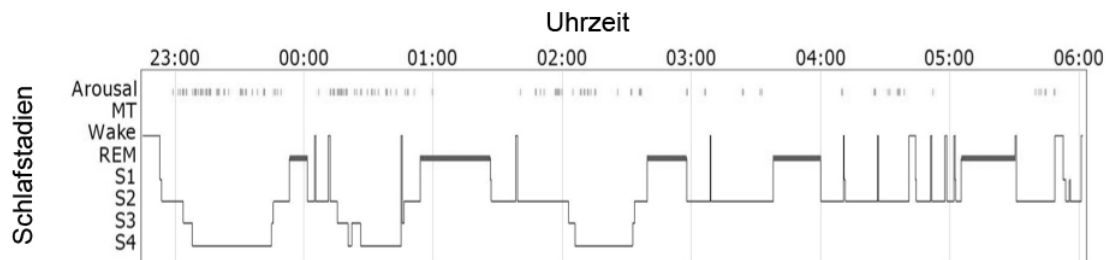


Abbildung 1.1: Hypnogramm der PSG einer Probandin dieser Studie

regelmäßige, in mehreren Zyklen auftretende Abfolge der NREM-Stadien N1 bis N3, gefolgt von REM, und 2. die Veränderung der Phasendauer von NREM zu REM im Verlauf des Schlafes. Persistierende Störungen dieser Schlafarchitektur sind Hinweise auf tiefgreifende Schlafstörungen (Richardson und Doghramji, 2005).

### 1.1.4 Herzfrequenz

Zur Untersuchung des Herzrhythmus im Schlaf gibt es keine Leitlinien, insbesondere für die Insomnie gibt es keine Studien, die Abweichungen von der Norm definieren. Die folgenden Normwerte, Empfehlungen und Definitionen sind der Übersichtsarbeit von Caples et al. (2007) entnommen.

**Normwerte** Es wurde beobachtet, dass die Herzfrequenz im Schlaf absinkt. Die geringste Frequenz herrscht während des NREM-Schlafes, im Mittel  $43 \text{ min}^{-1}$  bei Männern und  $47,5 \text{ min}^{-1}$  bei Frauen. Die Normfrequenz im Schlaf liegt damit unter der des Wachzustandes. Dementsprechend ist eine Sinustachykardie als eine anhaltende Herzfrequenz größer  $90 \text{ min}^{-1}$  definiert. Für Kinder gelten diese Werte nicht, da die Herzfrequenz mit zunehmendem Alter und Schlagvolumen abnimmt und sich individuell sehr unterschiedlich auf die Frequenzabsenkung während der Nacht auswirkt.

**Empfehlungen zur EKG-Analyse** Für eine aufwändige Elektrokardiogramm (EKG)-Analyse sind viele Elektroden erforderlich, die im Schlaf losgerissen werden können. Als Kompromiss wird die Ableitung II nach Einthoven über eine Elektrode im 2. Intercostalraum (ICR) auf der Medioklavicularlinie rechts und eine Ableitung im 6. ICR in der frontalen Axillarlinie links abgeleitet. Außer myokardialen Ischämiezeichen und der Lokalisierung von Breitkomplextachykardien lassen sich so die meisten Rhythmusstörungen und Frequenzveränderungen erfassen.

## 1.2 Polysomnographie

Der diagnostische Goldstandard mit der höchsten Spezifität und Sensitivität für Schlafstörungen ist die Polysomnographie (PSG) (Mayer et al., 2009). Der Standard besteht aus den folgenden Messmethoden (American Academy of Sleep Medicine, 2007):

- EEG: je nach Fragestellung mit einer unterschiedlichen Anzahl an Elektroden
- Elektroofukografie: diese misst die Veränderung des Ruhepotentials zwischen zwei Elektroden, die seitlich, oberhalb bzw. unterhalb der Augen auf der Haut befestigt werden. Die Augenbewegungen sind über Potentialänderungen messbar.
- Elektromyogramm: Die Ableitung über den Musculi (Mm) mentales beidseits dient zur Erfassung von Kieferbewegungen, z.B. Bruxismus, die Ableitung über den Mm tibiales anteriores beidseits zur Erfassung von Beinbewegungen, z.B. beim Syndrom der unruhigen Beine
- Dreipunkt-EKG: hier ist vor allem das Frequenzprofil von Interesse
- Messung des Atemflusses mittels Nasenkanüle
- Atemexkursionen werden durch Dehnungsänderungen von um Thorax und Abdomen befestigter Gurte gemessen
- Pulsoxymetrie: Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes
- Körperlage

In Abhängigkeit von der Fragestellung wird der Schlaf zusätzlich mit Kamera und Mikrofon dokumentiert.

Die abgegriffenen Messdaten werden heute üblicherweise in Echtzeit über ein spezielles Gerät digitalisiert und auf einem Computer gespeichert. Nach abgeschlossener Aufzeichnung können die Daten von



## 1 Einleitung

einem Scorer ausgewertet werden: Eine spezialisierte Software stellt die Aufzeichnungsdaten in einer Übersicht dar. Standardmäßig wird zur Auswertung immer ein Aufzeichnungsfenster von 30 s betrachtet – eine *Epoche*. Die Zusammenschau der polysomnographischen Daten (EEG, EKG, EOG u.s.w.) erlaubt es, einer Epoche nach den o.g. Kriterien ein Schlafstadium zuzuordnen. Nachdem allen Epochen einer Nacht ein Schlafstadium zugeordnet wurde, erstellt die Software eine Übersicht der daraus gewonnenen Daten. Ein wichtiges Resultat ist das Hypnogramm (siehe Abb. 1.1), das Aufschluss über die Schlafstadienabfolge und Schlafstadiendauer gibt – die Schlafarchitektur.

### 1.2.1 Parameter und Normwerte

Die wichtigsten Werte, die in der Polysomnographie in Bezug auf Insomnien erhoben werden, sind:

**Sleep Period Time (SPT)** Zeit im Bett abzüglich der Wachzeit bis zum Schlafbeginn und abzüglich der Wachzeit nach der letzten Schlafepoche. Die von Danker-Hopfe et al. (2005) ermittelten mittleren Perzentile für die Altersgruppen der 20- und 30-Jährigen:  $P50_{20} = 465$  min,  $P50_{30} = 450$  min.

**Total Sleep Time (TST)** die Gesamtschlafdauer einer Aufzeichnung abzüglich aller Wachereignisse.  $P50_{20} = 440$  min,  $P50_{30} = 410$  min (Danker-Hopfe et al., 2005).

**Time In Bed (TIB)** die Zeit zwischen »Licht aus« und »Licht an« einer Aufzeichnungsnacht

**Sleep Onset Latency (SOL)** Die Dauer bis zum ersten N2- oder REM-Ereignis.  $P50_{20} = 14$  min,  $P50_{30} = 22$  min (Danker-Hopfe et al., 2005).

**Sleep Efficiency Index (SEI)**  $[TST/TIB]*100$

**S1%** die Gesamtdauer, die während der Aufzeichnung in Schlafstadium 1 (S1) verbracht wurde (Anteil von S1 an SPT)

**S2%** Anteil von Schlafstadium 2 (S2) an SPT

**SWS%** Anteil von S3 plus S4 an SPT

**REM%** Anteil von REM an SPT

**WASO%** Anteil von Wachphasen an SPT

**S1-Latenz** Zeit bis zum ersten S1-Ereignis

**S2-Latenz** Zeit bis zum ersten S2-Ereignis

## 1 Einleitung

**SWS-Latenz** Zeit bis zum ersten S3- oder S4-Ereignis

**REM-Latenz** Zeit bis zum ersten REM-Ereignis

Die Wertermittlungen werden üblicherweise nach »Licht aus« gemessen. Dieser Zeitpunkt muss zu jeder Polysomnographie, ebenso wie »Licht an«, festgehalten werden. Wenn nicht anders vermerkt beziehen sich Start und Endpunkte auf diese zwei Zeitpunkte. Für die hier aufgeführten Parameter wurden in der Arbeit von Danker-Hopfe et al. (2005) Perzentilkurven von Untersuchungen an 198 schlafgesunden Probandinnen und Probanden im Alter von 20 bis 95 Jahren erarbeitet. Da in unserer Arbeit mit Probandinnen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren gearbeitet wurde, werden die von Danker-Hopfe et al. ermittelten Werte für die Altersgruppen 20 und 35 Jahre und die Perzentile 10, 50 und 90 in Tabelle 1.1 (20-Jährige) und Tabelle 1.2 (35-Jährige) aufgeführt.

Tabelle 1.1: Perzentile der Schlafparameter bei 20-Jährigen

Parameter	P10	P50	P90
SPT [min]	385	465	485
TST [min]	380	440	465
SOL [min]	6	14	28
REM-Latenz [min]	55	75	155
SEI [%]	88	94	96
S1%	2	5	10
S2%	42	48	56
SWS%	15	18	26
REM%	15	21	27
WASO%	<1	1-2	12

Tabelle 1.2: Perzentile der Schlafparameter bei 35-Jährigen

Parameter	P10	P50	P90
SPT [min]	388	451	478
TST [min]	358	415	461
SOL [min]	6	22	48
REM-Latenz [min]	56	69	115
SEI [%]	79	88	96
S1%	3	5	11
S2%	44	51	59
SWS%	9	15	20
REM%	15	20	25
WASO%	2	6	13

## 1 Einleitung

Goel, Kim und Lao (2005) haben an 16 schlafgesunden Männern und 15 schlafgesunden Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren die Geschlechtsunterschiede in der PSG untersucht und stellten dabei fest, dass junge erwachsene Frauen eine bessere Schlafqualität haben als Männer gleichen Alters. Sie ermittelten eine signifikant kürzere SOL mit  $9,3 \text{ min} \pm 5,6 \text{ min}$  (Männer  $23,2 \text{ min} \pm 16,3 \text{ min}$ ) und eine größere Schlafeffizienz mit  $96,6 \% \pm 2,3 \%$  (Männer  $93,0 \% \pm 4,8 \%$ ). Anteilig waren S1% und S2% nicht signifikant verschieden, die Latenz bis zum ersten Auftreten bei den Frauen aber geringer: die S1-Latenz betrug  $9,3 \text{ min} \pm 5,6 \text{ min}$  (Männer:  $23,4 \text{ min} \pm 16,3 \text{ min}$ ), die S2-Latenz  $13,7 \text{ min} \pm 6,8 \text{ min}$  (Männer:  $28,1 \text{ min} \pm 16,5 \text{ min}$ ). Eine Beeinflussung durch orale Kontrazeptiva konnten Goel, Kim und Lao nicht feststellen.

### 1.3 Insomnie

Zu den häufigsten Beeinträchtigungen des Schlafes gehören Ein- und Durchschlafstörungen, sowie mangelnde Erholung. Diese Störungen werden unter dem Begriff Insomnie subsumiert (Richardson und Doghramji, 2005). Derzeit existieren für die Insomnie drei gebräuchliche Klassifikationen: die International Classification of Sleep Disorders, zweite Auflage (ICSD-2), das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) und die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, zehnte Auflage (ICD-10). In der ICSD-2 wird die Symptomatik der Insomnie definiert als »wiederholtes Auftreten von Problemen bezüglich Ein- und Durchschlafstörungen, Schlafdauer oder Schlafqualität, die trotz ausreichend zur Verfügung stehender Zeit und Möglichkeiten zum Schlafen auftreten und zu einer Beeinträchtigung des Befindens am Tage führen« (Peter, Penzel und Peter, 2007). Dem DSM-IV-TR zufolge ist Insomnie eine über mindestens einen Monat bestehende Kombination aus Ein-, Durchschlafstörung und / oder nicht erholsamen Schlaf. In der ICD-10 Definition muss die Schlafstörung in mindestens drei Nächten einer Woche auftreten (Richardson und Doghramji, 2005; Walsh, 2004; Peter, Penzel und Peter, 2007; Drake, Roehrs und Roth, 2003).

Bis zum Beginn des neuen Jahrtausends wurde Insomnie im Allgemeinen als Symptom anderer Krankheiten, insbesondere der Depression, verstanden. Mittlerweile hat sich eine Differenzierung der Insomnie zur eigenen Entität etabliert (Krystal et al., 2003).

Das DSM-IV untergliedert in Primäre und Sekundäre Insomnie. Die Primäre Insomnie ist hierbei als Ausschlussdiagnose zu verstehen: Neben anderen, die Insomnie verursachenden Schlafstörungen, müssen psychische und organische Erkrankungen ebenso ausgeschlossen werden wie Substanzmissbrauch. Neben Drogen und Medikamenten kommen hier vor allem Alkohol und Koffein in Betracht.

Die ICD-10 verwendet gleichbedeutend den Begriff »Nichtorganische Insomnie«. Im ICSD-2 werden

## 1 Einleitung

mehrere »insomnische Subtypen« differenziert (Richardson und Doghramji, 2005; Walsh, 2004; Peter, Penzel und Peter, 2007):

**Schlafanpassungsstörung (Akute Insomnie)** Durch ein Ereignis (Stressor) hervorgerufene Form der Insomnie, die sich durch Gewöhnung oder Vermeidung des Stressors zurückbildet

**Psychophysiologische Insomnie** Wird durch ein erlerntes, schlafverhinderndes Verhalten definiert

**Paradoxe Insomnie** Fehlwahrnehmung ohne objektivierbare Schlafstörung

**Idiopathische Insomnie** Definierend ist ein seit der Kindheit bestehender chronisch gestörter Nachtschlaf

**Insomnie durch psychiatrische Erkrankungen** Wichtigste Ursachen sind Sucht und Depressionen, die sich auch wechselseitig durch eine zuerst vorliegende Insomnie bedingen können

**Inadäquate Schlafhygiene** Schlafhygiene umfasst allgemeine und individuelle Empfehlungen, erholsamen Schlaf zu fördern. Das Nichtbeachten kann zur Insomnie führen oder ihr Entstehen begünstigen.

**Verhaltensbedingte Schlafstörung im Kindesalter** Die Insomnie im Kindesalter unterscheidet zwei Formen:

- Das Kind kann nur einschlafen, wenn die bei diesem Krankheitsbild atypischen Einschlafassoziationen vorhanden sind
- Inkonsequentes Erziehungsverhalten, bei dem die Erziehenden dem Kind keine geeigneten Reize setzen und keine Regeln zur Schlafenszeit und zu den Schlafassoziationen durchsetzen

**Insomnie durch Medikamente oder Substanzen** Neben Koffein, Tee und Drogen wirken mehrere Medikamente, wie  $\beta$ -Blocker, Hormone, Diuretika, Antiasthmatica u.a.m. stimulierend. Ferner können Benzodiazepine und Nicht-Benzodiazepinagonisten neben paradoxen Reaktionen durch Überhang (langwirksame Formen) und Fehleinnahme zur Insomnie führen

**Insomnie durch körperliche Erkrankung** Sekundäre Schlafstörung, bei der die Insomniesymptomatik im Vordergrund einer diese verursachenden Grunderkrankung steht

Insomnie ist in der Regel eine Störung, die nicht in jeder Nacht auftritt. Meist sind es wenige Nächte einer Woche, in der die Betroffenen unter der Schlafstörung leiden (Roth, Hajak und Ustün, 2001).

### 1.3.1 Prävalenz der Insomnie

Störungen des Ein- bzw. Durchschlafens treten häufig auf. Die meisten Autoren geben eine Prävalenz im Bereich zwischen 6 % und 15 % an (Drake, Roehrs und Roth, 2003; Roth, Hajak und Ustün, 2001). Verantwortlich für die unterschiedlichen Zahlen ist Walsh (2004) zufolge – der eine Prävalenzspannbreite der Insomnie zwischen 9 % und 50 % angibt – die Form der Datenerhebung: Zum einen ist die der Datenerfassung zugrundeliegende Definition – Insomnie als Symptom oder z.B. aufgeschlüsselt nach den diagnostischen DSM-IV-TR-Kriterien – entscheidend für die Sensitivität. Zum anderen ergeben Befragungen einer repräsentativen Population generell eine deutlich geringere Verbreitung von insomnischen Beschwerden als von Patienten im klinisch-praktischen Umfeld, da viele Erkrankungen auch insomnische Symptome hervorrufen.

Mehrere europäische Studien, die mit demselben Datenerhebungssystem und nach denselben Kriterien (DSM-IV-TR und ICSD-2) mittels Telefongesprächen eine Stichprobenpopulation untersuchten, kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Ohayon und Zulley (2001) stellten fest, dass 7 % der Befragten, der in Deutschland durchgeführten repräsentativen Studie, ihren Schlaf subjektiv als ungenügend empfanden (Global Sleep Dissatisfaction (GSD)), wobei in dieser Gruppe ca. 95 % ein Insomniesymptom beschrieben. Frauen waren mit 8,2 % signifikant häufiger betroffen als Männer (5,6 %). Ferner nahm die Prävalenz der Schlafunzufriedenheit mit dem Alter zu: Lag die Prävalenz bei den 15- bis 24-Jährigen noch bei 2,6 % stieg sie schon mit der nächsten Altersgruppe, den zwischen 25- und 44-Jährigen, auf 6,1 %. Die höchste Verbreitung lag bei den 45- bis 64-Jährigen (9,5 %) und den 65- bis 74-Jährigen (9,7 %). Vergleichbare Untersuchungen mit derselben Datenerhebungsmethode wurden auch in Frankreich, Großbritannien, Italien und Finnland durchgeführt, wobei die Ergebnisse insbesondere bezüglich der Geschlechter- und Altersverteilung vergleichbar waren, mit der Ausnahme, dass in Finnland die GSD im Mittel bei 11,7 % lag (Männer: 9,3 %; Frauen: 14,3 %) (Ohayon und Partinen, 2002). Die deutschlandweit durchgeführte Untersuchung von Wittchen et al. (2001) an 19.155 Probanden ergab, dass Insomnie mit 26,5 % prävalent ist (Frauen: 29,7 %; Männer: 21,8 %). Auch hier zeigte sich, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt. Die Studie ist besonders hervorzuheben, da hier neben den Patienten auch deren Ärzte zur Konsultation und zur Einschätzung über eine Schlafstörung bei dem jeweiligen Patienten befragt wurden. Die von Bixler et al. (2002) befragten 16.583 Probanden aus Pennsylvania, USA ergab, dass Insomnie mit 7,5 % prävalent ist (Frauen: 9,0 %; Männer: 5,9 %).

### 1.3.2 Risikofaktoren

Von den vielfältigen Ursachen, wie Substanzmissbrauch, psychiatrische und neurologische Grunderkrankungen, ist das Alter der größte Risikofaktor. Ferner spielt das Geschlecht eine große Rolle: Frauen sind

etwa 1,5 mal häufiger betroffen als Männer (Richardson und Doghramji, 2005; Roth, Hajak und Ustün, 2001) und leiden häufiger an insomnischen Beschwerden (Bixler et al., 2002; Krishnan und Collop, 2006).

### 1.3.3 Soziale Bedeutung

Hinzu kommt, dass die Chronifizierung, über deren mittlere Dauer in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden sind, nicht nur für das Individuum und dessen soziales Umfeld, sondern auch für die Gesellschaft eine Belastung darstellen: Die große Verbreitung der Insomnie sowie insomnischer Störungen verursacht durch Leistungseinbußen, Dienstaussfall und Behandlung enorme Kosten (Drake, Roehrs und Roth, 2003; Walsh, 2004). Schätzungen zufolge beliefen sich 1995 in den USA die Gesamtkosten für Arztbesuche und medizinische Behandlungen der Insomnie auf beinahe 12 Mrd. € und für Medikamente und andere Substanzen zur Schlafanstoßung – auch Alkohol – knapp 2 Mrd. € (Walsh und Engelhardt, 1999). Godet-Cayré et al. (2006) bezifferten die zusätzlichen Kosten für Arbeitsausfälle mit durchschnittlich 1473 € pro Insomniker und Jahr. Die zusätzlichen Fehltage pro Arbeiter unterschieden sich in dieser Untersuchung ebenfalls signifikant: Frauen mit Insomnie fehlten durchschnittlich 6,1 Tage pro Jahr, Männer 5,3 Tage pro Jahr, wobei in der Kontrollgruppe Frauen durchschnittlich 2,7 und Männer durchschnittlich 1,9 Tage pro Jahr fehlten. Daley et al. (2009) analysierten die direkten und indirekten Gesundheitskosten der Insomnie für die Provinz Quebec in Kanada und kamen auf eine Schätzung von jährlich 6,6 Mrd. Cdn\$. Die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe für die Konsultationen wurde mit 191,2 Mio. Cdn\$, für verschreibungspflichtige Medikamente mit 16,5 Mio. Cdn\$ geschätzt. Die Ausgaben für Alkohol zur Schlafanstoßung wurden auf 339,8 Mio. Cdn\$ geschätzt. Die größten Kostenfaktoren mit 76 % entstanden durch Arbeitsausfälle mit geschätzten 970 Mio. Cdn\$ und den auf Insomnie bezogenen Produktivitätsausfällen mit geschätzten 5 Mrd. Cdn\$.

### 1.3.4 Therapie der Insomnie

**Pharmakotherapie** Die breite symptomatische Behandlung der Insomnie begann mit der Markteinführung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoragonisten, den Benzodiazepinen, die im Gegensatz zu den bis dahin verwendeten Barbituraten keine Atemdepression verursachen, da die Wirkung auf den Hirnstamm fehlt, bei gleichzeitig hervorragender hypnotischer Wirkung. Diese Substanzen rufen keine Toleranzentwicklung hervor. Die unerwünschten Nebeneffekte sind ein hohes Abhängigkeitspotential und bei den langwirksamen Benzodiazepinen der Wirküberhang nach dem Aufwachen. Dies führte zur Entwicklung von Molekülen mit einer kürzeren Halbwertszeit und vollkommen anderen Molekülstrukturen, den Nichtbenzodiazepinrezeptoragonisten (NBRAg), wie ZOLPIDEM oder ZOPICLON (Drake, Roehrs und Roth, 2003; Parrino und Terzano, 1996).

## 1 Einleitung

Benzodiazepine und NBRAg haben einen Einfluss auf die Schlafarchitektur mit einer kürzeren SOL, einer verbesserten Schlaffeffizienz mit einer erhöhten TST und weniger Aufwachereignissen (Wake After Sleep Onset (WASO)) und einem höheren Anteil an N2, wobei SWS und REM vermindert sind (Parrino und Terzano, 1996).

Die Gabe von Benzodiazepinen oder NBRAg wird aufgrund der erhöhten Nebenwirkungsrate nicht empfohlen. Sedierende Antidepressiva werden aus diesem Grund in niedrigen Dosen zur Behandlung von Schlafstörungen häufig eingesetzt. Die unerwünschten Wirkungen in Bezug auf die Behandlung von Schlafstörungen sind bisher kaum untersucht worden (Mayer et al., 2009). Neben einer Störung der Schlafarchitektur vermindern Antidepressiva erholsamen Schlaf (Holshoe, 2009).

Der Einsatz von Antipsychotika mit schlaffördernder Wirkung gerade bei älteren, dementen oder verhaltensgestörten Patienten mit Schlafstörungen nimmt ebenfalls zu. Es gibt Hinweise für eine mit dieser Substanzgruppe in Zusammenhang stehenden erhöhten Mortalität. Kontrollierte Studien zur Insomniebehandlung existieren nicht (Mayer et al., 2009).

Weitere Pharmaka zur Insomniebehandlung sind sedierende Antihistaminika. Es existieren wenige Daten zur Effektivität bei Insomnie. Die synthetische Form des körpereigenen Melatonins, welches einen starken Einfluss auf zirkadiane Rhythmen besitzt, hilft vor allem bei Störungen, die durch eine antizirkadiane Lebensweise, wie zum Beispiel Schichtarbeit, hervorgerufen werden. Die Datenlage zur Effektivität bei Insomnie ist widersprüchlich (Morin und Benca, 2012; Mayer et al., 2009).

Frei verkäufliche Phytopharmaka werden ebenfalls eingesetzt. Für das am weitesten verbreitete Baldrian existieren Studien, in denen sich eine Verbesserung der Schlafqualität abzeichnet. Die Qualität der Studien wurde in der S3-Leitlinie zu Insomnien (Mayer et al., 2009) als unzureichend bewertet. Die medikamentöse Behandlung der Insomnie nimmt viele und zum Teil schwere Nebenwirkungen in Kauf, die ebenfalls Einfluss auf die Lebensqualität haben (Mayer et al., 2009; Morin und Benca, 2012).

**Kognitive Verhaltenstherapie** Diese Form der Behandlung umfasst mehrere psychologische und verhaltenstherapeutische Strategien um Faktoren zu eliminieren, die insomnische Beschwerden auslösen (Morin und Benca, 2012; Mayer et al., 2009). Die wichtigsten Formen sind (Morin und Benca, 2012; Mayer et al., 2009):

**Stimuluskontrolle** Schlafengehen, wenn man müde ist; Einhalten der Schlafhygiene; Zu festen Zeiten aufstehen. Diese Empfehlungen dienen zur Entwicklung geregelter Schlafgewohnheiten.

**Schlafrestriktion** Müdigkeit und Schlafdrang werden verstärkt

**Entspannungstechniken** Erwartungshaltungen zum Ein- und Durchschlafen können die Insomnie ebenfalls unterhalten. Dieser Faktor kann mit bewusster Entspannung eliminiert werden.

**Schlafhygiene** Neben einer angenehmen Umgebung sollten anregende Tätigkeiten im Bett/Schlafrum vermieden und keine Nahrungsmittel oder Substanzen, wie Drogen oder Alkohol, vor dem Schlafen konsumiert werden. Störende Geräusche, eine zu geringe oder zu hohe Umgebungstemperatur sowie Licht sollten ebenfalls vermieden werden.

Die Therapieerfolge der kognitiven Verhaltenstherapie sind mit denen der medikamentösen Therapie vergleichbar. 70 % - 80 % der Behandelten sprechen an. Bei bis zu 40 % lässt sich eine Remission erreichen (Morin und Benca, 2012). Neben dem Leidensdruck der Erkrankten, die nicht auf eine etablierte Behandlungsform ansprechen, machen die hohen Kosten unbehandelter Insomnien die Suche nach alternativen Behandlungsformen notwendig.

### 1.4 Kraniale Elektrostimulation (CES)

CES ist eine Technik, die vor über 60 Jahren in Russland entwickelt wurde. Giljarowski et al. (1956) beschrieben, wie schwache und starke, in 100 Hz-Impulsen abgegebene Ströme zu Verbesserungen des Schlafes bei psychisch Kranken führten. Bei dieser Technik wird dem Patienten über an den Ohren oder auf Höhe des Mastoids auf die Haut geklebten Elektroden ein Wechselstrom im  $\mu\text{A}$ -Bereich verabreicht.

In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde diese Technik auch in Europa und den USA intensiver untersucht. Ein genauer Wirkmechanismus ist bislang unbekannt. Die Studienlage ermöglichte es der US-amerikanischen Zulassungsbehörde US Food and Drug Administration (FDA), die Produktion und den Verkauf medizinischer Geräte zur CES für die Behandlung von Schmerzen, Depression, Angststörungen und Schlafstörungen zuzulassen (Kennerly, 2004).

#### 1.4.1 ALPHA-STIM 100

Eines der frei verkäuflichen Geräte zur CES ist ALPHA-STIM 100 von ELECTROMEDICAL PRODUCTS INTERNATIONAL INC., USA. Die Clip-Elektroden werden an den Ohrläppchen befestigt. Das mit einer 9 V-Batterie betriebene Gerät bietet für die Pulsfrequenz die Einstellungen 0,5 Hz, 1,0 Hz und 100 Hz. Die Stromstärke kann über ein Schiebepotentiometer zwischen 10  $\mu\text{A}$  und 600  $\mu\text{A}$  variiert werden. Die Wellenform ist bipolar und asymmetrisch (siehe Bild 1.2). Wahlweise kann ein Timer aktiviert werden, der die Stimulation nach 10 min, 20 min oder 60 min abschaltet. Der Hersteller bietet weitere ALPHA-STIM-Geräte



## 1 Einleitung

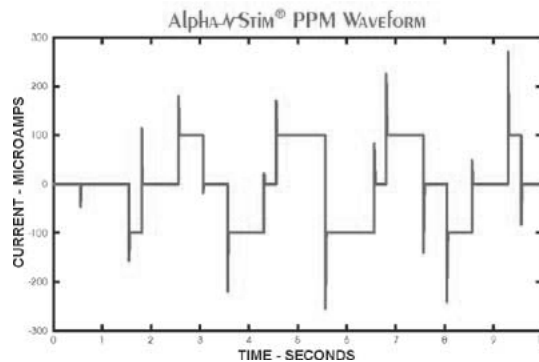


Abbildung 1.2: Alpha-Stim Wellenform

mit anderem Funktionsumfang an. Das Prinzip einer Stromabgabe über Clips, die an den Ohrläppchen befestigt werden können, sowie das proprietäre Wellenmuster sind allen Geräten gemein.

### Nebenwirkungen

Den Angaben des ALPHA-STIM 100 Herstellers zufolge kann die Anwendung unmittelbar vor dem Schlaf eine verlängerte Einschlafzeit verursachen. Diese ist reversibel und normalisiert sich nach Absetzen der Behandlung mit ALPHA-STIM 100.

### 1.4.2 Angenommene Wirkweise

Die Art, wie CES auf das Gehirn wirkt, ist unklar. Angenommen wird, dass es direkt auf das limbische System und/oder den Hypothalamus wirkt. Studien an Affen konnten zeigen, dass bis zu 46 % des abgegebenen Stroms in das Gehirn gelangten, mit der höchsten Konzentration im limbischen System (Gilula und Kirsch, 2005). Es wird postuliert, dass durch die Stimulation vermehrt bestimmte Neurotransmitter freigesetzt werden (Shealy et al., 1989).

### 1.4.3 Schlaf und Anästhesie bei Katzen

Ein Effekt der CES ist die Schmerzbehandlung. Papir-Kricheli und Magnes (1982) untersuchten diesen Effekt bei Katzen und stellten fest, dass bei einer Stromstärke von 45 mA bis 55 mA eine Anästhesie erreicht wird. Serman und Clemente (1962) stellten fest, dass Stimulationen bei Katzen, denen stereotaktisch Elektroden in das basale Vorderhirn implantiert wurden, Schlaf induziert werden konnte. Das abgeleitete EEG wies alle für den Schlaf typischen Eigenschaften auf. Die Impulsfrequenz lag zwischen 5 Hz und 250 Hz und hatte keinen Einfluss auf dieses Ergebnis.

#### 1.4.4 Forschungsstand der Insomniebehandlung

Auf die in der Recherche gefundenen Studien, die therapeutische Effekte der CES auf Insomnie fanden, soll hier näher eingegangen werden.

Feighner, Brown und Olivier (1973) und Rosenthal (1972) untersuchten ambulante psychiatrische Patienten und stellten fest, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den Patienten, die CES erhielten, Angst, Depression und sekundäre Insomnie signifikant abnahmen. In einer nicht kontrollierten Untersuchung von 24 Insomnikern fanden Achté, Kauko und Seppälä (1968) bei 20 der Probanden einen auf die Krankheit bezogenen »vorteilhaften Effekt« unmittelbar nach der Behandlung, ohne näher auf dessen Natur einzugehen. In der Nachkontrolle zwei Monate später fanden sich diese Effekte nicht mehr, weshalb die Autoren schon in der Veröffentlichung auf einen Suggestiveffekt durch die Behandlung schlossen.

Rosenthal und Wulfsohn (1970) führten eine Studie an psychiatrischen Patienten mit Schlafstörungen durch: Neben dem Rückgang von Schlafstörungen gaben viele der Probanden auch einen Rückgang von Angst auf Subjektivskalen an. Da die Patienten jedoch durch die Studie auch einen intensivierten Therapieplan durchliefen, wurden auch diese Ergebnisse als Suggestivresultat gewertet (Weiss, 1973).

#### Kontrollierte Untersuchungen und Objektivierung

Frankel, Buchbinder und Snyder (1973) untersuchten Patienten mit einer seit mindestens zwei Jahren bestehenden Schlafstörung. Mittels eines psychiatrischen Assessments wurden mögliche psychiatrische Diagnosen, soweit beurteilbar, ausgeschlossen, um mögliche Störfaktoren zu minimieren. Ziel war es, den Effekt von CES auf die Primäre Insomnie besser beurteilen zu können, da dieser nach Ansicht der Autoren bis zu jener Zeit kaum näher untersucht wurde. Die Probanden erhielten über 30 Tage jeweils einmal täglich eine CES-Anwendung. Vor und nach dieser Anwendungsperiode wurden je fünf PSG-Nächte durchgeführt, ferner ein für die Studie entworfener Schlaffragebogen mit Stimmungsskalen ausgefüllt und der Steroidgehalt im Urin gemessen. Die Studie fand keine signifikanten Ergebnisse. Weder gaben die Probanden ein subjektiv anderes Erleben an, noch fanden sich in der PSG Hinweise auf eine Veränderung der Schlafparameter.

Im selben Jahr veröffentlichte Weiss (1973) eine Studie, welche ebenfalls die während einer PSG erfassten EEG-Daten vor und nach einer CES-Behandlungsperiode verglich. Um Ungenauigkeiten vorhergehender Arbeiten zu vermeiden wurde ein doppelblind kontrollierter Aufbau gewählt. Weiss wies darauf hin, dass die Unterschreitung von 20 Behandlungseinheiten als Fehlerquelle vieler Studien zur CES diskutiert wurde. Um diese mutmaßliche Fehlerquelle auszuschalten, wurde an durch Zeitungsinserate geworbenen Probanden über 24 Tage täglich 15 min CES verabreicht. Hier fanden sich im Vergleich mit den Ausgangswerten durch die Behandlung mit CES eine signifikante Abnahme der Einschlafzeit, eine signifikante Zunahme der

## 1 Einleitung

Gesamtschlafdauer (TST, total sleep time) und eine signifikante Zunahme des  $\delta$ -Schlafes in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Weiss fasste bei erneutem Scoring Stadium 3 und 4 nach Rechtschaffen und Kales (1968) zusammen, nachdem ein signifikanter Anstieg der Stadium 4-Schlafzeit in der Verumgruppe gemessen wurde, um Messungenauigkeiten auszuschließen. Im Schlafragebogen fanden sich keine derart deutlichen Unterschiede: Beide Gruppen tendierten – die Active- stärker als die Sham-Gruppe – zu einem positiveren Urteil des subjektiven Empfindens bezüglich ihrer Schlafqualität. Weiss sieht hierin die Ursache für die fragwürdigen Ergebnisse vorausgegangener Studien. Ferner bemerkt der Autor, dass ein Teil der Sham-Gruppe über Wahrnehmungen wie Schwindel, »Pulsieren im Kopf«, »starke elektrische Reize« und »blaue Blitze« berichtete, während die Verumgruppe »Prickeln« über den Augen oder am Nacken angaben (die Stimulationselektroden wurden in dieser Studie oberhalb der Augen und im Nacken angebracht). Als mögliche Effekte diskutiert Weiss einen von Koegler, Hicks und Barger (1971) vorgeschlagenen Mechanismus der *Schlafkonditionierung* und eine mögliche direkte Wirkung der Elektrizität auf das Gehirn. Fragwürdig ist die Konditionierung, da der Abstand zwischen CES-Anwendung und Bettgehzeit mehrere Stunden betrug und dieses Intervall für eine Konditionierung zu lang ist (Weiss, 1973).

In der von Kirsch und Gilula (2007) erstellten Metaanalyse zu Effekten von CES, die auch die oben genannten Studien zur Insomnie z.T. mit einschließt, wurden 21 Studien verglichen, von denen 19 ausschließlich Beurteilungsskalen zur Effektbestimmung verwendeten. Im Mittel wurde CES über knapp acht Wochen angewendet und führte bei den Behandelten im Mittel zu einer über 75 %-igen Verbesserung der Insomniebeschwerden. In elf der verglichenen Studien wurden Patienten mit der Hauptdiagnose Insomnie eingeschlossen. Mehrere Studien untersuchten Fibromyalgiepatienten und Suchtbehandelte – für beide Gruppen hat die FDA CES ebenfalls zugelassen. Die Insomniebeschwerden ließen sich häufig auf die Grunderkrankung zurückführen.

### 1.4.5 Direkt messbare Effekte

Die dargestellte Forschung zu CES in der Insomniebehandlung beschäftigt sich zum einen mit Effekten, die mittels PSG erfassbar sind. Zum anderen spielen Langzeiteffekte, die mittels Fragebögen erfasst werden, eine große Rolle.

Unter Berücksichtigung der Studienlage bezüglich schlafrelevanter Parameter, die mittels PSG erhoben werden können, wiesen nur wenige Studien Hinweise auf direkt messbare Veränderungen auf. In der oben zitierten Untersuchung von Weiss (1973) wurde eine Zunahme des  $\delta$ -Schlafes nachgewiesen. Die Messungen erfolgten vor und nach einer Behandlungsperiode von über 22 Tageseinheiten.

## 1 Einleitung

Heffernan (1995) untersuchte die unmittelbare Auswirkung der CES-Anwendung auf die Stressparameter Hautleitfähigkeit, Pulsrate, EMG und Hauttemperatur. In allen Messungen stellte der Autor signifikante Abweichungen zur Kontrollgruppe und zur vor der CES-Anwendung gemessenen Baseline fest. Heffernan arbeitete mit ALPHA-STIM 100, wobei die Stromstärke in der Studie auf 100  $\mu$ A festgelegt wurde. In den Ergebnissen wurde je ein Messpunkt vor und nach der Stimulation verglichen. In der CES-Gruppe lagen die Herzfrequenzen nach der Anwendung bei 90 % der Probanden signifikant unter den Ausgangswerten, während sie in der Vergleichsgruppe unverändert blieben oder sogar höher waren. Direkt messbare Effekte, wie sie Heffernan fand, wurden in keiner anderen Studie vergleichbar erhoben.

Die Quantitative EEG-Analyse erfasst Frequenzanteile über einen festgelegten Zeitraum. Die EEG-Aufzeichnungsdaten werden dazu transformiert, üblicherweise mittels Fast Fourier Transformation (FFT) (Meer, 2010). CES ruft jedoch während der Anwendung massive Artefakte im EEG hervor, so dass die Daten für den Zeitraum der Applikation nicht in eine Auswertung eingehen können.

Die von Schroeder und Barr (2001) beschriebene Untersuchung zur Anwendung von CES mittels ALPHA-STIM 100 fand in der Quantitativen EEG-Analyse Hinweise für ein Absinken der mittleren  $\alpha$ -Frequenz, sowohl für 0,5 Hz als auch 100 Hz, wobei sich unter der Anwendung von 100 Hz auch ein Absinken der  $\alpha$ -Medianfrequenz zeigte. Die durch CES erzeugten EEG-Artefakte filterten Schroeder und Barr mittels einer Schaltung heraus, welche die von ALPHA-STIM 100 abgegebene Frequenz abgriff und von den EEG-Ableitungen wieder »subtrahierte« .

Kennerly (2004) beschrieb signifikante Anstiege durch die Anwendung von ALPHA-STIM 100 im EEG von  $\delta$ - und  $\gamma$ -Frequenzen über dem gesamten Kortex, ohne jedoch den Versuchsaufbau zu beschreiben. Es ist unklar, ob ein Filter verwendet wurde oder Pausen während der Anwendung eingelegt wurden, um artefaktfreie Aufzeichnungsintervalle zu erhalten. Ein Kontakt zu den Autoren ließ sich nicht herstellen.

### 1.4.6 Zyklusbedingte Schlafveränderungen

Es gibt Hinweise auf zyklusbedingte EEG- und Schlafveränderungen. Die Power-Spektren im  $\alpha$ -Bereich nehmen während der Ovulation ab (Vasileva, 2005). Ferner scheint die Lutealphase mit vermehrt gestörtem Schlaf assoziiert zu sein (Krishnan und Collop, 2006).

## 2 Fragestellung

CES kann möglicherweise zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden. Dass auch milde Depressionssymptome behandelbar wären, lässt die Technik noch interessanter erscheinen, da sich häufig Depression und Insomnie gegenseitig unterhalten. Wie im vorhergehenden Kapitel angemerkt, gibt es wenige Untersuchungen, die sich mit den Effekten und dem Wirkmechanismus von CES auseinandersetzen. Lässt man postulierte Wirkmechanismen außer acht und stützt sich auf die Ergebnisse der oben genannten Studien, wären messbare Effekte zu erwarten.

### 2.1 Fragestellung

Die zentrale Frage dieser Arbeit war, ob es unter der Anwendung von ALPHA-STIM 100 zu einem direkt messbaren Effekt auf einen oder mehrere Schlafparameter, die mit der PSG erfasst werden, kommt. Zur Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit wurde die PSG herangezogen: Die PSG ist weit verbreitet und die am besten evaluierte Messmethode in der Schlafmedizin. Sie ist der diagnostische Goldstandard in der Schlafmedizin und umfasst einige Parameter, die auch schon in anderen Studien unter Anwendung von CES bestimmt wurden.

#### 2.1.1 Primärparameter

Primär sind Veränderungen der Schlafeffizienz von Bedeutung. Als globaler, unspezifischer Schlafparameter reagiert dieser empfindlich auf Veränderungen. Die Hypothese dieser Arbeit lautete: *Die Anwendung von ALPHA-STIM 100 unmittelbar vor dem Schlafen führt zu einer messbaren Veränderung der Schlafeffizienz.*

#### 2.1.2 Sekundärparameter

Als Sekundärparameter wurden untersucht:

- Einschlaflatenz, einschließlich der Latenzen der einzelnen Schlafstadien
- Schlafarchitektur: Gesamtdauer, Eintreten und Abläufe der einzelnen Schlafstadien

## 2 Fragestellung

- Herzfrequenz vor und nach Stimulation mit CES

Als weiterer Sekundärparameter wurde die  $\alpha$ -Frequenz im EEG untersucht. Ziel war es, festzustellen, ob es im Vergleich zur Kontrollgruppe unter der Anwendung von ALPHA-STIM 100 zu einer stärkeren Absenkung der  $\alpha$ -Frequenz kommt.

### 2.2 Zielgruppe

Die Studie wurde an schlafgesunden jungen Frauen im Alter zwischen 20 und 32 Jahren durchgeführt.

## 3 Methoden

### 3.1 Literaturrecherche

Der Hersteller von ALPHA-STIM 100 stellt auf der Homepage <http://www.alpha-stim.com> (zuletzt abgerufen am 10.05.2012) Material zu Untersuchungen, die die Wirksamkeit belegen sollen, zur Verfügung. Neben den darin enthaltenen Referenzen wurden die Onlinedatenbank PUBMED und die Bibliothek der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Recherche benutzt.

### 3.2 Fallzahlschätzung

Für die Fallzahlschätzung lag keine vergleichbare Studie vor. Unter den bei der Literaturrecherche gefundenen Studien, die Änderungen von Schlafparametern unter dem Einfluss von CES untersuchten, erschien die Arbeit von Schroeder und Barr (2001) als die geeignetste: Aufbau und Datengewinnung waren gut nachvollziehbar. Es wurden darüber hinaus aber auch die Schwächen und Probleme der Studie diskutiert. Die Autoren nahmen die Untersuchung ebenfalls mit ALPHA-STIM 100 vor.

Für die Fallzahlschätzung wurden für unsere Untersuchung die Mittelwerte der  $\alpha$ -Frequenzänderungen bei 100 Hz CES von Schroeder und Barr (2001) für den ersten und letzten Messzeitpunkt als Grundlage gewählt. Weil es sich bei den Angaben um Mittelwerte handelt, wurde mit einem parametrischen Verfahren die Fallzahl geschätzt. Die Software *nQueryAdvisor 6.0* schätzt  $n = 15$  für beide Gruppen, um Gruppenunterschiede statistisch zu erkennen, die fast eine Standardabweichung betragen. Das entspricht einer Effektgröße von 1,067. Die angenommenen Voraussetzungen haben ein Signifikanzniveau von 5 ( $\alpha = 0,05$ ) und eine Power von 80 ( $\beta = 0,2$ ). Diese Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Frau C. Gericke, Institut für Biometrie und Klin. Epidemiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, erstellt. Da eine Trainingsphase sowie Drop-Outs einkalkuliert werden mussten, wurde die Probandinnenzahl auf 40 erhöht.

### 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

#### Einschlusskriterien

Es wurden in der Anamnese schlafgesunde Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren als Probandinnen gesucht.

#### Ausschlusskriterien

Aufgrund der unklaren Wirkweise und des unbekanntem unmittelbaren Einflusses auf den Schlaf wurde, um Störfaktoren zu minimieren, als wichtigstes Ausschlusskriterium eine Schlafstörung in der Anamnese festgelegt: Eine Punktzahl über 9 auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS)<sup>1</sup> oder ein Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)<sup>2</sup> größer 5 führten zum Ausschluss. Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Body-Mass-Index (BMI) kleiner 18 oder größer 28
- Herz-Kreislauf Erkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Elektrische Implantate wie Neurostimulatoren oder Herzschrittmacher
- Infektionen, Verletzungen oder Erkrankungen, die das Nervensystem beeinflussen
- Medikamenteneinnahme (außer Kontrazeptiva)
- Schwangerschaft
- Unregelmäßiger Zyklus

### 3.3 Studiendesign

Die Effekte von ALPHA-STIM 100 auf Schlafparameter wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie durchgeführt. In zwei aufeinander folgenden Nächten wurden kardiorespiratorische Polysomnographien in einem Studienschlaflabor mit eingewiesenem Personal durchgeführt. In der zweiten Nacht wurde zusätzlich vor dem Einschlafen ALPHA-STIM 100 über eine Stunde angewandt. Die Kontrollgruppe wurde an ein identisches Gerät angeschlossen, dessen Elektroden jedoch keinen Strom leiteten (Sham).

---

<sup>1</sup>Der ESS ist ein Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit, der für alltägliche monotone Situationen, wie Beifahrer sein oder Lesen, eine Einschlafneigung erfasst, welcher der Proband eine Wahrscheinlichkeit zwischen 0 und 3 zuordnen kann. Ein Gesamtwert über 9 gilt als Hinweis auf das Vorliegen einer Schlafstörung mit erhöhter Tagesmüdigkeit.

<sup>2</sup>Der PSQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität. Der Bogen erfasst dazu retrospektiv über die letzten vier Wochen insgesamt 18 Items.



### 3.3.1 Blindung

Die Probandinnen wurden einer von zwei Gruppen zugeteilt. Der Hersteller von ALPHA-STIM 100, ELECTROMEDICAL PRODUCTS INTERNATIONAL, INC. (EPI), stellte zwei modifizierte Geräte zur Verfügung. Die Geräte waren auf der Rückseite mit #1 bzw. #2 gekennzeichnet. Die Laborassistenten wurden nicht darüber informiert, welches der Geräte Energie abgab. Die in der Studie verwendete Hardware stellte alle aufgezeichneten Parameter der Polysomnographie in Echtzeit dar. Die durch das aktive ALPHA-STIM 100 erzeugte Wechsellspannung verursachte starke Artefakte im EEG, so dass ersichtlich war, welches Gerät bei der jeweiligen Probandin angewandt wurde. Da eine Trennung von Assistenten, die die Aufzeichnung überwachen und denen, die die Probandinnen betreuen im genutzten Schlaflabor nicht möglich war, ließ sich eine Doppelblindung nicht aufrechterhalten.

### 3.3.2 Randomisierung

Zur Randomisierung wurde nach Rücksprache mit dem Studienleiter und der Studienberaterin Frau Gericke vom Fachbereich Biometrie und Epidemiologie eine Zufallstabelle mit der Software OPENOFFICE 2.2.1 nach folgendem Muster erstellt: Es wurden in eine Tabellenspalte abwechselnd die Zahlen 1 und 2 eingetragen, so dass jeweils 20 mal 1 und 20 mal 2 auftauchten. In einer weiteren Spalte wurden neben jeder Zahl eine reelle Zufallszahl zwischen 0 und 1 generiert und die Werte der ersten Spalte anschließend nach diesen Zufallszahlen sortiert. So entstand eine randomisierte Abfolge der ALPHA-STIM 100-Gerätecodes #1 und #2. Die Probandinnen wurden der Reihe ihrer Kontaktaufnahme mit dem Studienassistenten nach in diese Liste neben dem nächsten noch freien Gerätecode eingetragen. Die Probandinnen wussten zu keiner Zeit welches Gerät angeschlossen worden war.

## 3.4 Studienablauf

### 3.4.1 Rekrutierung

Die 40 Probandinnen wurden an der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Mittels Aushängen wurden Studenten auf die Studie aufmerksam gemacht. Auch durch einige direkt angesprochene Studentinnen aus dem Bekanntenkreis des Studienassistenten wurde die Information weitergetragen. Es fanden sich ausreichend interessierte Probandinnen. Interessentinnen sollten sich per E-Mail oder telefonisch beim Studienassistenten melden. Den Probandinnen wurde die Teilnahmeinformation ausgehändigt. Anschließend erfolgte ein Gespräch mit dem Studienassistenten, bei welchem Fragen zur Studie geklärt wurden.

### 3 Methoden

Bestand weiterhin Interesse, an der Studie teilzunehmen, erhielten die Probandinnen den Fragebogen und die Anweisung, einen Termin mit dem Studienarzt zu vereinbaren und den Fragebogen ausgefüllt zu diesem Treffen mitzubringen. Bei diesem Treffen wurden die Probandinnen ärztlich über Risiken, Sinn, Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt und alle Fragen beantwortet. Sie wurden darüber informiert, dass sie zufällig einer von zwei Gruppen, der Active- und der Sham-Gruppe zugeteilt werden würden. Es wurde sichergestellt, dass die Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten wurden. Die Interessentinnen wurden darüber informiert, dass sie die Möglichkeit hätten, sich zur Teilnahme auch später entscheiden zu können und, dass sie im Falle des Teilnahmewunsches, ihr Einverständnis nach Klärung aller Fragen und Zweifel in Gegenwart des Studienarztes schriftlich erklären müssten, dieses aber jederzeit widerrufen könnten. Alle Probandinnen unterschrieben diese Erklärung unmittelbar beim ersten Treffen mit dem Studienarzt.

#### **Termin**

Um mögliche Störfaktoren durch zyklusbedingte Veränderungen des Schlafes zu minimieren wurde mit allen Probandinnen ein Termin zwischen Menstruation und zu erwartendem Eisprung vereinbart. Mit Probandinnen, die Kontrazeptiva einnahmen, wurde ein Termin nach Ende der Scheinmenstruation und vor einem theoretischen Eisprung vereinbart.

#### **Aufwandsentschädigung**

Alle Probandinnen erhielten nach Abschluss der Untersuchung eine Aufwandsentschädigung von 120,- €.

#### **3.4.2 Versuchsaufbau**

Zum Versuchsaufbau gehörten:

- Polysomnographischer Messplatz
- ALPHA-STIM 100
- MP3-Abspielgerät und kleine Aktivlautsprecher

#### **Polysomnographischer Messplatz**

Durchgeführt wurde die Untersuchung im Schlaflabor der ADVANCED SLEEP RESEARCH GMBH (ASR) in Berlin, welches über zwölf Messplätze mit zwei Kontrollräumen verfügte. Die Bioparameter wurden mittels EMBLA N7000 AD digitalisiert und PC-seitig mittels SOMNOLOGICA aufgezeichnet. Beide Produkte

werden von EMBLA SYSTEMS, INC., Jefferson, CO, USA hergestellt. Ein möglicher Einfluss der Netzspannung wurde während der Aufzeichnung über einen 50 Hz Sperrfilter herausgesiebt. Um Verfälschungen in der Aufzeichnung des Ursprungssignals zu verhindern, betrug die Abtastfrequenz des EEG-Signals 100 Hz. Die Nyquist-Frequenz beträgt in diesem Fall 50 Hz, was über der Frequenz der Spindeln liegt. Eine Abtastfrequenz von 100 Hz gilt international als minimaler Standard in der EEG-Ableitung (Penzel und Conradt, 2000).

#### **Erhobene Daten**

Folgende Daten wurden während der Polysomnographie aufgezeichnet:

- EEG-Ableitungen: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>z</sub>, F<sub>4</sub>, O<sub>1</sub> und O<sub>2</sub>
- Masse (GND) / Erdung in Form einer Stirnelektrode
- EOG rechts und links
- EMG: Musculus mentalis (beidseits je eine Elektrode) und Musculus tibialis anterior (beidseits je eine Elektrode)
- Zweipunkt-EKG
- Nasal Cannula (Nasenfühler)
- Thorax- und Abdomengurt
- Pulsoxymeter
- Körperlage

Die Verkabelung der EEG-Elektroden erfolgte nach dem 10-20-System (Jasper, 1958). Abbildung 3.1 zeigt die auf der linken Kopfhälfte angeordneten EEG-Elektroden sowie den AlphaStim 100 Clip am linken Ohrfläppchen. Die rechte Hälfte wurde spiegelbildlich verkabelt.

#### **Alpha-Stim 100**

Zur Verfügung standen zwei präparierte ALPHA-STIM 100 Geräte (siehe Abb. 3.2), die der Hersteller ELECTROMEDICAL PRODUCTS INTERNATIONAL, INC. (EPI) nach unseren Vorgaben angepasst hatte: Die Geräte wurden fest auf 100  $\mu$ A bei 0,5 Hz und eine Stunde Anwendungsdauer eingestellt und alle Schalter entfernt,

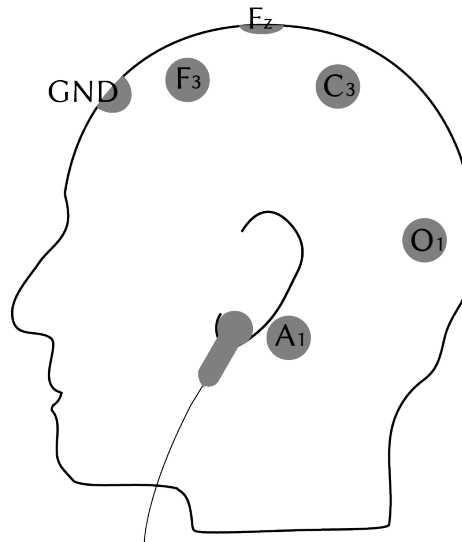


Abbildung 3.1: Auf der linken Kopfhälfte angeordnete EEG-Elektroden A<sub>1</sub>, O<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> und F<sub>3</sub> sowie die AlphaStim-Clipelektrode am Ohrläppchen. Die EEG-Elektroden A<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, F<sub>4</sub> sowie die zweite AlphaStim-Clipelektrode werden spiegelbildlich verkabelt. An der Stirn ist die Masse (GND) befestigt, am Scheitel F<sub>z</sub>. Nicht aufgeführt sind die Ableitungen der Augenbewegungen und der Musculi mentales-Aktivitäten.

so dass keine Veränderungen dieser Werte möglich waren. Die Elektroden waren fest mit den Geräten verbunden. Die Elektroden eines Gerätes waren derart manipuliert worden, dass diese nicht mehr leitfähig waren und darüber keine Spannung abgegeben werden konnte (Sham).

Beide Geräte konnten über eine zusätzlich eingebaute Buchse mit einem Empfänger verbunden werden. Über eine für jedes Gerät zur Verfügung stehende Fernbedienung konnten die ALPHA-STIM 100 darüber aktiviert und deaktiviert werden, was bei ordnungsgemäßem Versuchsablauf nicht nötig war, da die Geräte sich nach einer Stunde automatisch abschalteten. Äußerlich waren beide Geräte identisch und nur anhand einer Codierung auf der Rückseite (#1 bzw. #2), die sich auch auf dem Empfänger und der Fernbedienung befand, zu unterscheiden. Die Elektroden waren fest mit den Geräten verbunden und konnten nicht, wie bei den im Handel befindlichen Geräten, über die Steckverbindung gelöst werden.

### **MP3-Abspielgerät und kleine Aktivlautsprecher**

Da nicht ausreichend Personal zur Verfügung stand, um während der Stimulationsphase die Probandinnen wachzuhalten, bzw. auf dem Monitor zu kontrollieren, ob diese im Begriff waren einzuschlafen, erfolgte ein Aufbau mit kleinen Aktivlautsprechern. Über ein angeschlossenes Audio-Abspielgerät wurden alle 4 Minuten sich verändernde Wachhalteaufforderungen wiedergegeben.

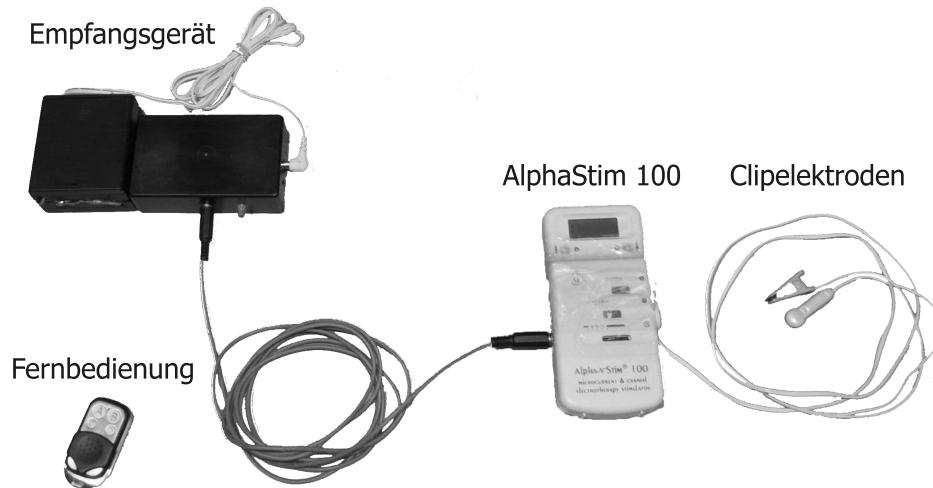


Abbildung 3.2: Aufbau eines der zwei von ELECTROMEDICAL PRODUCTS INTERNATIONAL, INC. zur Verfügung gestellten Geräte mit Empfänger für die Fernbedienung. Im Empfänger ist ein Akku integriert, der die Energie für das ALPHA-STIM 100 zur Verfügung stellt.

### 3.4.3 Vorbereitung und Untersuchungsablauf

Nach Einwilligung zur Teilnahme besprach der Studienassistent erneut den Ablauf und vereinbarte einen Termin zum Aufenthalt im Schlaflabor. Im Protokoll wurde festgelegt, dass der Termin im Schlaflabor zwischen Menstruation und Eisprung liegen musste. Voraussetzung (und Einschlusskriterium; s.o.) war deshalb eine konstante Zyklusdauer. Diese wurde halbiert und davon wurden zwei Tage abgezogen. Der Zeitraum für den Schlaflaboraenaufenthalt wurde zwischen vermuteter Menstruation und dem Ende des so errechneten Zeitraumes gelegt. Die Probandinnen wurden aufgefordert, sich umgehend zu melden, sollten sie Abweichungen im Zyklus feststellen, damit der Schlaflabortermin ggf. angepasst werden konnte.

Alle Probandinnen erhielten die Aufforderung, mindestens innerhalb der letzten vier Abende vor dem Schlaflabortermin zu festen Zeiten zu Bett zu gehen und aufzustehen. Um die Zeiten anschließend besser nachvollziehen zu können wurden sie gebeten, diese Zeiten in einem Schlafprotokoll festzuhalten. Alle zum Schlaflaboraenaufenthalt wichtigen Informationen wurden in einem Dokument zusammengefasst und den Teilnehmerinnen ausgehändigt. Es wurde ein Schlaftagebuch für die Probandinnen angefertigt. Dazu wurde mit freundlicher Genehmigung ein Ausschnitt aus der Vorlage der CEPHALON GMBH, Martiensried verwendet.

Die Untersuchungen fanden an zwei aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor statt. Die erste Nacht diente zur Eingewöhnung, da aufgrund der ungewohnten Umgebung und des Messaufbaues für die Polysomnographie häufig ein nicht repräsentatives Schlafverhalten auftritt. Schon in der zweiten Nacht normalisiert sich das Schlafverhalten und es sind valide Messdaten zu erwarten. Eine signifikante Optimierung,

also Angleichung an das Schlafverhalten in gewohnter Umgebung, ist durch weitere Eingewöhnungsnächte nicht zu erwarten (Edinger et al., 2001). In der zweiten Nacht wurde vor dem Schlafen ALPHA-STIM 100 angewandt.

#### **Vorbereitung im Schlaflabor**

Die Probandinnen wurden aufgefordert, sich zwischen 19:30 Uhr und 20:00 Uhr im Schlaflabor einzufinden. Anschließend wurde nach dem Schlaftagebuch festgelegt, zu welcher Uhrzeit die Studie an den nächsten zwei Abenden beginnen sollte und die Probandinnen für die PSG vorbereitet sein mussten. Diese Zeiten wurden ins Nachtdienstprotokoll eingetragen. Ebenfalls eingetragen wurde die zu verwendende Codierung der ALPHA-STIM 100-Studiengeräte (#1 oder #2). Ferner wurden die Seiten 3 bis 6 (Punkte 2 bis 9) der Case Report Form (CRF) mit der Probandin durchgegangen und ausgefüllt: Informationen zur Schlafdauer, zum Mittagsschlaf, zur allgemeinen medizinischen Eigenanamnese, zum Zigaretten-, Kaffee- und Alkoholkonsum und zu Beschäftigungen vor dem Einschlafen. Die Probandinnen wurden erneut zu ihrer Bereitschaft befragt, an der Studie teilzunehmen und danach, sofern kein Widerspruch erfolgte, für die PSG vorbereitet.

#### **Ablauf der Untersuchung**

Es wurde vor dem Versuch zunächst die für die Polysomnographie notwendige Bioeichung<sup>3</sup> nach Protokollvorgabe durchgeführt. Die Probandin lag im Bett eines PSG-Messplatzes, der Assistent startete die PSG-Aufzeichnung, anschließend den MP3-Abspieler im Untersuchungsraum der Probandin und entfernte sich dann. Licht wurde angelassen. Die Probandinnen wurden aufgefordert, die Augen zu schließen.

In der zweiten Untersuchungsnacht wurde zusätzlich eines der präparierten ALPHA-STIM 100-Geräte aufgebaut: Vor dem Versuchsstart wurden die mit frisch wattierten Ringpflastern und Kontaktflüssigkeit versehenen Clipelektroden an den Ohrfläppchen der Probandin befestigt. Nachdem die PSG-Aufzeichnung und der MP3-Abspieler gestartet waren, entfernte sich der Assistent aus dem Untersuchungsraum. Abbildung 3.3 zeigt eine verkabelte, im Bett liegende Versuchsperson.

Das ALPHA-STIM 100-Gerät wurde genau zwei Minuten nach Versuchsbeginn vom Korridor aus aktiviert. So standen zwei Minuten artefaktfreie Aufzeichnungszeit zur Auswertung zur Verfügung. Nach genau 60 Minuten schaltete sich das ALPHA-STIM-Studiengerät ab.

---

<sup>3</sup>Polysomnographische Bioeichung: die Person liegt im Bett und ist an das Aufzeichnungssystem angeschlossen. Ein Assistent sitzt am Überwachungs-PC und gibt über ein Fernsprechsytstem Aufforderungen, wie z.B. »Augen schließen« oder »Tief ein- und ausatmen«, so dass die entsprechende aufzuzeichnende Modalität auf dem Monitor hohe Signalamplituden verursacht. Im Falle vom System gemessener zu hoher Impedanzen der Elektroden auf der Haut oder einer nicht möglichen Differenzierung von Ruhe oder Artefakten, werden die Kontakte der Elektroden am Patienten gezielt überprüft und korrigiert.



Abbildung 3.3: Verfälschte Fotografie einer im Bett liegenden und verkabelten Versuchsperson. Rechts ist das AlphaStim 100 mit dem Empfänger zu sehen.

In beiden Nächten wurden der MP3-Abspieler und die Aktivlautsprecher nach 63 Minuten vom Assistenten ausgeschaltet. Für die zweite Nacht bedeutete dies genau eine Minute nach Stimulationsende. Licht wurde ausgeschaltet und die Probandin zum Schlafen aufgefordert.

Für die erste Nacht wurden 8 Stunden Schlafdauer festgelegt. Die Probandinnen sollten genau neun Stunden nach Versuchsbeginn geweckt werden. In der zweiten Nacht wurden mindestens sechs Stunden Schlafdauer vorgegeben.

Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchungsnacht hielten sich die Probandinnen nicht im Schlaflabor auf. Falls mit den Assistenten keine andere Zeit vereinbart wurde erschienen die Probandinnen wie am Vortag zwischen 19:30 Uhr und 20:00 Uhr.

#### **Dauer der Studie**

Die Untersuchungen wurden zwischen Juni und November 2009 durchgeführt.

#### **Probleme**

Während der Studie kam es zum Defekt des Active-Gerätes, so dass einige Probandinnen nur Sham erhielten, obwohl sie in der Active-Gruppe waren. Das Gerät konnte repariert werden. Die Zufallsverteilung

musste neu erstellt werden, damit ausreichend Probandinnen in der Active-Gruppe waren.

## 3.5 Datenverarbeitung

Mittels Polysomnographie wurden mehrere Parameter erfasst. Aufgezeichnet wurden EEG, Augenbewegungen, Herzfrequenz, Kieferbewegungen, Atembewegungen über Thorax und Abdomen sowie Atemfluss, Beinbewegungen, Lage und Sauerstoffsättigung. Die Daten wurden mittels der Software SOMNOLOGICA STUDIO der Fa. EMBLA im proprietären Dokumentenformat aufgezeichnet.

Alle Daten wurden von derselben Scorerin ausgewertet. Die Ergebnisse der Auswertung wurden vom Studienassistenten aufbereitet und statistisch ausgewertet. Ferner wurden die aufgezeichneten Somnoligca-Daten in das European Data Format for Biosignals (EDF) exportiert. Diese EDF-Daten wurden in der Untersuchung von Meer (2010) in MATLAB weiterverwendet.

### 3.5.1 Kollektivbeschreibung

An der Studie nahmen 40 weibliche Probandinnen im Alter zwischen 20 und 32 Jahren teil. 21 nahmen zum Zeitpunkt der Studie hormonelle Kontrazeptiva ein, bei den übrigen schwankte die angegebene Zyklusdauer intraindividuell zwischen 3 und 6 Tagen. Alter, BMI, ESS und PSQI sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

## 3.6 Auswertung

Insgesamt gingen die Aufzeichnungen von 34 Probandinnen, 22 Active und 12 Sham, in die Auswertung ein, sechs Messungen gingen nicht in die Auswertung mit ein. Die ersten Aufzeichnungen erfolgten nicht gemäß dem Studienprotokoll. Bei zwei Teilnehmerinnen wurden die korrekten Zeiten nicht eingehalten. Bei zwei wurden die Zeiten nach Stimulation nicht festgehalten und die Geräte nicht aus dem Zimmer entfernt, Licht wurde schon zu Stimulationsbeginn ausgemacht. Eine Messung musste krankheitsbedingt ausfallen; während einer Messung stürzte der Aufzeichnungsrechner ab, der Datenverlust war so groß, dass keine zuverlässigen Ergebnisse zu erwarten waren.

### 3.6.1 Schlafauswertung

Die Auswertungen der aufgezeichneten Schlafdaten erfolgte nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) und wurden sämtlich von derselben erfahrenen Scorerin durchgeführt.



### 3 Methoden

Tabelle 3.1: Probandinnenprofile. Fehlende Werte sind mit »NA« gekennzeichnet.

Probandin	Alter	BMI	ESS	PSQI	Gruppe	Bemerkung
1	30	22,31	3	2	Sham	Ablauf nicht nach Protokoll
2	24	17,58	3	0	Sham	Ablauf nicht nach Protokoll
3	22	24,22	4	3	Active	Ablauf nicht nach Protokoll
4	32	21,34	5	5	Active	Ablauf nicht nach Protokoll
5	25	21,05	3	3	Sham	
6	32	20,76	4	2	Sham	
7	22	21,30	6	1	Sham	
8	24	19,13	9	5	Sham	
9	26	20,07	5	1	Sham	
10	28	19,53	13	3	Active	
11	26	21,71	6	3	Sham	PC-Absturz in Nacht 2
12	NA	NA	NA	NA	Active	
13	24	23,15	12	4	Active	
14	25	22,04	3	3	Sham	
15	25	26,56	9	8	Active	
16	31	23,84	15	5	Sham	
17	29	20,76	8	1	Active	
18	27	19,83	7	4	Sham	
19	28	26,49	4	1	Active	
20	21	20,28	3	2	Sham	
21	25	20,75	5	5	Active	
22	20	19,51	5	4	Active	
23	21	21,36	8	3	Sham	
24	25	26,61	3	1	Sham	
25	27	23,80	5	3	Active	
26	22	19,72	9	5	Active	
27	22	21,22	4	3	Active	
28	26	20,96	9	0	Active	Messung Nacht 2 ausgefallen
29	29	NA	6	3	Active	
30	21	23,88	10	4	Active	
31	29	22,03	5	8	Active	
32	27	20,83	10	2	Active	
33	27	18,51	6	3	Active	
34	28	27,68	10	3	Active	
35	NA	NA	NA	NA	Active	
36	27	23,88	7	3	Active	
37	29	19,84	3	4	Active	
38	29	25,85	2	4	Sham	
39	26	19,53	6	7	Active	
40	28	25,51	9	0	Active	
Mittelwert:	25,33	21,37	3,33	1,67		
Standardabw.:	3,15	2,46	3,10	1,88		

#### 3.6.2 Daten

Nachdem eine Schlafauswertung der Datensätze durchgeführt war, wurden die Zusammenstellungen der Informationen aus SOMNOLOGICA exportiert. Hierfür wurden üblicherweise die Bettgezeit und das Aufstehen als Anfangs- und Endpunkte für die Auswertung herangezogen. Dies entspricht der Total-Bed-Time, die wiederum als Parameter in mehrere Berechnungen einging. Da die durch ALPHA-STIM 100 hervorgerufenen Artefakte eine Auswertung des EEG unmöglich machten, lagen für die Verumgruppe keine Schlafdaten für den Zeitraum der Stimulation vor. Um beide Gruppen vergleichen zu können, wurden für beide Nächte die Startzeiten auf den Zeitpunkt nach Beendigung der CES<sup>4</sup> gelegt. Dieser Punkt ist bemerkenswert, da es sich nicht vermeiden ließ, dass Probandinnen während der Stimulation einschliefen.

Standardmäßig wird von SOMNOLOGICA eine Übersicht erzeugt, die sämtliche schlafrelevanten Parameter enthält. Diese können als reine Textdatei exportiert werden. Aus den Textdateien wurden mehrere Parameter zum systematischen Vergleich in Tabellen übertragen. Folgende Daten wurden dabei erfasst:

- Schlafperiode – Total Bed Time (TBT)
- Wachzeit: Anzahl der Wachphasen und deren Gesamtdauer
- Gesamtschlafdauer – TST
- Schlafbeginn
- Schlaffeizienz
- Anzahl der Epochen, die vom Scorer als Bewegungen bewertet wurden
- Schlaflatenzen von Schlafbeginn bis zu S1, S2, SWS (S3 oder S4) und REM
- Dauer von TST. Dauer und Anteil an TST von S1, S2, S3, S4 und REM.

Zusätzlich wurden die gemessenen Herzfrequenzen während der Stimulationsperiode extrahiert. Hierzu wurden in SOMNOLOGICA zur Auswertung die Anfangs- und Endpunkte auf Beginn und Ende der Versuchsphase gelegt.

#### 3.6.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Sämtliche Berechnungen wurden mit GNU R, Version 2.12.1 (The R Foundation for Statistical Computing, 2010), berechnet. Die grafischen Darstellungen der Ergebnisse wurden ebenfalls mit GNU R, zum Teil

<sup>4</sup>Im Protokoll wurde vom Schlaflaborassistenten die Uhrzeit vermerkt, zu der in beiden Nächten das Licht ausgemacht wurde. Dies lag zwei Minuten hinter der CES-Phase. Dieser Zeitpunkt wurde als Schlafbeginn zum Scoring der PSG verwendet.

mit den Standardbibliotheken, zum Teil mit der Bibliothek LATTICE GRAPHICS, Version 0.19-13 (Sarkar, 2010), und zum Teil mit der GGLOT, Version 0.8.9 (Wickham, 2006), erstellt. Mit dem Zweistichproben- $T$ -Test wurde auf signifikante Unterschiede der jeweiligen Mittelwerte getestet. Die Varianzen wurden zuvor mit dem  $F$ -Test auf Gleichheit überprüft. Im Falle von ungleich verteilten Varianzen wurde der Welch-Test angewandt.

#### 3.6.4 Quantitative EEG-Analyse

Der Übergang vom wachen Zustand zum Schlaf geht mit einer im EEG messbaren Abnahme der Aktivität der  $\alpha$ -Frequenz einher. Während im wachen Zustand oder in Situationen geistiger Konzentration mit geöffneten Augen die  $\alpha$ -Frequenz das EEG zum großen Teil bestimmt, nimmt die Aktivität mit dem Schluss der Augen sprunghaft ab. Dieses Phänomen wird  $\alpha$ -Block genannt (Pollen und Trachtenberg, 1972).

Kriterien zur Schlafstadieneinteilung nach Rechtschaffen und Kales (1968) sind die mit der Tiefe des Schlafes abnehmende  $\alpha$ -Aktivität sowie eine gesteigerte  $\alpha$ -Aktivität im REM- und S1-Stadium im Vergleich zu S2 - S4. Die  $\alpha$ -Frequenz liegt zwischen 8 Hz und 12 Hz. Die durchschnittliche Maximalfrequenz liegt zwischen 10 Hz und 11 Hz, wobei die individuelle Maximalfrequenz ( $\alpha$ -Peak) stabil mit einer Standardabweichung von 0,5 Hz variiert (Rodenbeck et al., 2006). Die  $\alpha$ -Aktivität ist ein guter Parameter für die Beurteilung des Wach- und Schlafzustandes, vor allem dann, wenn es um die Beurteilung einer Veränderung geht. Die Aussagekraft nimmt bei diesem Parameter mit zunehmender Schlaftiefe ab.

Ein möglicher Mechanismus von ALPHA-STIM 100 könnte in der elektromagnetischen Beeinflussung von Neuronenpopulationen liegen, die über die  $\alpha$ -Frequenz den Wach-Schlaf-Zustand regulieren. Direkt oder indirekt müsste es durch die Anwendung von ALPHA-STIM 100 zu einer Veränderung der  $\alpha$ -Power, der  $\alpha$ -Amplitude oder  $\alpha$ -Frequenz kommen. Ein möglicher Mechanismus wäre die Synchronisation oder Desynchronisation von Neuronenpopulationen, die an der Generierung der  $\alpha$ -Frequenz beteiligt sind.

In Anlehnung an die Studie von Schroeder und Barr (2001) wurde mit den gewonnenen EEG-Daten unserer Studie von Frau M.A. van Meer eine Quantitative EEG-Analyse durchgeführt. Im Rahmen ihrer Masterarbeit wurden die Occipitalableitungen des EEG – über dieser Region liegt die größte  $\alpha$ -Power – auf durch ALPHA-STIM 100 verursachte Veränderungen der  $\alpha$ -Frequenz analysiert. Ihre Hypothese war, dass die Anwendung von ALPHA-STIM 100 in einer erhöhten  $\alpha$ -Power und/oder in einer Veränderung der  $\alpha$ -Peak-Frequenz zum Ausdruck kommen. Frau van Meer analysierte unsere Aufzeichnungen auf unmittelbare Veränderungen sowie Langzeiteffekte der  $\alpha$ -Frequenz durch die CES. Bei ersterem wurden jeweils zweiminütige EEG-Aufzeichnungen von unmittelbar vor und nach der Stimulation untersucht, bei letzterem ein 40-minütiges Intervall aus der ersten Nacht mit einem analogen Intervall der zweiten Nacht nach

Stimulation verglichen. Die Studienlage deutete einen Einfluss von ALPHA-STIM 100 auf die  $\alpha$ -Frequenz an. Die Daten wurden Fourier-transformiert. Die Hypothese  $H_0$  nahm eine Zunahme der  $\alpha$ -Power und eine Zunahme der  $\alpha$ -Amplitude nach CES an.

#### **Methode**

**Kurzzeiteffekte** Für die Active-Gruppe wurden die zwei Aufnahmeminuten vor und nach Stimulation auf eine, mindestens 6 Sekunden dauernde,  $\alpha$ -Aktivität untersucht. Ferner wurden Active- und Sham-Gruppe miteinander verglichen, indem die zwei Aufnahmeminuten nach der Wachhaltephase aus Nacht 1 sowie der Stimulationsphase aus Nacht 2 verglichen wurden.

Die EEG-Daten aller Probandinnen wurden visuell auf Artefakte in den auszuwertenden Bereichen untersucht. Anschließend wurden Testauswertungen vorgenommen. Daten von Probandinnen, mit einer für die statistische Auswertung unzureichender  $\alpha$ -Aktivität, wurden ausgeschlossen. Die Daten von insgesamt zehn Probandinnen aus der CES-Gruppe wurden schließlich ausgewertet.

**Langzeiteffekte** Zur Analyse des  $\alpha$ -Frequenzanteils im abgeleiteten EEG-Signal wurde eine wenige Minuten hinter der ALPHA-STIM 100-Stimulation liegende 40-minütige Epoche der Aufzeichnung ausgewählt. Aus dem so gewählten Abschnitt wurden sequentiell 10-Sekundenabschnitte mittels schneller Fouriertransformation transformiert und auf den Anteil des  $\alpha$ -Bandes, 8 Hz bis 12,5 Hz, analysiert. Es gibt Hinweise darauf, dass zwei Neuronenpopulationen den  $\alpha$ -Rhythmus generieren und diese ein unterschiedliches Frequenzspektrum hervorrufen: *High Alpha* im Bereich 10 Hz bis 12 Hz und *Low Alpha* zwischen 8 Hz und 10 Hz (Doppelmayr et al., 1998). Die Abschnitte wurden nach der ersten Analyse im  $\alpha$ -Band auf einen  $\alpha$ -Frequenzanteil in den Bereichen 8 Hz bis 10 Hz und 10 Hz bis 12 Hz untersucht.

Die Abschnitte wurden so ausgewählt, dass sie sich mit dem vorherigen und nachfolgenden Abschnitt zu 60 % überschneiden<sup>5</sup>. Auch hier wurden jeweils aus Nacht 1 und Nacht 2 eine Phase nach der Wachhaltephase (Nacht 1) und der Stimulationsphase (Nacht 2) der Gruppen miteinander verglichen.

---

<sup>5</sup>Nach Versuchen mit unterschiedlicher Überschneidungsdauer wurde 60 % als der beste Wert identifiziert

## 4 Ergebnisse

Das ALPHA-STIM 100 Handbuch (*Alpha-Stim 100 Manual*) gibt an, dass eine Anwendung von ALPHA-STIM 100 vor dem Schlafen eine verzögerte Einschlafzeit verursachen kann. Dieser Effekt müsste sich auch unmittelbar auf die *Schlafeffizienz* auswirken.

Die in den zwei Studienächten nach der Auswertung gewonnenen Schlafdaten von 34 Probandinnen (22 Active und 12 Sham) wurden auf systematische Veränderungen, verursacht durch die Anwendung von ALPHA-STIM 100, untersucht. Die Daten beider Gruppen wurden mit dem Zweistichproben-*T*-Test auf signifikante Unterschiede der jeweiligen Mittelwerte untersucht. Zuvor wurden die Varianzen mit dem *F*-Test auf Gleichheit überprüft und es wurde geprüft, ob der *T*-Test durchführbar war. Andernfalls wurde der Welch-Test für ungleich verteilte Stichproben angewandt.

### 4.1 Schlafeffizienz

Die Lageparameter der Schlafeffizienz sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Tabelle 4.1: Lageparameter Schlafeffizienz beider Nächte.  $\tilde{x}_{0,25}$ ,  $\tilde{x}_{0,75}$ : unteres und oberes Quartil;  $\tilde{x}_{0,5}$ : Median;  $\bar{x}$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung.

Nacht	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
1	Active	0,798	0,909	0,9440	0,9303	0,973	0,996	0,05894888
	Sham	0,645	0,8095	0,8965	0,8681	0,948	0,997	0,1129469
2	Active	0,824	0,929	0,9655	0,9464	0,9848	0,992	0,05153313
	Sham	0,881	0,9313	0,9450	0,9459	0,9718	0,992	0,03250303

Aufgrund des First Night Effect (FNE) in der ersten Schlafabornacht (Edinger et al., 2001) werden im Folgenden nur die Werte zwischen den beiden Gruppen aus der zweiten Untersuchungsnacht analysiert. Auf den Boxplots für die Schlafeffizienz beider Gruppen in der zweiten Nacht (Abb. 4.1) ist der Median in der Active-Gruppe zwar nach oben verschoben, die Quartile und »Whisker« lassen jedoch schon erkennen, dass hier keine signifikante Veränderung vorliegt. Die Mittelwerte liegen mit 0,9459 (Sham) und 0,9464 (Active)

## 4 Ergebnisse

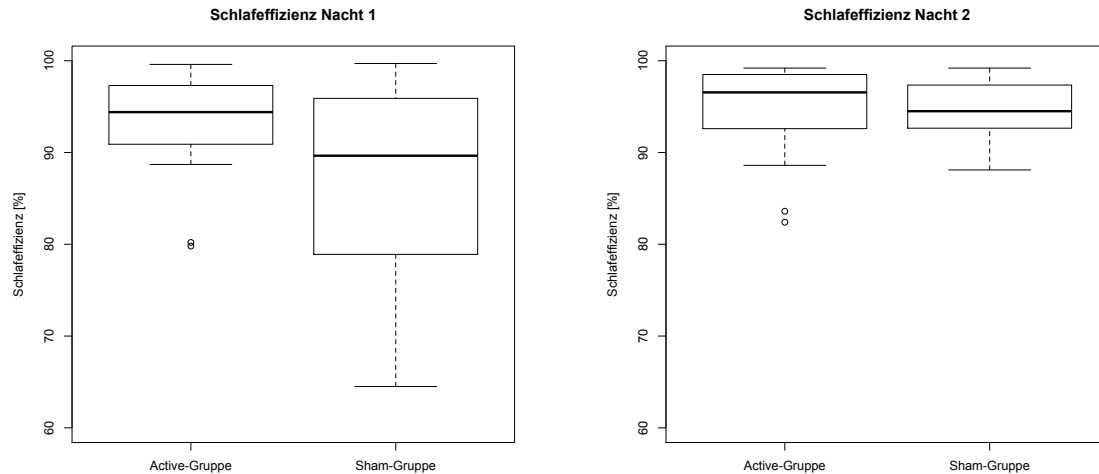


Abbildung 4.1: Boxplots der Schlafeffizienz beider Nächte

ein halbes Prozent auseinander. Formal berechnet: Der  $F$ -Test ergab mit  $p = 0,1238$ , dass  $F = 0,3978$  im 95 %-igen Konfidenzintervall liegt. Eine homogene Varianz kann angenommen und der Zweistichproben- $T$ -Test durchgeführt werden. Der zweiseitige  $T$ -Test über die zu erwartenden Mittelwerte  $\mu_x$  und  $\mu_y$  ( $H_0 : \mu_x = \mu_y$ ,  $H_1 : \mu_x \neq \mu_y$ ) ergibt unter der Annahme homogener Varianzen  $t_{28,0.95} = 0,102$  (28 Freiheitsgrade, 95 %-iges Konfidenzintervall)  $p = 0,9196 > 0,05$ . Die Annahme gleicher Erwartungswerte ( $H_0 : \mu_x = \mu_y$ ) kann nicht abgelehnt werden. Statistisch bestätigt sich - auf die Mittelwerte bezogen - was die Boxplots (hier werden Quartile, nicht der Mittelwert dargestellt) nahelegen: Die Schlafeffizienz wurde durch ALPHA-STIM 100 nicht beeinflusst.

### 4.2 Einschlaf latenz

Die Probandinnen schliefen zum Teil schon während der Stimulationsphase ein. Für die Auswertung der SOL wurden Werte der Probandinnen herangezogen, die zu Beginn der Aufzeichnung wach waren<sup>1</sup>. Ausgenommen wurden elf Probandinnen (zwei aus der Sham- und neun aus der Active-Gruppe). Aufgrund der Artefakte, die ALPHA-STIM 100 während der Anwendung im EEG hervorruft, ließ sich auch für die übrigen Probandinnen nicht sicher beurteilen, ob diese während der Stimulation wach geblieben waren.

Die Boxplots (siehe Bild 4.2) und die Werte der Lageparameter (Tabelle 4.2) deuten eine breitere Streuung und längere Dauer der SOL in der Active-Gruppe an. Zum Vergleich ist der Boxplot der SOL aus Nacht 1 derselben Probandinnen aufgeführt, zusätzlich zu den Lageparametern.

<sup>1</sup>Die SOL ist die erste Epoche der Auswertung, die nicht als »Wach« gekennzeichnet wurde, also S1, S2, S3, S4 oder REM

## 4 Ergebnisse

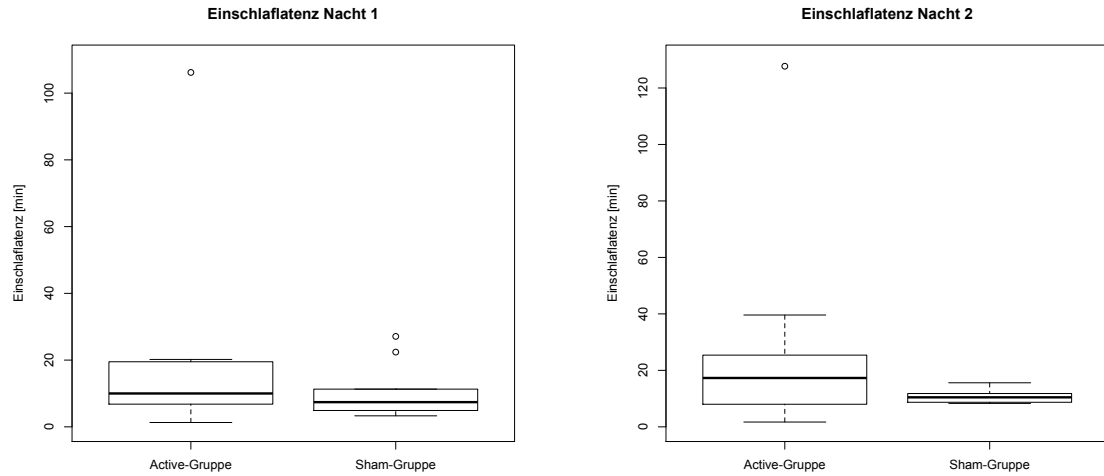


Abbildung 4.2: Boxplots der Einschlafzeit aus Nacht 1 und 2 derjenigen Probandinnen, die zum Zeitpunkt des Auswertungsbeginns wach waren

Tabelle 4.2: Lageparameter Einschlafzeit für Untersuchungs Nächte 1 und 2.  $\tilde{x}_{0,25}$ ,  $\tilde{x}_{0,75}$ : unteres und oberes Quartil;  $\tilde{x}_{0,5}$ : Median;  $\bar{x}$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung.

Nacht	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
1	Active	1,30	6,80	10,00	20,72	19,50	106,20	32,69322
	Sham	3,30	5,025	7,40	10,31	11,03	27,10	8,120543
2	Active	1,70	8,00	17,30	28,36	25,40	127,70	38,99154
	Sham	8,30	9,00	10,45	10,80	11,63	15,60	2,285704

## 4 Ergebnisse

Die Varianzen sind nicht homogen ( $F$ -Test:  $p = 1,208 \cdot 10^{-9} < 0,05$ ). Der angewandte Welch-Test ergab  $p = 0,2142 > 0,05$ . Signifikant verschieden sind die Mittelwerte nicht.

### 4.3 Latenzen der einzelnen Schlafstadien

Zur Veranschaulichung der Werte der S1-, S2-, S3- und REM-Latenzen wurden nur die Werte der Probandinnen einbezogen, die zum Ende der Stimulationsphase in Nacht 2 wach waren (siehe Kap. 4.2).

#### 4.3.1 S1-Latenz

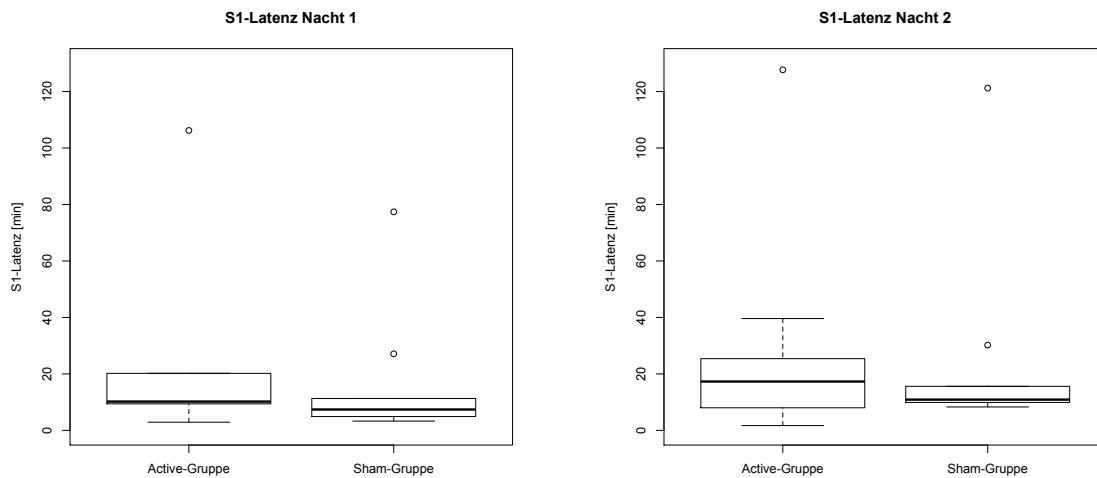


Abbildung 4.3: Boxplots der S1-Latenzen beider Untersuchungs Nächte

Tabelle 4.3: Lageparameter S1-Latenz in beiden Untersuchungs Nächten.  $\tilde{x}_{0,25}$ ,  $\tilde{x}_{0,75}$ : unteres und oberes Quartil;  $\tilde{x}_{0,5}$ : Median;  $\bar{x}$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung.

Nacht	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
1	Active	2,9	9,4	10,2	39,61	20,2	171,3	58,77511
	Sham	3,3	5,025	7,4	15,81	11,03	77,4	22,72025
2	Active	1,7	8,0	17,3	28,36	25,40	127,70	38,99154
	Sham	8,3	9,975	10,9	23,750	14,65	121,20	34,83986

Unter der Annahme homogener Varianzen ( $F$ -Test:  $p = 0,7889$ ) und den Hypothesen  $H_0 : \mu_{Sham} = \mu_{Active}$  und  $H_1 : \mu_{Sham} \neq \mu_{Active}$  ergab der  $T$ -Test, dass die Erwartungswerte nicht signifikant verschieden sind ( $p = 0,6056$ ).



## 4.3.2 S2-Latenz

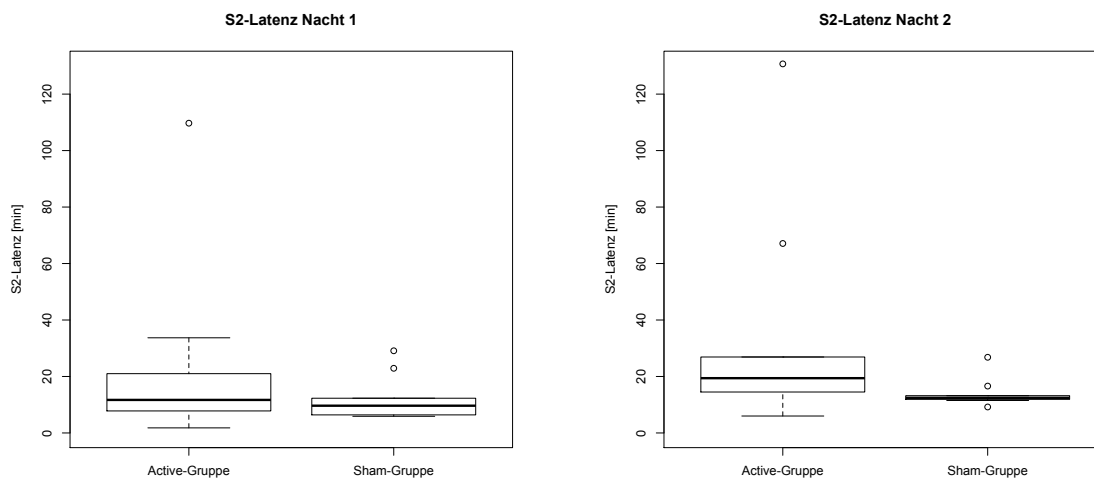


Abbildung 4.4: Boxplots der S2-Latenz beider Nächte

Tabelle 4.4: Lageparameter S2-Latenz beider Untersuchungs Nächte.  $\tilde{x}_{0,25}$ ,  $\tilde{x}_{0,75}$ : unteres und oberes Quartil;  $\tilde{x}_{0,5}$ : Median;  $\bar{x}$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung.

Nacht	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
1	Active	1,8	7,8	11,7	23,72	21,0	109,7	33,63086
	Sham	5,9	6,75	9,65	12,21	12,28	29,1	7,774667
2	Active	6,0	14,50	19,40	34,97	26,9	130,7	40,00812
	Sham	9,2	11,95	12,45	13,90	13,1	26,8	4,88558

Es liegen keine homogenen Varianzen vor ( $p = 1,023 \cdot 10^{-6}$  im  $F$ -Test). Der Welch-Test für die zu erwartenden Mittelwerte ergab jedoch für  $\alpha$  ein  $p = 0,1543$ .  $H_0 : \mu_{Sham} = \mu_{Active}$  kann nicht abgelehnt werden.

## 4.3.3 S3-Latenz

Unter Berücksichtigung der Lageparameter der S1- und S2-Latenzen beider Gruppen in der Untersuchungsnacht müssten im Vergleich zur Sham-Gruppe ähnliche Varianzen in der Active-Gruppe auftreten – eine gesunde Schlafarchitektur vorausgesetzt. Die Boxplots machen dies auch deutlich. In beiden Gruppen sind die Latenzen insgesamt verlängert (die »Whisker« beginnen in beiden Gruppen bei 20 Minuten), die Quartilabstände sind in der Active-Gruppe deutlich verbreitert, wobei das untere Quartil nur knapp unter dem

## 4 Ergebnisse

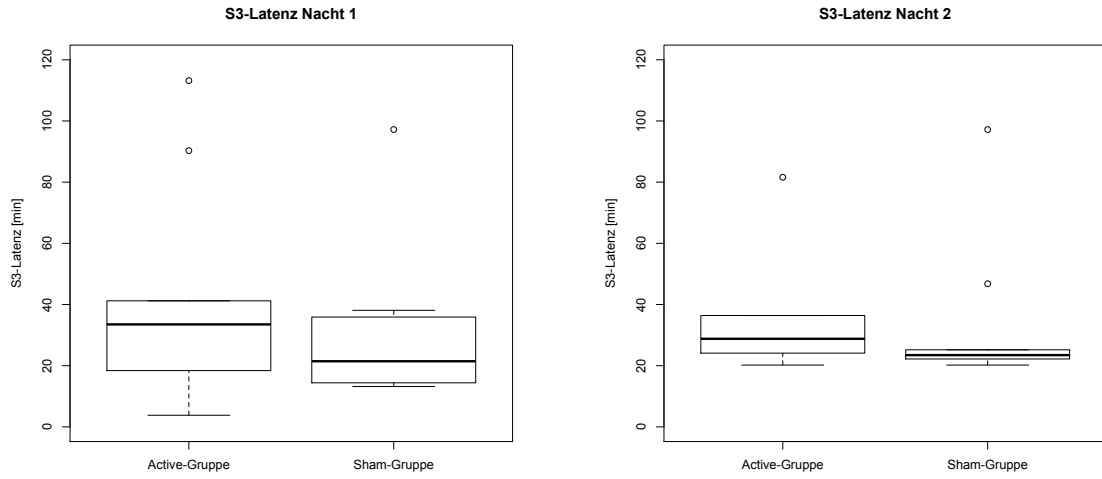


Abbildung 4.5: Boxplots der S3-Latenz

Tabelle 4.5: Lageparameter S3-Latenz in Untersuchungsnacht 2.  $\tilde{x}_{0,25}$ ,  $\tilde{x}_{0,75}$ : unteres und oberes Quartil;  $\tilde{x}_{0,5}$ : Median;  $\bar{x}$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung.

Nacht	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
1	Active	3,8	18,4	33,5	41,83	41,2	113,2	36,21571
	Sham	13,2	14,73	21,45	30,01	34,25	97,2	25,31765
2	Active	20,2	24,1	28,8	55,47	36,4	224,70	66,10711
	Sham	20,2	22,25	23,45	32,75	25,02	97,2	23,89525

## 4 Ergebnisse

oberen der Sham-Gruppe liegt. Die Mittelwerte liegen auch in diesem Fall nicht signifikant auseinander (Welch-Test:  $p = 0,3528$ ,  $F$ :  $p = 0.006198$ ).

### 4.3.4 REM-Latenz

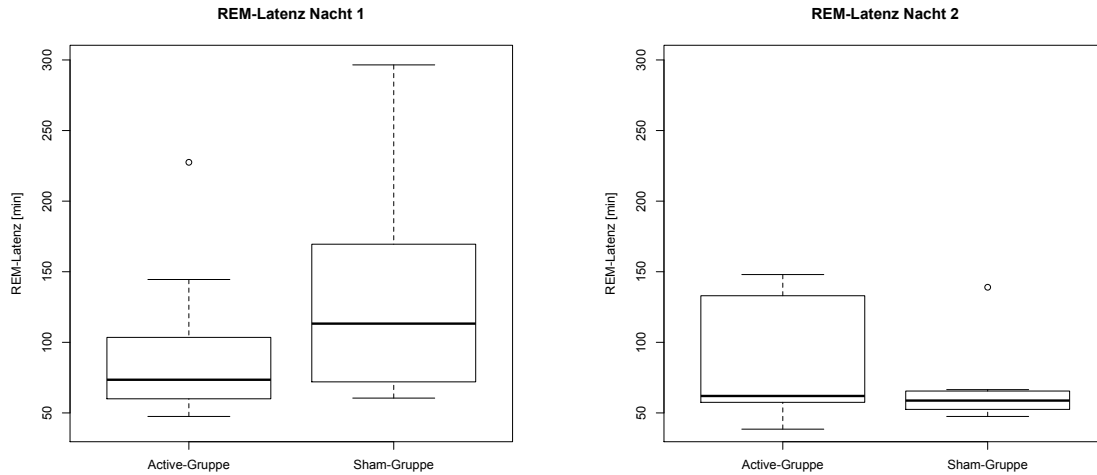


Abbildung 4.6: Boxplots der REM-Latenz

Tabelle 4.6: Lageparameter REM-Latenz für beide Untersuchungs Nächte.  $\tilde{x}_{0,25}$ ,  $\tilde{x}_{0,75}$ : unteres und oberes Quartil;  $\tilde{x}_{0,5}$ : Median;  $\bar{x}$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung.

Nacht	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
1	Active	47,5	60,0	73,5	94,39	103,5	227,5	58,21017
	Sham	60,5	74,25	113,2	136,3	161,9	296,5	82,83558
2	Active	38,5	57,5	62,0	88,44	133,0	148,0	43,83024
	Sham	47,5	52,88	58,75	65,35	64,25	139,0	26,60519

Die oberen Quartile weichen deutlich voneinander ab. Die Mittelwerte weichen mit 65,35 min (Sham) und 88,44 min (Active) nicht signifikant voneinander ab ( $p = 0,1779$  im  $T$ -Test; Die Varianzen sind homogen:  $p = 0,1584$  im  $F$ -Test). Noch näher liegen die Mediane beieinander.

## 4.4 Schlafstadienanteile

Auf den Boxplots wird deutlich, dass die Dauer der Stadien sich zwischen den Gruppen kaum unterscheidet. Die Lageparameter sind für Nacht 2 in Tabelle 4.7 aufgeführt. Vergleicht man die Mittelwerte beider

## 4 Ergebnisse

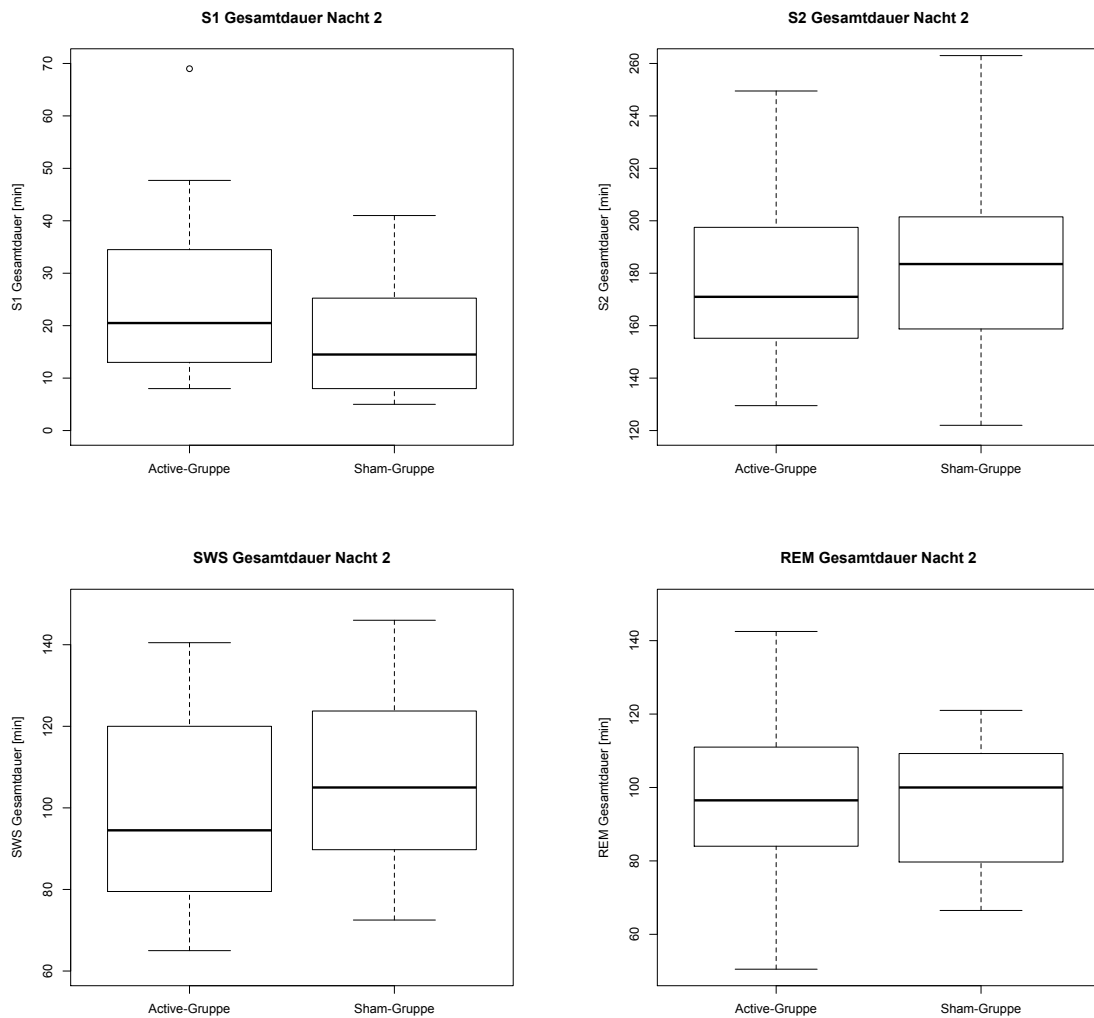


Abbildung 4.7: Schlafstadiendauer der einzelnen Schlafstadien. Die Skalenniveaus zwischen den Gruppen innerhalb eines Stadiums sind identisch. S3 und S4 wurden zu SWS zusammengefasst.

## 4 Ergebnisse

Gruppen, fällt auf, dass S1 in der Active-Gruppe etwas länger andauert und alle übrigen Stadien verkürzt sind.

Tabelle 4.7: Lageparameter der Schlafstadiendauer aller vier Schlafstadien (S3 und S4 wurden zu SWS zusammengefasst)

Stadium	Gruppe	Min	$\tilde{x}_{0,25}$	$\tilde{x}_{0,5}$	$\bar{x}$	$\tilde{x}_{0,75}$	Max	$\sigma$
S1	Sham	5,00	8,00	14,50	17,71	23,38	41,00	11,22995
	Active	8,00	13,00	20,50	26,25	34,50	69,00	16,81908
S2	Sham	122,0	164,1	183,5	182,4	201,2	263,0	35,91222
	Active	129,5	155,2	171,0	178,0	197,5	249,5	33,75183
SWS	Sham	72,50	92,62	105,00	107,70	119,10	146,00	24,04856
	Active	65,00	79,50	94,50	99,27	120,00	140,50	23,51358
REM	Sham	66,50	82,05	100,00	100,00	107,60	164,50	26,30947
	Active	50,50	84,00	96,50	95,67	111,00	142,50	21,83706

Die Mittelwertdifferenzen für das Stadium 1 sind mit 17,71 Minuten (Sham) und 26,25 Minuten (Active) deutlich, unterscheiden sich aber nicht signifikant ( $T$ -Test:  $p = 0,1783$ ). Der Vollständigkeit halber wurden für alle Stadien die  $T$ -Werte berechnet. Die Wahrscheinlichkeiten für signifikante Unterschiede sind in Tabelle 4.8 aufgelistet. Auch hier lässt sich für kein Ergebnis  $H_0 : \mu_{Sham} = \mu_{Active}$  verwerfen, signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Tabelle 4.8: Signifikanzniveau der Unterschiede in der Schlafstadiengesamtdauer.  $p_{T-Test} < \alpha = 0,05$  bedeutet einen signifikanten Unterschied (95 %-iges Konfidenzintervall).

Stadium	$p_{F-Test}$	$p_{T-Test}$
S1	0,1783	0,1376
S2	0,7986	0,7403
SWS	0,909	0,3564
REM	0,4836	0,6289

### 4.5 Herzfrequenz vor und nach Stimulation

Vom Zeitpunkt zwei Minuten nach Versuchsbeginn [ $t(2)$ ] und zwei Minuten nach Stimulationsende [ $t(62)$ ] wurden die im EKG gemessenen RR-Abstände miteinander verglichen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass jeder RR-Abstandswert den Mittelwert der Werte aus dem Intervall der vorherigen und nachfolgenden 30 Sekunden eines Zeitpunktes darstellt. Die Zeitpunkte wurden so gewählt, dass sie nicht in die Stimulations-

## 4 Ergebnisse

phase fielen, aber nach dem Versuchsbeginn und unmittelbar hinter der Stimulationsphase lagen. Auch hier liegen stetige, unabhängige Daten vor. Zwei Vergleiche sind möglich: Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen vor und nach Stimulation (unabhängige Stichproben) sowie die Differenz der Mittelwerte beider Zeitpunkte einer Gruppe (gepaarte Stichproben). Der Vollständigkeit halber werden beide Verfahren aufgeführt. Die Boxplots der Lageparameter sind in Abbildung 4.8, die Boxplots der gesamten Stimulationsphase der Active-Gruppe in Abbildung 4.9 dargestellt.

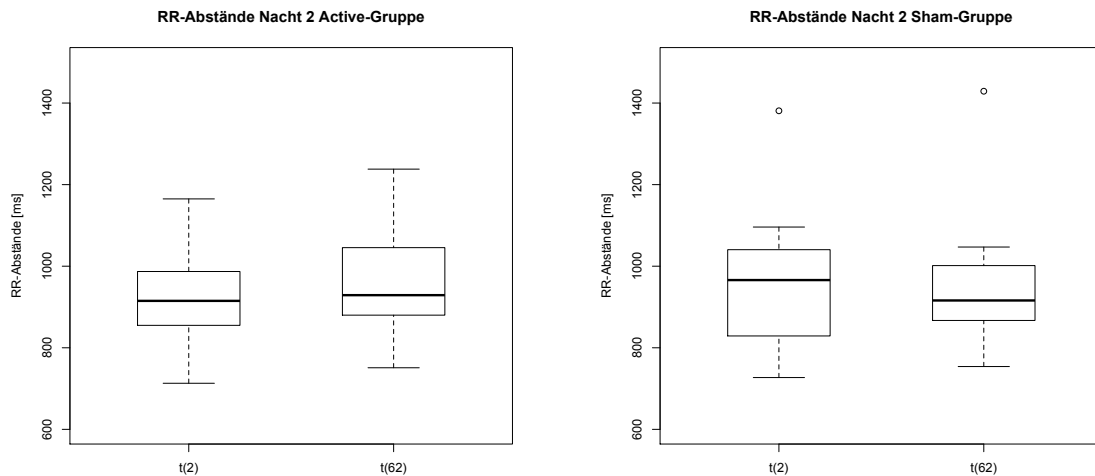


Abbildung 4.8: Boxplots der über je 60 Sekunden gemittelten RR-Abstände zu den Zeitpunkten Minute 2 und Minute 62 der Versuchphase der Active- (links) und der Sham-Gruppe (rechts)

### Mittelwertvergleich $t(2) - t(62)$ beider Gruppen untereinander (unabhängige Stichproben)

Der Welch-Test<sup>2</sup> der Zeitpunkte  $t(2)$  und  $t(62)$  beider Gruppen ergibt mit  $p_t(2) = 0,4644$  und  $p_t(62) = 0,9005$ , dass die Mittelwerte beider Zeitpunkte wahrscheinlich der gleichen Stichprobe entnommen sind.

### Mittelwertvergleich $t(2) - t(62)$ je einer Gruppe (abhängige Stichproben)

Für beide Gruppen wird der  $T$ -Test für gepaarte Stichproben verwendet. Auch hier findet sich keine signifikante Verringerung der Herzfrequenz (siehe Tab. 4.9).

<sup>2</sup>Da beide Gruppen eine unterschiedliche Anzahl von Freiheitsgraden haben, wurde der Welch-Test angewendet

## 4 Ergebnisse

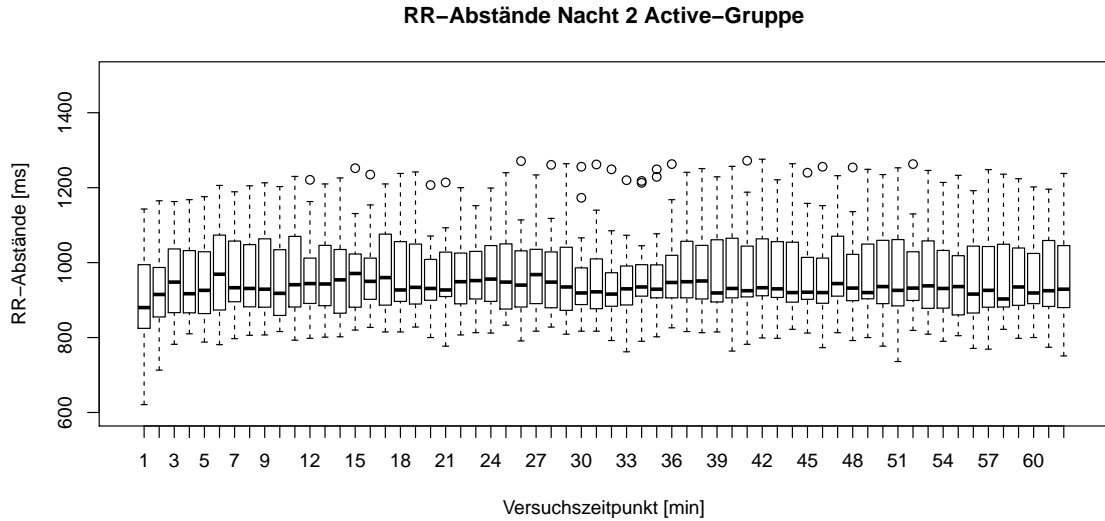


Abbildung 4.9: Boxplots der über je 60 Sekunden gemittelten RR-Abstände während der Stimulationsphase der Active-Gruppe (Nacht2). Kreise markieren Ausreißer.

Tabelle 4.9: Signifikanzniveau der Mittelwertdifferenzen ( $T$ -Test für gepaarte Stichproben) der gemittelten Herzfrequenzen der Active- und der Sham-Gruppe in Nacht 2, zwei Minuten und 62 Minuten nach Versuchsbeginn

Gruppe	$p_{F-Test}$	$p_{T-Test}$	Freiheitsgrade
Active	0,9924	0,05509	22
Sham	0,9424	0,8195	10

#### 4.5.1 Herzfrequenzprofile in der Anwendungsphase

Der Vollständigkeit halber werden hier die Herzfrequenzprofile aller in die Auswertung eingegangener Probandinnen, einschließlich der Auswertung aus der ersten Nacht, aufgeführt. In der Abbildung 4.10 sind in der oberen Zeile die Herzfrequenzprofile aller Probandinnen der ersten Nacht, aufgeteilt in Active- (links) und Sham-Gruppe (rechts), aufgeführt, in der unteren Zeile die Profile aus Nacht 2.

### 4.6 Quantitative EEG-Analyse

Die in der Arbeit von Meer (2010) mit den von uns erhobenen Daten erarbeiteten Ergebnisse werden hier zusammengefasst. In der Untersuchung wurden nicht alle Daten aller Probandinnen verwendet, da zum einen die Signalqualität nicht in allen Fällen für die Spektralanalyse ausreichte. Zum anderen war eine durchgehende, nicht intermittierende  $\alpha$ -Aktivität in den 2 Minuten vor und nach Stimulation nicht immer lang genug, um S1 vom Zustand entspannter Wachheit zu unterscheiden.<sup>3</sup> Insgesamt wurden die Daten von 16 Probandinnen der Active-Gruppe und 15 Probandinnen der Sham-Gruppe ausgewertet.

#### 4.6.1 Ergebnisse der Active-Gruppe

##### Ergebnisse der Kurzzeiteffekte

Bezüglich der Peak-Frequenz und der Peak-Amplitude ließen sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach Stimulation feststellen. Intraindividuell wurden bei sechs Probandinnen deutliche Unterschiede vor und nach Stimulation festgestellt. So nahm die Amplitude bei drei Probandinnen um über 50 % ab, bei drei um über 220 % zu. Ähnliches war bei der  $\alpha$ -Frequenz festzustellen. Bei vier Probandinnen war eine Zunahme von über 1 Hz zu verzeichnen, während bei drei weiteren eine Abnahme von 1,6 Hz bis 3 Hz auftrat. Bei einigen Probandinnen wurde ein gegenläufiger Trend je einer Hemisphäre gesehen. So wurde bei einer Probandin die mittlere  $\alpha$ -Frequenz über  $O_2 - A_1$  nach der Stimulation um 1,5 Hz höher und über  $O_1 - A_2$  um 1,4 Hz tiefer gemessen.

Abgesehen von der fehlenden statistischen Signifikanz der Ergebnisse ließ sich auch kein eindeutiger Trend feststellen.

##### Ergebnisse der Langzeiteffekte

Im Vergleich der  $\alpha$ -Peak-Frequenzen über das gesamte  $\alpha$ -Band der 40-minütigen Epoche aus Nacht 1 mit der nach Stimulation aus Nacht 2 entstand ein diffuses Bild: Innerhalb der Stimulationsgruppe kam es in

<sup>3</sup>Entspannte Wachheit ist durch durchgehende  $\alpha$ -Aktivität gekennzeichnet, das Schlafstadium 1 durch intermittierende  $\alpha$ -Aktivität



## 4 Ergebnisse

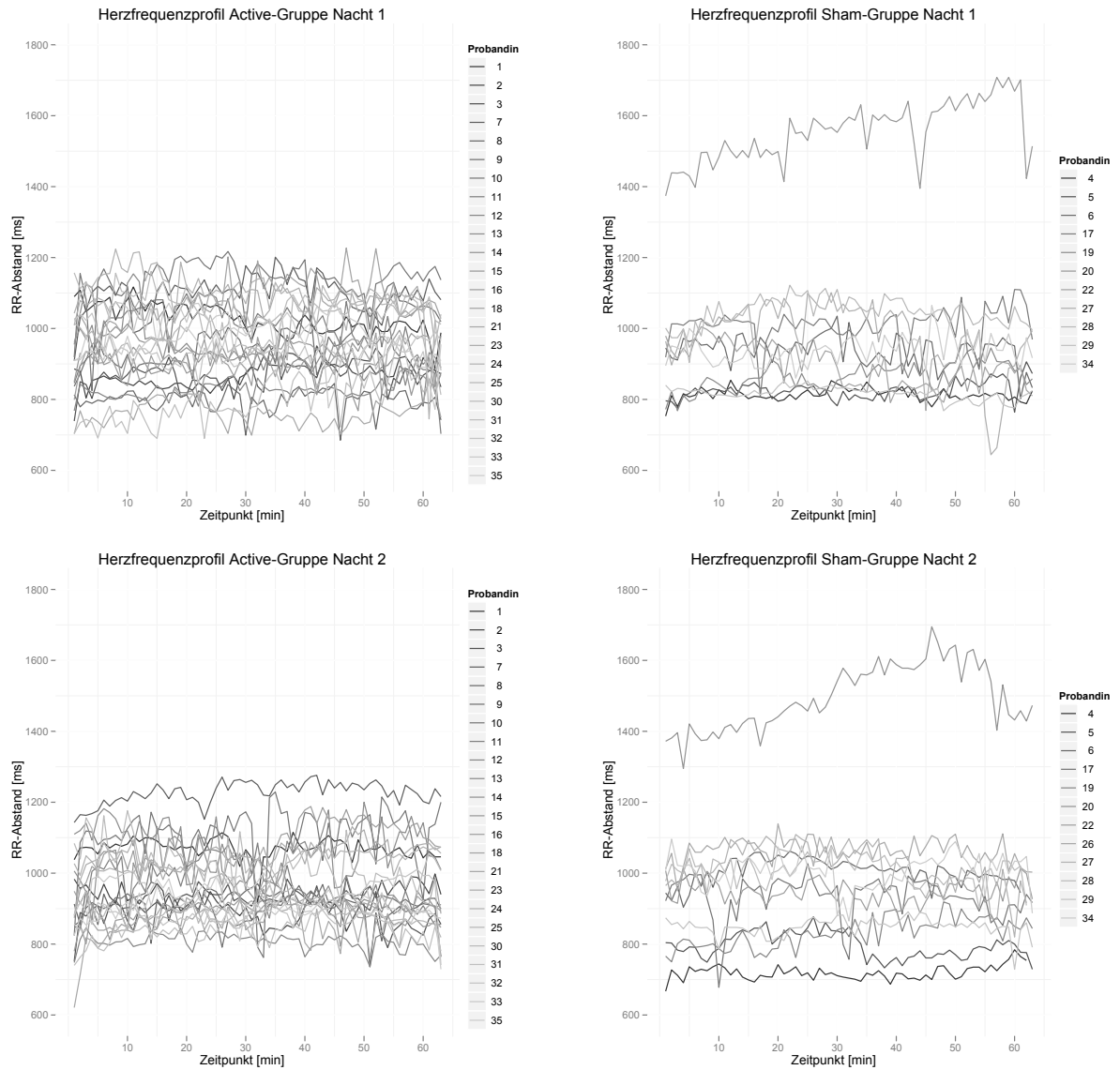


Abbildung 4.10: RR-Abstände während der Anwendungsphase in Nacht 1 (kein ALPHA-STIM 100 angeschlossen) und Nacht 2. Ein hoher RR-Abstand in msec entspricht einer niedrigen Herzfrequenz (Richtwert: einer Herzfrequenz von 80/min entspricht ein RR-Abstand von 700 ms).

#### 4 Ergebnisse

Nacht 2 bei einigen Probandinnen zu einer Erhöhung der  $\alpha$ -Peak-Frequenzen, bei einigen zu einer Verringerung und bei einigen blieben Änderungen aus. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Nächten fanden sich nicht. Hingegen zeigten sich innerhalb der Stimulationsgruppe Amplitudenveränderungen: Von 14 untersuchten Probandinnen aus dieser Gruppe kam es bei acht zu einer Abnahme und bei drei zu einer Zunahme der  $\alpha$ -Amplitude von mindestens 80 % im Vergleich zur ersten Nacht. Die Veränderungen der Peak-Frequenz und der Amplitude traten nicht immer bei einer Probandin gleichzeitig auf. Ähnliche Resultate ergab der Vergleich der ersten mit der zweiten Nacht der Sham-Gruppe.

Bei der Trennung des  $\alpha$ -Bandes in einen 8 Hz - 10 Hz und einen 10 Hz - 12 Hz Bereich fand sich im tiefen  $\alpha$ -Bereich eine signifikante Abnahme ( $p < 0.05$ ) der  $\alpha$ -Frequenz im Median nach CES-Anwendung. Dies zeigte sich nur über den Ableitungen der Elektroden  $O_1 - A_2$ . Über  $O_2 - A_1$  zeigte sich kein eindeutiger Trend. Im hohen  $\alpha$ -Band kam es über keiner der Ableitungen zu einer signifikanten Veränderung der  $\alpha$ -Peak-Frequenz. Für die Amplituden in beiden Frequenzbereichen ließen sich ebenfalls kein eindeutiger Trend bzw. keine signifikante Abweichung nachweisen (siehe Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10:  $\alpha$ -Peak-Amplituden und  $\alpha$ -Peak-Frequenzen der 40-minütigen Epoche im Low- $\alpha$ -Band (8 Hz - 10 Hz) von Nacht 1 (N1) und Nacht 2 (N2) der Active-Gruppe. Aufgeführt sind die Analysen der Ableitungen  $O_1 - A_2$ . Hier sind die Mediane (unterstrichen) signifikant verschieden. In den Ableitungen  $O_2 - A_1$  (hier nicht aufgeführt) zeigte sich keine signifikante Differenz der Mediane.

Probandin	Peak Amp N1	Peak Amp N2	Peak Freq. N1 [Hz]	Peak Freq. N2 [Hz]
1	143,27	449,44	10,0	8,5
3	4533,24	4533,24	10,0	9,6
4	276,91	173,83	9,7	8,4
5	301,19	667,46	8,3	9,9
8	186,28	354,49	9,9	9,8
9	269,92	187,26	9,1	8,3
10	871,04	288,56	10,0	9,5
13	1080,49	540,43	9,9	9,3
14	261,49	101,68	9,9	9,4
15	386,48	470,40	9,9	9,6
Median	289.05	401.97	<u>9,9</u>	<u>9,45</u>
5.-95. Perzentil	17,67 – 1114,87	45,99 – 681,70	9,58 – 10,12	8,06 – 10,0

#### Varianzanalyse Active- und Sham-Gruppe

Zum Vergleich der Active- mit der Sham-Gruppe wurden sowohl die zweiminütigen als auch die 40 Minutenepochen von Nacht 1 und 2 beider Gruppen miteinander verglichen, um einen möglichen CES-Effekt

#### 4 Ergebnisse

Tabelle 4.11:  $\alpha$ -Peak-Amplituden und  $\alpha$ -Peak-Frequenzen der 40-minütigen Epoche im High- $\alpha$ -Band (10 Hz - 12 Hz) von Nacht 1 (N1) und Nacht 2 (N2) der Active-Gruppe

Probandin	Peak Amp N1	Peak Amp N2	Peak Freq. N1 [Hz]	Peak Freq. N2 [Hz]
1	230,10	396,76	11,6	10,7
3	9664,93	950,91	12,1	10,2
4	300,90	264,90	10,7	10,3
5	146,41	657,98	10,4	10,4
8	129,49	230,85	10,1	10,5
9	912,56	271,46	11,9	11,2
10	1026,94	491,40	10,3	10,3
13	555,46	402,90	10,3	10,4
14	452,20	199,77	10,6	11,0
15	293,81	418,70	11,3	10,2
Median	376.54981	399.8292	8,65	8,4
5.-95. Perzentil	42.95 – 11185,56	174.29 – 582.00	7,78 – 10,12	8,14 – 8,86

von einer Gewöhnung zu unterscheiden. Es wurden Differenzen der untersuchten Parameter, der Amplituden und der Peakfrequenzen von Nacht 1 und 2 gebildet. Mittels Friedman-Test wurden Active und Sham aller EEG-Ableitungen miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede oder Trends wurden von Meer nicht gefunden.

## 5 Diskussion

Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zur CES und die Suche nach alternativen Behandlungsformen der verbreiteten Insomnie waren der Anlass, die Wirkung des frei verkäuflichen ALPHA-STIM 100 genauer zu untersuchen. Die bisherigen Untersuchungen der Langzeiteffekte und die Versuche an Katzen, leiteten uns zu der Hypothese, dass CES in Form von ALPHA-STIM 100 einen unmittelbaren Effekt auf das Schlafverhalten hat und sich die Schlafeffizienz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ändert.

### 5.1 Ergebnisse

#### 5.1.1 Schlafstadien

Wir untersuchten die Auswirkungen von ALPHA-STIM 100 auf die TST sowie auf die Sekundärparameter Einschlaf latenz, Latenzen zum Übergang in das nächste Schlafstadium sowie die summierten Anteile der einzelnen Stadien. Bei keinem dieser Parameter fand sich eine durch ALPHA-STIM 100 hervorgerufene signifikante Veränderung. Auch die Schlafarchitektur, welche von den Latenzen und der Gesamtdauer der einzelnen Schlafstadien bestimmt wird, zeigte sich unverändert.

Die zitierten Arbeiten ließen einen messbaren Effekt möglich erscheinen. Unsere Ergebnisse belegen, dass ALPHA-STIM 100 in der Konfiguration, wie sie von uns verwendet wurde, keinen Einfluss auf die in der PSG gemessenen Schlafparameter schlafgesunder Probandinnen hat. Für die vom Hersteller angegebene mögliche Verlängerung der Einschlaf latenz konnten keine sicheren Hinweise gefunden werden. Die Active-Gruppe wies bei der Einschlaf latenz eine größere Standardabweichung als in der Sham-Gruppe auf, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zeigte. Aufgrund der wenigen Daten aus der Sham-Gruppe ist hier ein Zufall möglich. Es ist aber denkbar, dass sich eine Tendenz darstellen würde, wenn höhere Stromstärken oder höhere Impulsfrequenzen verwendet würden. Dafür spricht, dass die übrigen Ergebnisse der Active-Gruppe im Vergleich zur Sham-Gruppe normalverteilt waren. Bei Schlafgesunden ohne Insomnie ist eine Verbesserung des Schlafes nicht zu erwarten. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Untersuchungen über eine orale Schlafmedikation mit Flurazepam an Schlafgesunden (Feinberg et al., 1979). Die Medikation

hebt die Gesamtschlafdauer mit einer Verlängerung von ca. 20 Minuten über die Signifikanzgrenze. Die Schlaflatenz wird nicht signifikant beeinflusst. Die im Kollektiv unserer Studie aufgeführten Probandinnen mit einem erhöhten ESS wiesen in der Auswertung keine Unterschiede hinsichtlich der Schlafparameter im Vergleich zu den übrigen Probandinnen auf.

### 5.1.2 Herzfrequenz

Die Untersuchung der Herzfrequenz vor und nach der CES-Anwendung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Active- und der Sham-Gruppe.

Die Untersuchung der Stressparameter von Heffernan, 1995 ließ erwarten, dass es zu einer Abnahme der Herzfrequenz in der Active-Gruppe unter der Anwendung von ALPHA-STIM 100 kommen würde. Eine mögliche Ursache könnte im Studiendesign von Heffernan liegen: Einerseits war die Probandengruppe seiner Studie mit 20 sehr klein, andererseits ist nicht klar, ob der Versuchsablauf standardisiert war. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren ungenau. Unsere Studie im Schlaflabor war dem Studienprotokoll entsprechend standardisiert, ferner erfolgte vor Beginn der Untersuchungsreihe eine Fallzahlschätzung.

### 5.1.3 Quantitative EEG-Analyse

Die Quantitative EEG-Analyse ergab sowohl für die Kurzzeit- als auch die Langzeiteffekte keinen Unterschied in den Varianzen der Gruppen. Die Analyse konnte aber über der Ableitung  $O_1 - A_2$  eine signifikante Abnahme ( $p < 0,05$ ) der  $\alpha$ -Frequenz im tiefen  $\alpha$ -Bereich im Median nach CES-Anwendung im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen – dies trifft aber nur für die Untersuchung von je einer Epoche aus beiden Nächten zu. Die Analyse je einer Epoche vor und nach CES-Applikation wies keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Hier zeigten sich bei einigen Probandinnen der Active-Gruppe zum Teil Ab- wie auch Zunahmen der  $\alpha$ -Frequenz.

Für die Ergebnisse von Schroeder und Barr (2001) ist zu berücksichtigen, dass sie nur die EEG-Ableitung  $O_1 - C_z$  zur Analyse nutzten und eine sehr kleine Probandenzahl untersuchten. Die Analysen von  $O_1 - A_2$ ,  $O_2 - A_1$ ,  $F_3 - A_2$  und  $F_4 - A_1$  ergaben in Abhängigkeit von der Ableitung zum Teil gegenteilige Effekte, die wir als gegensätzliche Reaktionen der Hirnhälften interpretieren. Ferner ist zu berücksichtigen, dass man nur die Ergebnisse für die 0,5 Hz-Stimulationen vergleichen kann. Eine signifikante Abnahme der medianen Low- $\alpha$ -Frequenz bei der Active-Gruppe in der Langzeituntersuchung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist auch ein möglicher Einfluss des FNE (Edinger et al., 2001) zu berücksichtigen, da hier Daten von Nacht 1 und 2 verglichen werden. Wir zweifeln die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit an, da multiple Variablen in die Berechnung einfließen. Zur

Bestätigung der Untersuchung von Schroeder und Barr (2001) hätte es auch in der Analyse unmittelbar vor und nach CES-Applikation zu einer signifikanten Abnahme im Low- $\alpha$ -Band kommen müssen. Eine Analyse der zweiminütigen Epochen vor und nach Stimulation beider Gruppen untereinander wurde nicht durchgeführt. Ein auf CES zurückführbarer Effekt ist zumindest zweifelhaft.

Die in der Neurofeedbackforschung häufig untersuchte interhemisphärische  $\alpha$ -Asymmetrie und die  $\beta$ -Frequenz (Dias und Deussen, 2011) könnten ebenfalls durch Kraniale Elektrostimulation beeinflusst werden. Möglicherweise ist dies die Erklärung für die von uns beschriebenen, intraindividuellen gegensätzlichen EEG-Veränderungen über unterschiedlichen Ableitungen (Meer, 2010).

### 5.2 Schlussfolgerung

Die Kraniale Elektrostimulation ist eine vielversprechende Methode zur Behandlung der Insomnie. Mittlerweile gelang der Nachweis, dass die Pulswellen auch durch die Kalotte dringen. In der Quantitativen Analyse unserer EEG-Daten finden sich Hinweise auf einen Einfluss auf die  $\alpha$ -Frequenz. Die Applikation über die Ohrläppchen ist in unseren Augen suboptimal. Studien, wie Kanai et al. (2008), konnten für die Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) reproduzierbare Effekte erzielen, indem die Applikations-elektroden direkt über der Schädelkalotte befestigt wurden. Die tDCS verwendet Gleichströme mit höheren Stromstärken als die CES. Für eine geringe Stromstärke von 100  $\mu$ A bei 0,5 Hz und Applikation über die Ohrläppchen konnten wir zeigen, dass es keine für die Behandlung der Insomnie signifikanten Effekte gibt. Die derzeit geeignetste Untersuchungsform für messbare Effekte der Kranialen Elektrostimulation ist die Quantitative EEG-Analyse. Für Anwendungsmöglichkeiten in der Schlafmedizin bzw. eine therapeutische oder symptomlindernde Wirkung fand sich in dieser Arbeit kein Anhalt.

#### 5.2.1 Ausblick

Unter Berücksichtigung der Studienlage erhärtet unsere Arbeit die Vermutung, dass die Kraniale Elektrostimulation Einfluss auf die  $\alpha$ -Frequenz nimmt.

Sollte in der Tat eine Absenkung der  $\alpha$ -Frequenz möglich sein, wären Effekte, wie eine beruhigende Wirkung oder eine Steigerung der Konzentrationsfähigkeit zu erwarten. Für die Meditation konnte Banquet (1973) in der EEG-Analyse zeigen, dass es zu einer Frequenzabsenkung der  $\alpha$ -Frequenz kommt. Zukünftige Untersuchungen könnten mit höheren Stromstärken durchgeführt werden, mit Befestigung der Elektroden direkt über der Kalotte. Eine Evaluation zur Differenzierung der Probanden nach ihrem Ruhe-EEG-Muster

## 5 Diskussion

oder nach dem Vorliegen einer  $\alpha$ -Asymmetrie erscheint sinnvoll. Letzteres könnte sogar ein Ausschlusskriterium darstellen. Eine Quantitative EEG-Analyse könnte so den Effekt auf die  $\alpha$ -Frequenz untermauern.

# Literatur

- Achté KA, Kauko K und Seppälä K: On electrosleep therapy. *Psychiatr Q*, 1968;42(1):17–27.
- American Academy of Sleep Medicine: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events - Rules, Terminology and Technical Specifications*. 2007.
- Banquet JP: Spectral analysis of the EEG in meditation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1973;35(2):143–51.
- Berger H: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr*, 1929;87:527–70.
- Bixler EO et al.: Insomnia in central Pennsylvania. *J Psychosom Res*, 2002;53(1):589–92.
- Caples SM et al.: The scoring of cardiac events during sleep. *J Clin Sleep Med*, 2007;3(2):147–54.
- Chokroverty S: Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*, 2010;131:126–40.
- Daley M et al.: The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 2009;32(1):55–64.
- Danker-Hopfe H et al.: Referenzkurven für ausgewählte Schlafparameter 20- bis 80-jähriger gesunder Personen aus der SIESTA-Datenbank. *Somnologie*, 2005;9(1):3–14.
- Dias AM und Deusen A van: A new neurofeedback protocol for depression. *Span J Psychol*, 2011;14(1):374–84.
- Doppelmayr MM et al.: The functional significance of absolute power with respect to event-related desynchronization. *Brain Topogr*, 1998;11(2):133–40.
- Drake CL, Roehrs T und Roth T: Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety*, 2003;18(4):163–76.
- Edinger JD et al.: Sleep in the laboratory and sleep at home II: comparisons of middle-aged insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep*, 2001;24(7):761–70.
- Electromedical Products International I: *Alpha-Stim 100 Manual*. Electromedical Products International, Inc. 2201 Garrett Morris Parkway, Mineral Wells, Texas 76067-9034 USA.
- Feighner JP, Brown SL und Olivier JE: Electrosleep therapy. A controlled double blind study. *J Nerv Ment Dis*, 1973;157(2):121–8.



## Literatur

- Feinberg I et al.: Flurazepam effects on sleep EEG. Visual, computer, and cycle analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1979;36(1):95–102.
- Foster RG und Wulff K: The Rhythm Of Rest And Excess. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005;6:407–14.
- Frankel BL, Buchbinder R und Snyder F: Ineffectiveness of electrosleep in chronic primary insomnia. *Arch Gen Psychiatry*, 1973;29(4):563–8.
- Giljarowski WA et al.: Elektroschlaf. *Verlag Volk J. Gesundheit*, 1956.
- Gilula MF und Kirsch DL: Cranial Electrotherapy Stimulation Review: A Safer Alternative to Psychopharmaceuticals in the Treatment of Depression. *Journal of Neurotherapy*, 2005;9(2):7–25.
- Godet-Cayré V et al.: Insomnia and absenteeism at work. Who pays the cost? *Sleep*, 2006;29(2):179–84.
- Goel N, Kim H und Lao RP: Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiol Int*, 2005;22(5):905–15.
- Heffernan M: The Effect of a Single Cranial Electrotherapy Stimulation on Multiple Stress Measures. *Townsend Letter*, Okt. 1995.
- Holshoe JM: Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care*, 2009;45(3):191–7.
- Jasper HH: the ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958;10:371–5.
- Kanai R et al.: Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol*, 2008;18(23):1839–43.
- Kennerly R: QEEG Analysis of Cranial Electrotherapy: A Pilot Study. *Journal of Neurotherapy*, 2004;8(2):112–3.
- Kirsch DL und Gilula MF: CES in the Treatment of Insomnia: A Review and Meta-analysis. *Practical Pain Management*, 2007;7(8):30–43.
- Klimesch W: EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999;29(2-3):169–95.
- Koegler RR, Hicks SM und Barger JH: Medical and psychiatric use of electrosleep. Transcerebral electrotherapy. *Dis Nerv Syst*, 1971;32(2):100–4.
- Krishnan V und Collop NA: Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*, 2006;12(6):383–9.
- Krystal AD et al.: Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*, 2003;26(7):793–9.
- Loomis AL, Harvey EN und Hobart GA: Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 1937;21:127–44.

## Literatur

- Mayer G et al.: *S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen*. Hrsg. von Peter H, und Peter JH. Bd. 13. Supplement 1. 2009.
- Meer S van: Brainwave Modulations of Healthy Subjects in Response to Cranial Electrical Stimulation: A Spectral Analysis of Alpha Frequencies. Magisterarb. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Sep. 2010.
- Morin CM und Benca R: Chronic insomnia. *Lancet*, 2012;379(9821):1129–41.
- Ohayon MM und Zulley J: Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep*, 2001;24(7):780–7.
- Ohayon MM und Partinen M: Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *J Sleep Res*, 2002;11(4):339–46.
- Papir-Kricheli D und Magnes J: Electroanesthesia in the cat: standardization of electric current parameters and anesthetic criteria. *Isr J Med Sci*, 1982;18(1):99–103.
- Parrino L und Terzano MG: Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology (Berl)*, 1996;126(1):1–16.
- Penzel T und Conradt R: Computer based sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev*, 2000;4(2):131–48.
- Peter H, Penzel T und Peter J: *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. 1. Aufl. März 2007.
- Pollen DA und Trachtenberg MC: Some problems of occipital alpha block in man. *Brain Res*, 1972;41(2):303–14.
- Rechtschaffen A und Kales A: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Hrsg. von Rechtschaffen A und Kales A. Publication (National Institutes of Health (U.S.); no. 204. Bethesda, Md., 1968.
- Richardson G und Doghramji K: Insomnia: Specialist's Edition (Discussion of Anatomy and Physiology, Neurologic Conditions, Assessment and Treatment of Insomnia). *Clinical Symposia*, 2005;55(1):1–39.
- Rodenbeck A et al.: A Review of Sleep EEG Patterns. Part I: A Compilation of Amended Rules for Their Visual Recognition according to Rechtschaffen and Kales. *Somnologie*, 2006;10(4):159–75.
- Rosenthal SH: Electrosleep: a double-blind clinical study. *Biol Psychiatry*, 1972;4(2):179–85.
- Rosenthal SH und Wulfsohn NL: Electrosleep. A preliminary communication. *J Nerv Ment Dis*, 1970;151(2):146–51.
- Roth T, Hajak G und Ustün TB: Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *Int J Clin Pract*, 2001;55(1):42–52.
- Sarkar D: *Lattice Graphics*. 2010. URL: <http://r-forge.r-project.org/projects/lattice/> (besucht am 28. 10. 2012).
- Schmidt R: *Physiologie des Menschen*. 28., korrigierte und aktualisierte Aufl. Berlin, 2000.

## Literatur

- Schroeder MJ und Barr RE: Quantitative analysis of the electroencephalogram during cranial electrotherapy stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2001;112(11):2075–83.
- Shealy C et al.: Depression – a diagnostic, neurochemical profile and therapy with cranial electrical stimulation (CES). *J Neuroorthop Med Surg*, 1989;10(4):301–03.
- Silber MH et al.: The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 2007;3(2):121–31.
- Sterman MB und Clemente CD: Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exp Neurol*, 1962;6:103–17.
- The R Foundation for Statistical Computing: *GNU R*. 2010. URL: <http://www.r-project.org/> (besucht am 11.04.2011).
- Vasileva VV: Spectral and coherent characteristics of EEG in women during various phases of menstrual cycle. *Bull Exp Biol Med*, 2005;140(4):383–4.
- Walsh JK und Engelhardt CL: The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep*, 1999;22 Suppl 2:386–93.
- Walsh JK: Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2004;65 Suppl 8:13–9.
- Weiss MF: The treatment of insomnia through the use of electrosleep: an EEG study. *J Nerv Ment Dis*, 1973;157(2):108–20.
- Wickham H: *An introduction to ggplot: An implementation of the grammar of graphics in R*. Feb. 2006. (Besucht am 28.10.2012).
- Wittchen HU et al.: [NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care]. *Fortschr Med Orig*, 2001;119(1):9–19.
- Zee PC und Vitiello MV: Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm Type. *Sleep Med Clin*, 2009;4(2):213–8.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Hypnogramm der PSG einer Probandin dieser Studie . . . . .	4
1.2	Alpha-Stim Wellenform . . . . .	14
3.1	Auf der linken Kopfhälfte angeordnete EEG-Elektroden A <sub>1</sub> , O <sub>1</sub> , C <sub>3</sub> und F <sub>3</sub> sowie die AlphaStim-Clielektrode am Ohrfläppchen. Die EEG-Elektroden A <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> , F <sub>4</sub> sowie die zweite AlphaStim-Clielektrode werden spiegelbildlich verkabelt. An der Stirn ist die Masse (GND) befestigt, am Scheitel F <sub>z</sub> . Nicht aufgeföhrt sind die Ableitungen der Augenbewegungen und der Musculi mentales-Aktivitäten. . . . .	25
3.2	Aufbau eines der zwei von ELECTROMEDICAL PRODUCTS INTERNATIONAL, INC. zur Verfügung gestellten Geräte mit Empfänger für die Fernbedienung. Im Empfänger ist ein Akku integriert, der die Energie für das ALPHA-STIM 100 zur Verfügung stellt. . . . .	26
3.3	Verfälschte Fotografie einer im Bett liegenden und verkabelten Versuchsperson. Rechts ist das AlphaStim 100 mit dem Empfänger zu sehen. . . . .	28
4.1	Boxplots der Schlafeffizienz . . . . .	35
4.2	Boxplots der Einschlaf latenz wacher Probandinnen aus Nacht 1 und Nacht 2 . . . . .	36
4.3	Boxplots der S1-Latenzen beider Untersuchungs nächte . . . . .	37
4.4	Boxplots der S2-Latenz beider Nächte . . . . .	38
4.5	Boxplots der S3-Latenz . . . . .	39
4.6	Boxplots der REM-Latenz . . . . .	40
4.7	Schlafstadiendauer der einzelnen Schlafstadien . . . . .	41
4.8	Gemittelte RR-Abstände . . . . .	43
4.9	RR-Abstände der Active-Gruppe während der Stimulationsphase (Nacht 2) . . . . .	44
4.10	RR-Abstände während der Anwendungsphase in Nacht 1 und Nacht 2 . . . . .	46

# Tabellenverzeichnis

1.1	Perzentile der Schlafparameter bei 20-Jährigen . . . . .	7
1.2	Perzentile der Schlafparameter bei 35-Jährigen . . . . .	7
3.1	Probandinnenprofile . . . . .	30
4.1	Lageparameter Schlafeffizienz . . . . .	34
4.2	Lageparameter Einschlaf latenz . . . . .	36
4.3	Lageparameter S1-Latenz . . . . .	37
4.4	Lageparameter S2-Latenz . . . . .	38
4.5	Lageparameter S3-Latenz in Nacht 2 . . . . .	39
4.6	Lageparameter REM-Latenz . . . . .	40
4.7	Lageparameter der Schlafstadiendauer aller Schlafstadien . . . . .	42
4.8	Signifikanzniveau der Unterschiede in der Schlafstadiengesamtdauer . . . . .	42
4.9	Signifikanzniveau der Mittelwertdifferenzen der Herzfrequenzen Nacht 2 . . . . .	44
4.10	$\alpha$ -Peak-Amplituden und Frequenzen der 40-minütigen Epoche im Low- $\alpha$ -Band beider Näch- te der Active-Gruppe . . . . .	47
4.11	$\alpha$ -Peak-Amplituden und $\alpha$ -Peak-Frequenzen der 40-minütigen Epoche im High- $\alpha$ -Band bei- der Nächte der Active-Gruppe . . . . .	48

## **Curriculum vitae**

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

# Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. rer. physiol. T. Penzel für die konstante Unterstützung und unendliche Geduld.

Electromedical Products International, Inc. danke ich für die während der Untersuchung zur Verfügung gestellten modifizierten Alpha-Stim 100 Testgeräte.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, insbesondere bei meinem Vater Herrn Dr. med. C. Wagenseil, für die vielen Korrekturlesungen, das Feedback eines »Kollegen« und die Motivationen.

Frau Iris Rieger hat mit vielen, z.T. erneuten Auswertungen der Polysomnographien einen unschätzbaren Beitrag zu dieser Arbeit geleistet. Hierfür danke ich ihr herzlichst.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeitern des Advanced Sleep Research Schlaflabors, die immer mit guter Laune und neben anderen Experimenten die Probandinnen dieser Studie freundlich betreuten und die Datenerhebung zuverlässig unterstützten.

Danken möchte ich auch den Studentinnen, die an der Studie teilgenommen haben.

Ganz besonders danke ich meiner Frau Ísis Fernandes Pinto, die mich immer wieder aufs Neue motivierte und mir Zeit und Raum gab, um neben der Arbeit als Arzt diese Dissertation zu vollenden.

# Eidesstattliche Versicherung

»Ich, Boris Jan Wagenseil, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Studie zur Beeinflussung des Schlafes unter der Anwendung von Kranialer Elektrostimulation durch Alpha-Stim 100* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS (URM) des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift