

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langsam oszillierende Hirnstimulation im Schlaf: Auswirkungen bei  
älteren gesunden Personen und Patienten mit leichten kognitiven  
Beeinträchtigungen auf Schlafphysiologie und Gedächtnis

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Ladenbauer

aus Karaganda, Kasachstan

Datum der Promotion: 2. März 2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Zielstellungen</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>5</b>
3.1 Studienteilnehmer.....	5
3.2 Eingangsuntersuchung.....	5
3.3 Studiendesign.....	6
3.4 Langsam oszillierende transkranielle Hirnstimulation.....	6
3.5 Erhebung der Gedächtnisleistungen.....	8
3.6 EEG-Aufzeichnung und Verarbeitung.....	9
3.6.1 Spektralanalyse von EEG-Signalen.....	9
3.6.2 Analyse der Spindeldichte.....	9
3.6.3 Phasen-Amplituden-Kopplungs (PAC)-Analyse.....	10
3.6.4 Schlafstadienbestimmung.....	10
3.7 Statistische Auswertung.....	10
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>
4.1 Studie 1.....	11
4.2 Studie 2.....	12
4.3 Studie 3.....	12
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>13</b>
5.1 Studie 1.....	13
5.2 Studie 2.....	15
5.3 Studie 3.....	16
5.4 Fazit.....	17
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>18</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>21</b>
<b>Ausgewählte Publikationen</b> .....	<b>24</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>65</b>
<b>Komplette Publikationsliste</b> .....	<b>67</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Ag/AgCl	Silber-/Silberchlorid
EEG	Elektroenzephalographie
MCI	engl. mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)
PAC	engl. phase-amplitude coupling (Phasen-Amplituden-Kopplung)
REM	engl. rapid eye movement (Schlafphase am Ende eines Schlafzyklus)
ROI	engl. regions of interest (Hirnregionen von Interesse)
Sham	Scheinbedingung: Stimulator bleibt abgeschaltet
SI	Synchronisationsindex
SO	engl. slow oscillations (langsame Gehirnwellen im Frequenzbereich 0,5-1 Hz)
so-tDCS	engl. slow oscillatory transcranial direct current stimulation (langsam oszillierende transkranielle Stimulation im Frequenzbereich von < 1 Hz)
SD	engl. standard deviation (Standardabweichung)
TFR	engl. time-frequency representation (Zeit-Frequenz-Repräsentation)

## Zusammenfassung

Schlaf spielt eine wesentliche Rolle bei der Festigung und Integration neu gelernter Informationen ins Langzeitgedächtnis, der sogenannten Gedächtniskonsolidierung. Mit zunehmendem Alter nehmen gedächtnisrelevante Schlafparameter, wie langsame kortikale Hirnwellen ( $< 1$  Hz) und thalamo-kortikale Spindelaktivität (8-12 Hz), deutlich ab. Dies wird von einer Verschlechterung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung begleitet. Besonders drastisch treten diese Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz und ihrem Vorstadium, der leichten kognitiven Beeinträchtigung (eng. mild cognitive impairment, MCI), auf. Das zentrale Anliegen dieser Arbeit war es daher eine nicht-invasive Behandlungsmöglichkeit zur Steigerung der Gedächtnisleistung zu erforschen, die an der Schlafphysiologie ansetzt. Wir untersuchten die Wirkung von langsam oszillierender transkranieller elektrischer Hirnstimulation (so-tDCS) im Schlaf auf gedächtnisrelevante Hirnaktivitätsmuster und deklarative Gedächtniskonsolidierung bei älteren gesunden Personen und MCI-Patienten.

So-tDCS wurde während eines 8-stündigen Nachtschlafs (*Studie 1*) und eines 90-min Nachmittagschlafs (*Studie 2*) bei älteren gesunden Personen angewendet, und ihre Gedächtnisleistungen in einer visuellen, räumlichen und verbalen Aufgabe vor und nach dem Schlaf im Vergleich zur Scheinbedingung getestet. In *Studie 3* untersuchten wir den Einfluss von so-tDCS während des Nachmittagschlafs bei Patienten mit MCI unter Verwendung derselben Aufgaben. In allen drei Studien wurde mithilfe der Elektroenzephalographie die Aktivität des Gehirns während des Schlafs erfasst und unmittelbare Wirkungen von so-tDCS auf Spindel- und langsam oszillierende Aktivität ausgewertet. In der *Studie 3* widmeten wir uns zusätzlich der Stimulationswirkung auf die zeitliche Koordination dieser beiden gedächtnisassoziierten Oszillationen, da kürzliche Arbeiten auf die Bedeutung dieses Mechanismus für die langfristige Speicherung von Erinnerungen hindeuten.

Die Stimulation bewirkte einheitlich positive unmittelbare Stimulationseffekte auf langsam oszillierende Hirnaktivität sowie Spindelaktivität bei älteren gesunden Personen und MCI-Patienten (*Studien 1-3*). In Bezug auf Gedächtnisleistungen, führte so-tDCS im Nachmittagschlaf zu signifikanten Verbesserungen in der Wiedererkennung von Bildern bei älteren gesunden Probanden und bei Patienten mit MCI (*Studie 2* und *3*), während so-tDCS in der Nacht unerwartet einen negativen Effekt auf dieselbe Gedächtnisleistung am nächsten Morgen bei älteren gesunden Probanden bewirkte (*Studie 1*). Räumliche und verbale Gedächtnisleistungen blieben von der Stimulation im Schlaf in allen drei Studien unbeeinflusst. In *Studie 3* konnten wir zudem zeigen, dass so-tDCS die funktionelle Kopplung zwischen langsamen Oszillationen

und Spindeln signifikant steigert, und tendenziell mit der Gedächtnisverbesserung in der visuellen Aufgabe assoziiert ist. Diese Ergebnisse zeigen einen gut verträglichen therapeutischen Ansatz für altersbedingte Verschlechterungen der Schlafphysiologie und Gedächtnisdefizite nicht nur bei älteren gesunden Personen, sondern insbesondere bei Patienten mit MCI, und fördern zudem unser Verständnis über die Mechanismen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung.

### **Abstract**

Sleep plays an essential role in the consolidation and integration of newly acquired information into long-term memory. During aging memory-relevant sleep parameters, such as cortical slow oscillations and thalamo-cortical spindle activity, decrease, accompanied by a decline in declarative memory consolidation. These changes are profoundly accelerated in neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's dementia and its precursor mild cognitive impairment (MCI). The aim of this thesis was therefore to investigate a non-invasive treatment method to increase memory performance – and possibly the progression of Alzheimer's disease – by targeting sleep physiology. We investigated the potential of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (so-tDCS) during sleep to modulate memory-relevant activity patterns and memory consolidation in healthy older adults and patients with MCI.

So-tDCS was applied during an eight hour night-time sleep (*study 1*) and during a 90-minute daytime nap (*study 2*) in healthy older adults, and memory performance was tested in a visual, spatial as well as verbal memory task before and after sleep. In *study 3* we examined the influence of so-tDCS during an afternoon nap in patients with MCI using the same tasks. To evaluate the impact of so-tDCS on sleep physiology, brain activity during sleep was assessed by means of electroencephalography and immediate effects of so-tDCS on spindle and slow oscillatory activity were evaluated. We further assessed the stimulation effect on the temporal coordination of these memory-relevant sleep oscillations (*study 3*), a mechanistic component considered crucial for the transfer of memories from hippocampus to cortical long-term storage networks.

Stimulation consistently induced positive immediate effects on slow oscillatory brain activity as well as spindle activity in healthy older adults and patients with MCI (*studies 1-3*). Regarding memory performance, so-tDCS during a daytime nap significantly improved picture recognition memory in healthy elderly as well as in MCI patients (*study 2* and *3*), while the application during nighttime sleep unexpectedly resulted in a negative visual recognition memory effect (*study 1*). No influence of so-tDCS was observed on spatial and verbal memory performance. In

*study 3* we showed that so-tDCS significantly increases the functional coupling between slow oscillations and spindles, which tended to show an association with memory enhancement due to so-tDCS. These results demonstrate a well-tolerated therapeutic approach for age-related deterioration in sleep physiology and memory deficits not only in healthy older individuals but also in MCI patients. In addition, they advance our understanding of the mechanisms underlying sleep-dependent memory consolidation.

## 1 Einleitung

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und damit assoziierten erhöhten Prävalenz der Alzheimer-Krankheit (engl. Alzheimer's disease, AD), stellt diese neurodegenerative Erkrankung eine der größten gesundheitlichen und wirtschaftlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar<sup>1</sup>. Alzheimer ist u.a. gekennzeichnet durch Schwierigkeiten episodische Erinnerungen zu bilden und abzurufen, welche sich bereits früh im Verlauf der Krankheit abzeichnen<sup>2</sup>. Schlafstörungen stellen ebenso eine Kernkomponente der Alzheimer-Demenz dar<sup>3</sup>, wobei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (eng. mild cognitive impairment, MCI), oft einem Vorläufer der Alzheimer-Krankheit<sup>4</sup>, bereits signifikante Beeinträchtigungen des Schlafs zeigen<sup>5</sup>. Im normalen Alterungsprozess treten in einem verminderten Ausmaß ebenfalls Veränderungen der Schlafphysiologie auf, und diese werden häufig in Assoziation mit schlechteren Gedächtnisleistungen beobachtet<sup>6-8</sup>.

Schlaf spielt eine wesentliche Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung, dem Prozess der Festigung und Integration neuer Gedächtnisinhalte ins Langzeitgedächtnis<sup>9</sup>. Bereits kürzere Schlafphasen von 90 Minuten sollen zu deutlichen Verbesserungen in der Gedächtniskonsolidierung führen<sup>10,11</sup>. Studien am Tiermodell<sup>12-14</sup> und bei Menschen<sup>15-17</sup> konnten zeigen, dass neue Gedächtnisinhalte während des Schlafs reaktiviert werden, begleitet von scharfwelligen Ripple-Ereignissen im Hippocampus (~200 Hz bei Nagetieren; 80-100 Hz bei Menschen). Es wird angenommen, dass diese Gedächtnisinhalte durch einen fein abgestimmten Dialog zwischen Hippocampus und Neocortex dann ins Langzeitgedächtnis überführt werden<sup>9,18</sup>. Demzufolge wird dieser Dialog durch eine zeitliche Koordination zwischen kortikalen langsamen Oszillationen (< 1 Hz, engl. slow oscillations, SO) und höherfrequenten thalamo-kortikalen Schlafspindeln (8-15 Hz), die mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) am Menschen messbar sind, vermittelt.

Abgesehen vom Konsolidierungsaspekt hat Schlaf auch eine wichtige Funktion für den Abtransport eines schädlichen kortikalen „Abfallprodukts“, das Beta-Amyloid Peptid, dessen Anreicherung im Gehirn eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz spielt<sup>19</sup>.

Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass insbesondere langsam oszillierende Hirnaktivität den Abtransport des Peptids fördern<sup>20</sup>.

Angesichts dieser Zusammenhänge können Interventionen, die auf Schlafparameter wie SO-Aktivität abzielen, einen therapeutischen Ansatz für Beeinträchtigungen der Gedächtniskonsolidierung bei älteren gesunden Personen sowie bei MCI-Patienten bieten, und bei früher Behandlung möglicherweise auch das Fortschreiten oder sogar die Entstehung der Alzheimer-Pathologie verhindern. Langsam oszillierende, schwache elektrische transkranielle Stimulation (mit einer Frequenz von  $< 1$  Hz, so-tDCS) während des Schlafs stellt eine potentielle Methode zur Verbesserung der SO-Aktivität bereit<sup>21,22</sup>. Studien an jungen gesunden Probanden konnten zeigen, dass diese Stimulation im frühen Nachschlaf neben verstärkter SO-Aktivität auch zu erhöhter Spindelaktivität führte und die deklarative Gedächtniskonsolidierung in einer assoziativen Wortpaaraufgabe verbesserte<sup>21,22</sup>. Ob die Stimulation ähnliche Effekte auch bei älteren Erwachsenen oder MCI-Patienten zeigt und die funktionale Kopplung zwischen SO- und Spindelaktivität verändert, war bisher unklar. Ebenso war bisher nicht bekannt, ob neben dem verbalen deklarativen Gedächtnis auch das visuelle und räumliche Gedächtnis durch die Stimulation positiv beeinflusst werden. Diese Gedächtnisfunktionen sind im Alltag von besonderer Bedeutung<sup>23,24</sup> und nehmen mit zunehmenden Alter ab<sup>25</sup>. Besonders die visuelle Wiedererkennungslleistung wird sehr früh im Verlauf der AD beeinträchtigt<sup>26</sup>. Für Interventionsimplikationen wären Ergebnisse in visuellen Gedächtnisaufgaben daher von besonderer Relevanz.

## 2 Zielstellungen

Im Rahmen der *Studie 1* testeten wir den Einfluss der Stimulationsmethode im frühen Nachtschlaf auf gedächtnisbezogene Schlafparameter sowie auf die Gedächtnisleistung deklarativer visueller, räumlicher und verbaler Gedächtnisaufgaben bei älteren gesunden Personen.

Angesichts der langen Schlafzeit nach Stimulationsende (etwa 6-7 Stunden), die sich schlecht kontrollieren lässt aber ebenfalls Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung ausübt (aufgrund von SO- und Spindelaktivität auch im späteren Nachtschlaf), untersuchten wir in *Studie 2* die Anwendung von so-tDCS im 90-min Nachmittagschlaf. Eine mögliche Interventionstherapie im Nachmittagschlaf scheint zudem praktikabler, einerseits aufgrund der steigenden Häufigkeit von Nachmittagschlaf im Alter und andererseits, um die Unannehmlichkeiten einer nächtlichen Stimulation zu vermeiden.

In *Studie 3* gingen wir der Frage nach, welchen Einfluss die Stimulation im Nachmittagschlaf bei MCI-Patienten hat, einer Patientengruppe, die deutliche Schlaf- und Gedächtnisstörungen

aufweist<sup>27</sup>. Uns interessierte überdies, wie sich die Stimulation auf die funktionelle zeitliche Koordination zwischen langsamen Oszillationen und Schlafspindeln auswirkt, denn diese wird nach jüngeren Erkenntnissen als besonders ausschlaggebend für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf betrachtet<sup>28</sup>.

### **3 Methodik**

#### **3.1 Studienteilnehmer**

Gesunde ältere Erwachsene im Alter zwischen 50 und 90 Jahren wurden über eine lokale Datenbank der Charité Universitätsklinik Berlin für die *Studie 1* und *2* rekrutiert. Für die *Studie 3* wurden Patienten im selben Alter mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (amnestisch, eine oder mehrere Domänen betreffend) über die Gedächtnissprechstunde der Poliklinik für Neurologie der Charité rekrutiert, nachdem die Diagnose durch die Neuropsychologin der Charité Berlin bestätigt wurde. Die MCI-Diagnose wurde anhand der Kriterien der Mayo-Klinik gestellt, basierend auf subjektiven kognitiven Beschwerden und objektiven Gedächtnisschwierigkeiten in standardisierten Tests (Werte  $< 1$  SD der alters- und bildungsspezifischen Norm, d.h. frühe und späte MCI, siehe Ref. 29). Für alle drei Studien galten folgende Ausschlusskriterien: schwere unbehandelte medizinische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen; Schlafstörungen; Einnahme von Medikamenten, die hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem wirken; täglicher Konsum von  $> 50$  g Alkohol oder  $> 10$  Zigaretten; und unzureichende deutsche Sprachkenntnisse. Zudem führten Leistungen im Mini-Mental State Examination<sup>30</sup> Test von schlechter als 24 Punkte bei MCI-Patienten, und schlechter als 27 Punkte bei gesunden älteren Probanden zum Ausschluss. Die Studien wurden von der Ethikkommission der Charité genehmigt und standen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmer wurden mündlich und schriftlich über Inhalt und Ziel der Studie aufgeklärt, gaben ihr schriftliches Einverständnis und erhielten eine angemessene Aufwandsentschädigung.

#### **3.2 Eingangsuntersuchung**

Probanden und Patienten (nachfolgend als Studienteilnehmer bezeichnet) wurden zunächst einer medizinisch/neurologischen sowie neuropsychologischen Eingangsuntersuchung unterzogen (neuropsychologische Testung, Magnetresonanztomographie des Kopfes) um den allgemeinen kognitiven Status der Teilnehmer und strukturelle Pathologien zu erfassen, sowie erhöhte Depressions- oder Angstneigung und Leistungen unterhalb der Alters- und Bildungsnormen bei gesunden Teilnehmern auszuschließen. Die neuropsychologischen Erhebungen umfassten folgende Leistungsbereiche: Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, sensomotorische



Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Wortflüssigkeit. Zusätzlich wurde das habituelle Schlafverhalten der Studienteilnehmer mithilfe von standardisierten Schlafragebögen erfragt, sowie Schlaf-Wach-Protokolle und Actigrafen (GT3X, Acti-Graph, Pensacola, FL, USA) für mindestens eine Woche erhoben (Details siehe Publikationen).

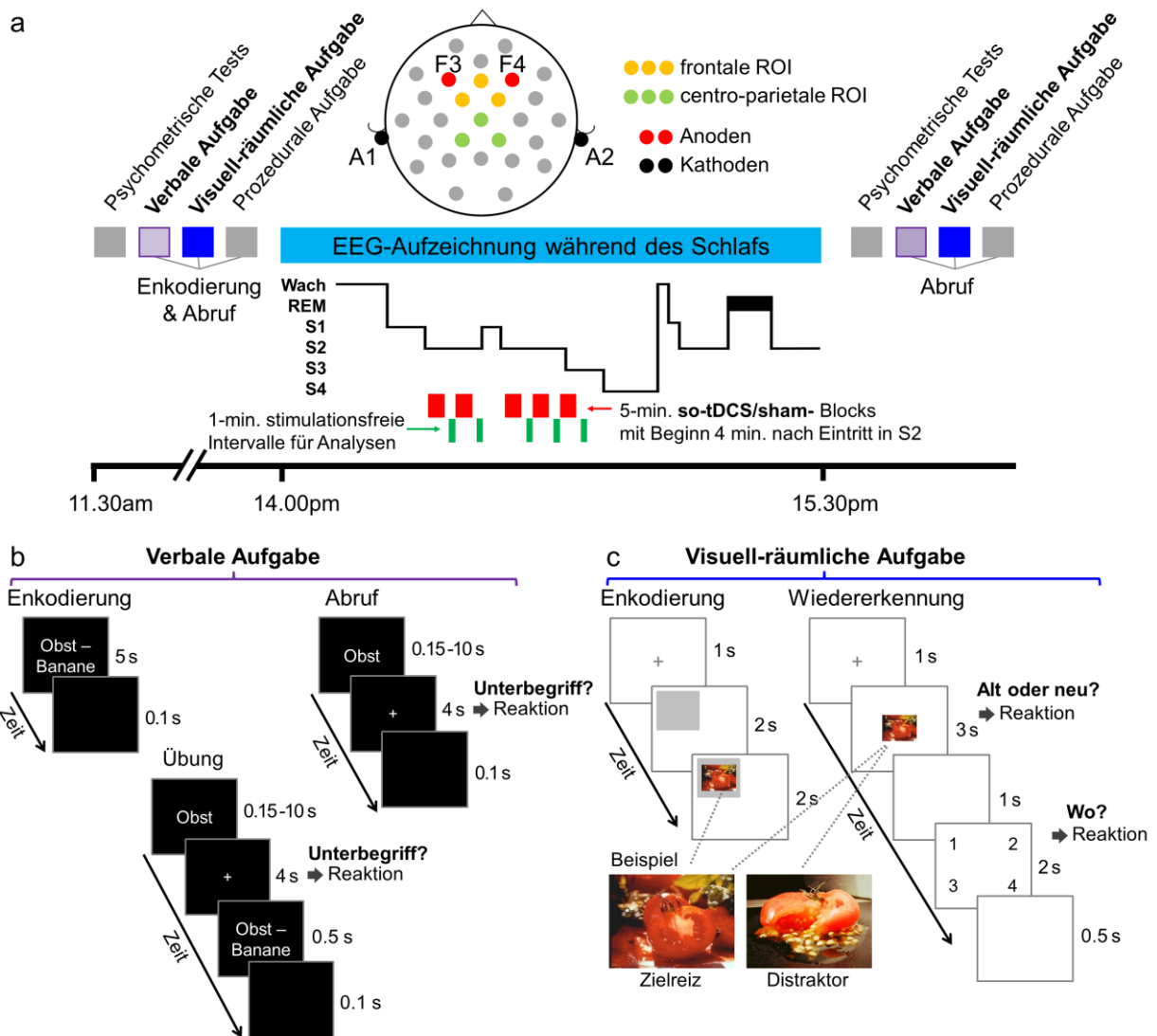
### **3.3 Studiendesign**

Die Hauptuntersuchungen aller drei Studien fanden im Schlaflabor der Freien Universität Berlin statt. Nachdem die Studienteilnehmer zunächst an einem Gewöhnungstermin teilnahmen, wurden sie in einem balancierten Cross-Over-Design in einer Stimulations- und einer Sham-Bedingung (Termine mindestens durch 2 Wochen getrennt) untersucht. Um Aussagen in Bezug auf die gedächtnisförderlichen Effekte der Stimulation machen zu können, wurden visuelle (deklarative Primäraufgabe: Einprägen von Bildern), räumliche (Einprägen Positionen der Bilder) und verbale Inhalte (deklaratives assoziatives Wortpaar-Lernen) vor dem Schlaf erlernt und abgerufen (siehe Studiendesign Abb. 1a). Zusätzlich wurde die Leistung in einer nicht-deklarativen motorischen Kontrollaufgabe getestet (prozedurales Gedächtnis, Nachtippen einer Zahlensequenz). In der *Studie 1* folgten anschließend 8 Stunden Nachtschlaf und in der *Studie 2* und *3* 90-min Nachmittagsschlaf mit EEG-Aufzeichnung. Der Abruf der Aufgaben fand frühestens 20 min nach dem Wecken statt. Zur Kontrolle möglicher konfundierender Effekte auf Gedächtnisleistungen wurde das generelle Befindlichkeits- und Aufmerksamkeitslevel mit verschiedenen Testbatterien vor dem Lernen (vor dem Schlaf) und vor dem Abruf nach dem Schlaf erhoben.

### **3.4 Langsam oszillierende transkranielle Hirnstimulation**

In der so-tDCS-Bedingung wurde eine langsam oszillierende transkranielle anodale Stimulation mit einer Frequenz von 0,75 Hz und einer maximalen Stromdichte von 0,522 mA/cm<sup>2</sup> 4 min nach Erreichen des Schlafstadiums 2 appliziert, und bis zu fünfmal für ein je 5-min Intervall wiederholt (bilateral frontal an den Elektrodenpositionen F3 und F4 nach internationalem 10-20-EEG-System; Referenzen: zwei ipsilaterale, mastoide Kathoden; siehe Abb. 1a). Unterbrechungen von je mindestens einer 1 min und 40 s wurden zwischen den Blöcken vorgenommen, aufgrund der elektrischen Einstreuungen durch die Stimulation (ca. 40 s) und um 1-min artefaktfreie Analyse-Intervalle zu erhalten. Wenn ein Proband während dieser stimulationsfreien Intervalle in das Schlafstadium 1, das Wachstadium oder in den REM- (engl. rapid eye movement) Schlaf wechselte, wurde wieder bis zum Erreichen des Schlafstadiums 2 gewartet, um mit dem nächsten so-tDCS-Block fortzusetzen (siehe beispielhaft in Abb. 1a). Da

frühere Studien darauf hindeuteten, dass so-tDCS-Effekte kritisch vom aktuellen Gehirnzustand abhängen<sup>31,32</sup>, wurde dieses Protokoll ausgewählt, um der erhöhten Schlaffragmentierung bei älteren Personen und insbesondere bei MCI-Patienten Rechnung zu tragen. Während der Sham-Bedingung wurden die Stimulationselektroden an denselben Positionen platziert, aber das Stimulationsgerät blieb abgeschaltet. Die gleichen Kriterien wie für die so-tDCS-Bedingung wurden auch für die Sham-Bedingung angewendet (mit Markierung der Sham-Blöcke).



**Abbildung 1:** (a) Studiendesign einschließlich schematischer Darstellung des Stimulationsprotokolls (am Beispiel Nachmittagsschlaf) und (b, c) deklarative Gedächtnisaufgaben (Abbildung adaptiert aus Ladenbauer et al. 2017)

Aufgrund der maximalen Schlafdauer von 90 min in *Studie 2* sowie *3*, und individueller Schlafarchitektur konnte die Anzahl der durchgeführten Stimulations- und Sham-Blöcke in diesen beiden Studien variieren. Mindestens drei Blöcke wurden für den Einschluss in die Analysen vorausgesetzt.

### 3.5 Erhebung der Gedächtnisleistungen

In erster Linie interessierten wir uns für so-tDCS-Effekte auf Leistungen in der visuell-räumlichen Aufgabe (siehe Abb. 1c). Diese bestand aus 38 neutralen Bildern (Objekte, Szenen), die zufällig auf einer der vier möglichen Quadranten auf dem Bildschirm präsentiert wurden. Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, sich sowohl die Bilder als auch ihre Positionen zu merken. Nach dem Lerndurchgang folgte sofort der Abruf, bei dem in der Mitte des Bildschirms gelernte und 38 neue Bilder in zufälliger Reihenfolge präsentiert wurden. Per Tastendruck sollten die Studienteilnehmer angeben, ob sie das jeweilige Bild gelernt hatten, oder ob es sich um ein neues Bild handelte. Nur bei Entscheidungen für „bekanntes Bild“ folgte unmittelbar danach auch eine Abfrage der Position. Nach dem Schlaf wurde ein verzögerter Abruf mit weiteren 38 neuen neutralen Bildern durchgeführt. Als Maß für die Wiedererkennungslleistung der Bilder wurde der Anteil korrekter Antworten (Genauigkeit) aus dem Anteil richtig erinnerter und korrekt abgelehnter (neuer) Bilder berechnet. Für die Genauigkeit der räumlichen Teilaufgabe wurden korrekte als auch falsch abgerufene Bilder berücksichtigt (siehe auch Publikationen). In *Studie 2* mussten die Daten eines Probanden dieser Aufgabe aufgrund eines sehr hohen Anteils fehlender Reaktionen (62 %) von der Analyse ausgeschlossen werden. Auch in *Studie 3* konnten die Daten eines Patienten in dieser Aufgabe aufgrund von technischer Probleme nicht für die Analyse herangezogen werden.

Zum Vergleich mit früheren Studien haben wir zusätzlich die Gedächtnisleistung in einer Wortpaaraufgabe geprüft, bei welcher die Studienteilnehmer instruiert wurden, 40 semantisch verbundene Wortpaare (Überbegriff-Unterbegriff: z.B. Obst-Banane) zu lernen (Abb. 1b). Nach Präsentation aller Wortpaare erfolgte zunächst ein Übungsabruf, bei dem jeweils die Oberbegriffe präsentiert wurden und das zugehörige Unterwort erinnert werden sollte. Auf jede Antwort folgte dabei eine Rückmeldung, in der das korrekte Wortpaar nochmals präsentiert wurde. Im Anschluss sowie nach dem Schlaf erfolgte der Abruf jeweils ohne Rückmeldungen. Die mündlichen Antworten während dieser beiden Abrufdurchgänge wurden aufgezeichnet, und der Anteil der korrekt abgerufenen Unterwörter ermittelt. Die Auswertung dieser Aufgabe war für einen Patienten in *Studie 3* aufgrund falscher Bearbeitung der Aufgabe nicht möglich.

Eine sequenzielle Fingertapping-Aufgabe<sup>33</sup> wurde als Kontrollaufgabe verwendet, um Stimulationseffekte auf das prozedurale (nicht-deklarative) Gedächtnis zu prüfen. Dafür musste eine fünfstellige Sequenz (z.B. 4-2-3-1-4) mit der nicht dominanten Hand so genau und so schnell wie möglich innerhalb von 30 s abgetippt werden. Ein Proband (*Studie 2*) und vier Patienten (*Studie 3*) scheiterten an dieser Aufgabe und wurden von der Analyse dieser Aufgabe ausgeschlossen.

### 3.6 EEG-Aufzeichnung und Verarbeitung

Während des Schlafs wurde ein 26-Kanal-EEG mithilfe eines BrainAmp-Verstärkersystem (Brain Products, München) mit einer Abtastrate von 500 Hz unter Verwendung eines Bandpassfilters (zwischen 0,05 und 127 Hz) aufgezeichnet. Die Platzierung der Elektroden erfolgte nach dem erweiterten 10-20 System, wobei eine Erdungselektrode auf FCz und eine Referenzelektrode auf der Nasenspitze platziert wurde (alle Impedanzen  $< 5 \text{ k}\Omega$ ). Zusätzlich wurde das Elektromyogramm am Kinn sowie das horizontale und vertikale Elektrookulogramm für die Bestimmung von Schlafstadien erfasst. Nach Anwendung eines Notch-Filters (50 Hz) wurden die EEG-Signale von visuell identifizierten Artefakten bereinigt.

#### 3.6.1 Spektralanalyse von EEG-Signalen

Unmittelbare Effekte von so-tDCS auf die Hirnaktivität wurden in den stimulations- und artefaktfreien Intervallen nach jedem so-tDCS- und Sham-Block (1-min Intervalle) analysiert. Abhängig von der Anzahl der tatsächlich durchgeführten Stimulations- oder Sham-Blöcke bei den Studienteilnehmern wurden drei bis fünf Intervalle für die Analyse je Bedingung verwendet. Dazu wurde die Spektralpower für jedes artefaktfreie 1-min Intervall mithilfe der Fast-Fourier-Transformation unter Verwendung der Brainvision Analyzer-Software (Version 2.0, Brain Products, München) berechnet, und die Power für interessierende Frequenzbänder über relevante Regionen (engl. regions of interests, ROI) gemittelt (weitere Details zur Berechnung siehe Publikationen). Neben dem Frequenzbereich der langsamen Oszillationen (SO: 0,5-1 Hz), stand auch die klassische schnelle Spindelaktivität (12-15 Hz, maximal centro-parietal) im Fokus unseres Interesses, für welche wiederholt Assoziationen mit schlafbezogener Gedächtniskonsolidierung gezeigt wurden<sup>34-36</sup>. Zudem untersuchten wir den Effekt von so-tDCS auf frontale langsame Spindelaktivität (8-12 Hz), dessen Gedächtnisfunktion zwar weniger gut verstanden wird, aber für die eine frühere Studie an jungen Probanden eine so-tDCS-induzierte Zunahme neben einer Gedächtnisverbesserung fand<sup>21</sup>. In *Studie 2* betrachteten wir zusätzlich den Einfluss von so-tDCS auf das Delta-Band zur Vergleichbarkeit mit einer kurz zuvor veröffentlichten Studie an gesunden älteren Personen<sup>37</sup>.

#### 3.6.2 Analyse der Spindeldichte

In *Studie 2* wurde zur Kontrolle neben der Power im Spindel-Frequenzbereich auch die Spindeldichte (mittlere Spindelanzahl pro 30-s-Epoche) in den stimulationsfreien Intervallen ermittelt, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass Spindeln phasische Ereignisse sind, die nicht immer aus Powermaßen abgeleitet werden können. Die Detektion von Schlafspindeln erfolgte mithilfe

der MATLAB-Software (The MathWorks, Natick, MA, USA) und eines Algorithmus, der von früheren Studien übernommen wurde<sup>21,38</sup> (Details siehe Publikation 2).

### 3.6.3 Phasen-Amplituden-Kopplungs (PAC)-Analyse

Um die funktionelle Kopplung von langsamen Oszillationen und Spindeln zu beurteilen, wurde in der *Studie 3* zusätzlich ein analytischer Ansatz angewandt, bei dem geprüft wurde, ob die Amplitude (Power) der Spindeloszillationen (12-15 Hz) systematisch durch die Phase der langsamen Oszillationen moduliert wird (Phasen-Amplituden-Kopplung, engl. phase-amplitude coupling, PAC). Mit einer ereigniskorrelierten Analyse (basierend auf Ref. 39) untersuchten wir für die 1-min Intervalle nach jedem Stimulations- und Sham-Block das zeitliche Auftreten dieser Oszillationen unter Verwendung der FieldTrip Toolbox<sup>40</sup> für MATLAB sowie benutzerdefinierter MATLAB-Funktionen. Zur Quantifizierung der Synchronisation und zeitlichen Abhängigkeit (engl. locking) zwischen SO-Ereignissen und der schnellen Spindelpower berechneten wir zusätzlich Phasenwerte dieser Zeitreihen sowie einen Synchronisationsindex (SI; detaillierte Berechnungen siehe Publikation 3).

### 3.6.4 Schlafstadienbestimmung

EEG-Signale des gesamten Schlafs (8 h oder 90 min) wurden in 30-s-Epochen entsprechend den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales<sup>41</sup> manuell folgenden Schlafstadien zugeordnet: 1-4, REM-Schlaf, Wachphasen sowie Bewegungsepochen. Aufgrund starker Artefakte während der Stimulations-Blöcke, wurden diese Epochen von der Schlafstadienbestimmung ausgeschlossen (ebenso markierte Sham-Blöcke in Sham-Bedingung). Für die 1-min stimulationsfreien Intervalle wurden zusätzlich Schlafstadien für 10-s-Epochen bestimmt.

### 3.7 Statistische Auswertung

Gemischte lineare Modelle (engl. linear mixed models)<sup>42</sup> wurden zur statistischen Auswertung der Stimulationseffekte auf die Power-Maße in den interessierenden Frequenzbändern sowie auf die Spindel-Dichte-Maße (nur in *Studie 2*) verwendet. Die Auswertungen basieren auf den 1-min stimulationsfreien Intervallen nach den Stimulations- und Sham-Blöcken, die als Faktor ZEIT (mit 5 Zeitpunkten) in die Analysen eingingen. Random-Intercept-Modelle testeten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen (so-tDCS vs. Sham), wobei eine Variabilität in den individuen-spezifischen Intercepts erlaubt waren. Die Interaktion ZEIT x STIM testete, ob sich die Powerveränderungen über die Zeit zwischen den Stimulationsbedingungen unterschieden. Um für Ausgangsunterschiede in den interessierenden Frequenzen zu korrigieren, wurde eine

Baseline-Variable (1-min Intervall vor dem ersten so-tDCS-/Sham-Block) als Kovariate aufgenommen. Weitere Faktoren wurden zur Testung kurvilinearere Verläufe und ihrer Unterschiede zwischen Bedingungen berücksichtigt (ZEIT<sup>2</sup>, ZEIT<sup>2</sup> x STIM).

In *allen drei Studien* wurde der Stimulationseffekt auf die Gedächtnisleistungen unter Verwendung von Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt, welche die Faktoren STIMULATION (so-tDCS, Sham) x ZEITPUNKT (vor und nach dem Schlaf) beinhalteten. Für die Phasen-Amplituden-Kopplungs-Analyse in *Studie 3* wurden zum einen zweiseitige t-Tests mit Messwiederholung verwendet, um für stimulations-induzierte SO-ereigniskorrelierte Poweränderungen in der TFR (eng. time-frequency representation) zu testen. Zur Korrektur mehrfacher Vergleiche wurde hierfür ein clusterbasiertes Permutationsverfahren angewendet, wie es in FieldTrip implementiert ist<sup>43</sup>. Zum anderen wurden V-Tests<sup>44</sup> herangezogen, um Synchronisation und zeitliche Abhängigkeit zwischen SO und Spindeln in den Bedingungen zu testen. Effekte auf die verschiedenen Schlafstadien prüften wir mit t-Tests oder Wilcoxon-Rank-Tests (wenn erforderlich).

Die statistischen Datenauswertungen für Gedächtnisaufgaben, Power-Maße und Schlafstruktur erfolgten mittels der SPSS-Versionen 19.0 und 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), während die statistische Analyse der PAC-Maße mit FieldTrip<sup>40</sup> und CircStat<sup>44</sup> MATLAB-Toolboxen sowie benutzerdefinierte MATLAB-Funktionen erfolgte. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau wurde in allen Analysen mit 5 % (0,05) festgesetzt und für die primären Parameter (Power-Maße sowie visuelle Wiedererkennungslleistung) wurde für multiples Testen korrigiert (nach Holm-Bonferroni in *Studie 1*, und Benjamini-Hochberg in *Studie 2* und *3*).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studie 1

*Effekte auf Schlafparameter:* Die Stimulation erhöhte bei älteren gesunden Probanden signifikant SO-Aktivität an präfrontalen und frontalen Positionen (alle  $p < 0,02$ ) in den stimulationsfreien Intervallen nach den 5-min so-tDCS-Blöcken. Auch die Power im langsamen (8-12 Hz, frontal) sowie schnellen Spindelfrequenzband (12-15 Hz, zentral, centro-parietal) wurde durch so-tDCS verstärkt (alle  $p < 0,02$ ). Unabhängig von der Stimulationsbedingung zeigten sich signifikante Poweränderungen über die Zeit (über die 5 Messzeitpunkte) in der SO- (alle  $p < 0,005$ ; Zunahme) sowie schnellen Spindelfrequenz (alle  $p \leq 0,006$ ; Abnahme), die sich jedoch nicht signifikant zwischen den Stimulationsbedingungen unterschieden (Interaktion STIM x ZEIT: alle  $p > 0,23$ ). Ein negativer Einfluss von so-tDCS ergab sich hingegen auf die Schlafphasen über die gesamte Nacht mit einem geringerem Anteil der Tiefschlafphase 4 in der so-tDCS im Vergleich

zur Sham-Bedingung ( $z = -1,99$ ;  $p = 0,046$ ); sowie in einem schwachen Trend zu mehr Wachphasen unmittelbar nach so-tDCS- im Vergleich zu Sham-Blöcken ( $z = -1,67$ ,  $p = 0,096$ ).

*Effekte auf die Gedächtnisleistung:* In Bezug auf die visuell-räumliche Gedächtnisaufgabe zeigte so-tDCS bei Anwendung während des Nachtschlafs einen negativen Einfluss auf die Wiedererkennungsleistung der Bilder (ZEIT x STIM:  $F_{(1,20)} = 5,08$ ,  $p = 0,036$ ), während keine Effekte auf andere deklarative oder prozedurale Gedächtnisleistungen gefunden wurden (Ortszuweisung, Wortpaar- und prozedurale Aufgabe; alle  $p > 0,15$ ).

## 4.2 Studie 2

*Effekte auf Schlafparameter:* Die Anwendung von so-tDCS während des Nachmittagsschlafs bei älteren gesunden Probanden ergab ebenfalls einen signifikant positiven Stimulationseffekt auf die frontale SO-Power ( $\beta = -0,18$ ,  $p = 0,029$ ) mit deutlich erhöhter SO-Power nach dem zweiten, dritten und vierten so-tDCS-Block (siehe Abb. 4 in Publikation 2). Die SO-Power änderte sich nicht linear über die 5 Messzeitpunkte ( $\beta = 0,04$ ,  $p = 0,145$ ), sondern wies einen kurvlinearen Verlauf auf (ZEIT<sup>2</sup>:  $\beta = -0,60$ ,  $p = 0,006$ ) mit Trend zu steilerer Kurve in der Stimulationsbedingung (TIME<sup>2</sup> x STIMULATION Interaktion  $\beta = -0,05$ ,  $p = 0,080$ ). Schnelle Spindelaktivität (Power und Spindeldichte) wurde durch so-tDCS im Nachmittagsschlaf ebenfalls verstärkt (alle  $p < 0,04$  außer schnelle Spindelpower centro-parietal:  $p = 0,053$ ), während langsame Spindelaktivität sowie Delta-Aktivität nicht signifikant beeinflusst wurden (alle  $p > 0,1$ ). Zwischen den Schlafstadien konnten keine signifikanten Effekte der Stimulation gezeigt werden (im gesamten Nachmittagsschlaf sowie in 1-min Intervalle: alle  $p > 0,07$ ).

*Effekte auf die Gedächtnisleistung:* Im Kontrast zu *Studie 1* führte so-tDCS im Nachmittagsschlaf zu verbesserter Wiedererkennungsleistung von Bildern ( $F_{(1,16)} = 7,79$ ,  $p = 0,013$ ). Dieser Stimulationseffekt blieb weiterhin bestehen, wenn für den konfundierenden Einfluss von so-tDCS auf Schläfrigkeit ( $F_{(1,17)} = 5,98$ ,  $p = 0,026$ ) kontrolliert wurde ( $F_{(1,15)} = 4,98$ ,  $p = 0,044$ ). Auf andere Gedächtnisleistungen hatte so-tDCS wie auch schon in *Studie 1* keinen Effekt (alle  $p > 0,4$ ).

## 4.3 Studie 3

*Effekte auf Schlafparameter:* Auch bei Patienten mit MCI führte die Stimulation während des Nachmittagsschlafs zu verstärkter SO-Aktivität (alle  $p \leq 0,006$ ), sowie zu erhöhter Spindelaktivität im langsamen und schnellen Spindelfrequenzbereich (alle  $p < 0,05$ ). Für beide Spindelfrequenzen zeigte sich ein Einfluss der Ausgangsaktivität im Baseline-Intervall auf spätere Intervalle (alle  $p \leq 0,01$ ), allerdings war dieser nicht auf Unterschiede zwischen den

Stimulationsbedingungen zurückzuführen, da kein signifikanter Unterschied zwischen so-tDCS und Sham während der Baseline bestand (langsame frontal:  $t_{(15)} = 1.11$ ,  $p = 0,287$ ; schnelle frontal:  $t_{(15)} = 1,84$ ,  $p = 0,086$ , centro-parietal:  $t_{(15)} = 0,88$ ,  $p = 0,393$ ). PAC-Analysen über centro-parietalen Positionen deuteten zudem darauf hin, dass die Stimulation schnelle Spindelaktivität besonders während des SO-Up-Zustands verstärkte (siehe Abb. 3 in Publikation 3). Es sei angemerkt, dass auch langsame Spindelpower durch so-tDCS stärker entsprechend der SO-Phasen moduliert wurde, mit einem Maximum, welches gegenüber der schnellen Spindelpower-Amplitude um etwa 250 ms phasenverzögert war. Zudem zeigte sich, dass so-tDCS nicht nur eine gesteigerte Kopplung von SO- und Spindeloszillationen bewirkte (so-tDCS: 0,20 vs. Sham: 0,16), sondern auch zu einer stärkeren Phasensynchronität zwischen SO- und schneller Spindelaktivität führte (SI-Verteilung mit Höchststand in der späten Anstiegsphase von SO; so-tDCS:  $V = 10,16$ ,  $p < 0,00002$  vs. Sham:  $V = 6,84$ ,  $p < 0,003$ ). Auch die Schlafstruktur während der 1-min Intervalle wurde durch so-tDCS positiv beeinflusst, mit höherem Anteil an Schlafstadium 2 ( $t_{(15)} = 2,57$ ,  $p = 0,021$ ), und einem Trend zu weniger Wachphasen und Schlafstadium 1 nach so-tDCS-Blöcken (Wilcoxon-Rank-Tests:  $p = 0,062$  und  $p = 0,091$ ).

*Effekte auf die Gedächtnisleistung:* Auch bei MCI-Patienten fanden wir einen positiven so-tDCS-Effekt auf die Wiedererkennungslleistung in der visuellen Gedächtnisaufgabe, wenn für den konfundierenden Einfluss von so-tDCS auf Schläfrigkeit (Trend zu höherer Schläfrigkeit nach so-tDCS:  $F_{(1,15)} = 3.50$ ,  $p = 0,082$ ) kontrolliert wurde (STIMULATION X TIMEPOINT-Interaktion:  $F_{(1,12)} = 5,34$ ,  $p = 0,039$ ). Ohne Korrektur wurde nur ein statistischer Trend zugunsten der Stimulation festgestellt ( $F_{(1,14)} = 3,58$ ,  $p = 0,079$ ). Auf andere Gedächtnisleistungen zeigte so-tDCS auch in MCI-Patienten keinen Einfluss.

## 5 Diskussion

### 5.1 Studie 1

Die Anwendung langsam oszillierender Stimulation im frühen Nachtschlaf führte bei älteren gesunden Personen unmittelbar nach den so-tDCS-Blöcken zu einer Verbesserung der funktionellen Schlafphysiologie mit verstärkter SO- und Spindelaktivität. In Hinblick auf deklarative Gedächtnisleistungen ließen sich hingegen keine Verbesserungen beobachten. Es zeigte sich sogar eine signifikante Verschlechterung für die Wiedererkennungslleistung der Bilder, während andere deklarative Gedächtnisleistungen (Abruf von Bilderpositionen und Wortpaaren) unbeeinflusst blieben. In der prozeduralen Aufgabe beobachteten wir – wie erwartet – keinen Einfluss von so-tDCS.



Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Erkenntnissen aus Studien an jungen Erwachsenen, welche neben verstärkter SO- und langsamer Spindelpower auch verbesserte Abrufleistung deklarativ-verbaler Inhalte durch so-tDCS demonstrierten<sup>21,22</sup>. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass SO- und Spindelaktivität im Alter nicht mehr dieselbe Funktion in Bezug auf Gedächtniskonsolidierung zukommt wie im jungen Erwachsenenalter, und deshalb gesteigerte SO-Aktivität auch nicht mit besserer Gedächtnisleistung bei älteren Personen einhergeht. Diese Auslegung widerspricht jedoch früheren Studienergebnissen<sup>6,7,45</sup>, sowie den Ergebnissen aus *Studie 2* und *3*, und einer weiteren kürzlich veröffentlichten Studie zu so-tDCS im Nachmittagsschlaf bei älteren gesunden Individuen<sup>37</sup> (siehe Diskussion zu *Studie 2*).

Anzumerken ist jedoch, dass sich in der vorliegenden Studie an älteren gesunden Personen, ungeachtet verstärkter gedächtnisrelevanter Schlafparameter, gleichzeitig eine Tendenz zu mehr Wachphasen nach Stimulation zeigte. Diese Tendenz könnte ebenfalls eine Erklärung für den negativen Effekt von so-tDSC auf die visuelle Gedächtniskonsolidierung darstellen. Bereits in einer früheren Studie von Eggert und Kollegen wurden nach so-tDCS im Nachtschlaf vermehrte Wachphasen bei älteren Individuen beobachtet<sup>46</sup>. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie zeigten sich jedoch keine Einflüsse von so-tDCS auf SO- und Spindelpower sowie auf deklarative Gedächtnisleistungen (weder negative noch positive Effekte). Gründe für diese Divergenzen liegen womöglich in den kleinen aber möglicherweise ausschlaggebenden Unterschieden im Stimulationsprotokoll der Studie<sup>46</sup>, wie etwa die Anwendung einer Strom-Rampe am Anfang und Ende eines jeden so-tDCS-Blocks, eine geringere Stromstärke und die nicht berücksichtigte verstärkte Schlaffragmentierung bei älteren Erwachsenen im Stimulationsprotokoll. Stimulationseffekte sind jedoch abhängig vom aktuellen Hirnzustand<sup>32,47</sup>, weshalb bei Schlaffragmentierung eine Kontrolle der aktuellen Schlafphase vor jedem so-tDCS-Block ausschlaggebend sein kann (siehe auch Diskussion zu *Studie 3*).

Eine alternative Erklärung für die verringerte Wiedererkennungsleistung in der visuellen Aufgabe nach so-tDCS könnte auch sein, dass die schwache Tendenz zu schlechterer Schlafarchitektur im späteren Verlauf des Nachtschlafs (mit weniger Schlafphase 4) einen negativen Einfluss auf Gedächtnisprozesse in der vorliegenden Studie ausübte. Ob dieser Unterschied in der Schlafarchitektur auf die Stimulation zurückzuführen ist, ist jedoch unklar. Wie lange Stimulationseffekte auf Hirnaktivität und damit Schlafphysiologie nachwirken können ist bisher noch unzureichend geklärt, und hängt wahrscheinlich von den stimulierten kortikalen Bereichen ab<sup>48</sup>. Bisherige tDCS-Studien deuten allerdings auf eine maximale Dauer von bis zu 1,5 Stunden nach Stimulationsende hin<sup>48</sup>, was eher gegen späte Nacheffekte von 2 bis 7 Stunden

auf die Schlafarchitektur sprechen würde. Eine Möglichkeit um eventuelle Störfaktoren während der langen Schlafzeit nach Stimulationsende im Nachtschlaf auszuschließen, ist ein Studiendesign mit so-tDCS-Anwendung während kürzerer Schlafphasen am Nachmittag.

## 5.2 Studie 2

In Studie 2 untersuchten wir Einflüsse von so-tDCS während des Nachmittagsschlafs auf Schlafphysiologie und deklarative Gedächtniskonsolidierung bei älteren gesunden Erwachsenen. Im Einklang mit Ergebnissen aus *Studie 1* beobachteten wir einen positiven Effekt auf die relevanten Schlafparameter SO- und schnelle Spindelaktivität unmittelbar nach so-tDCS-Blöcken. Für frontale langsame Spindelaktivität wurde kein Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen beobachtet. In Bezug auf deklarative Gedächtniskonsolidierung konnten wir zum ersten Mal Verbesserungen in visueller Wiedererkennungsleistung durch so-tDCS bei älteren gesunden Personen zeigen. Hingegen blieben andere deklarative Gedächtnisleistungen wie der Ortsabruf in der räumlichen Teilaufgabe sowie der Wortpaarabruf in der verbalen Aufgabe unbeeinflusst von der Stimulation. Hier scheinen spezifische Eigenschaften der Gedächtnisaufgaben, die deren Sensitivität eingeschränkt haben, Ursache für das Ausbleiben von Effekten zu sein. Für die räumliche Teilaufgabe kann dies auf die geringe Anzahl von gültigen Elementen (Ortsabruf nur bei „bekannt“ angegebener Bilder) oder auf den hohen Schwierigkeitsgrad der Aufgabe für unsere Teilnehmer zurückzuführen sein, denn jüngste Hinweise deuten auf so-tDCS-Effekte für die Konsolidierung bei vor allem relativ einfachen Aufgaben hin<sup>49</sup>. Für die verbale Aufgabe haben relativ starke semantische Assoziationen in unseren Wortpaaren vermutlich die Sensitivität dieser Aufgabe vermindert, stimulationsbedingte Gedächtniseffekte aufzudecken<sup>18,50</sup>. Eine kürzlich veröffentlichte Studie an älteren gesunden Personen konnte indessen zeigen, dass so-tDCS im Nachmittagsschlaf die Abrufleistung von Wortpaaren mit schwächeren semantischen Assoziationen signifikant verbessert<sup>37</sup>. Diese Studie stützt somit grundsätzlich unsere Befunde positiver so-tDCS Effekte auf deklarative Gedächtnisinhalte bei älteren gesunden Personen.

Ein zugrundeliegender oder zumindest beteiligter Mechanismus der Verbesserung in der Gedächtniskonsolidierung von visuellen Informationen in unserer Studie ist scheinbar die verstärkende Wirkung der Stimulation auf SO-Aktivität, wie sie auch bei der oben erwähnten Studie an älteren gesunden Personen gefunden wurde<sup>37</sup>. Angenommen wird, dass diese Hirnwellen eine entscheidende Rolle bei der Überführung von Gedächtnisrepräsentationen ins Langzeitgedächtnis spielen<sup>51</sup>, indem sie thalamo-kortikale schnelle Spindeln anregen und sie mit hippokampalen scharfwelligen Rippel-Ereignissen synchronisieren<sup>52,53</sup>. Einige Hinweise deuten

allerdings darauf hin, dass eine bloße Steigerung der SO und/oder Spindelaktivität im Schlaf nicht notwendigerweise zu einer Verbesserung der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten führt<sup>54,55</sup>. Vielmehr weist eine neuere Studie auf das zeitlich feinabgestimmte Zusammenspiel von SO- und Spindelaktivität (und hippokampalen Ripple-Ereignissen) als ausschlaggebenden Faktor für Gedächtniskonsolidierung hin<sup>28</sup>. Ob die Anwendung von so-tDCS im Schlaf diese funktionelle Kopplung beeinflusst, blieb in dieser Studie ungeklärt und bedarf einer weiteren Untersuchung (siehe Studie 3).

### 5.3 Studie 3

Die letzte Studie widmete sich der Frage, ob so-tDCS während des Nachmittagsschlafs auch bei Patienten mit MCI die Schlafphysiologie und deklarative Gedächtniskonsolidierung in einer Bilder-Wiedererkennungsaufgabe verbessert. Zudem stellten wir uns die Frage, ob so-tDCS auch die zeitliche Koordination zwischen SO- und schnellen Spindeloszillationen beeinflusst. Hinsichtlich Schlafparameter bewirkte die Stimulation im Nachmittagsschlaf in dieser Patientengruppe eine signifikant erhöhte SO- und Spindelaktivität, und zudem eine verstärkte SO-zu-Spindel-Kopplung. Diese war einerseits durch signifikant verstärkte Spindelpower während der depolarisierenden Hochphasen der SO und zum anderen durch erhöhte Synchronisation (kleinere Phasendifferenz) zwischen SO und Spindelpower-Fluktuationen gekennzeichnet. Auf der Verhaltensebene zeigte die Stimulation bei Patienten mit MCI ebenfalls eine positive Wirkung, mit verbesserter visueller Wiedererkennungsleistung nach dem Schlaf mit so-tDCS im Vergleich zur Sham-Bedingung.

Unsere Beobachtungen in MCI-Patienten hinsichtlich erhöhter SO-Aktivität und verbesserter Gedächtniskonsolidierung stehen damit im Einklang mit Ergebnissen aus zwei früheren Studien an älteren gesunden Probanden im Nachmittagsschlaf (*Studie 2* und Ref. 37). Zudem zeigte sich übereinstimmend mit Erkenntnissen aus *Studie 1* und *2* an älteren gesunden Personen auch bei MCI-Patienten erhöhte schnelle Spindelaktivität durch so-tDCS. Dieser Effekt steht allerdings im Gegensatz zu einer früheren Studie an gesunden älteren Probanden, die ebenfalls eine Steigerung von SO-Aktivität und verbesserte Gedächtniskonsolidierung (verbales deklaratives Gedächtnis) durch so-tDCS demonstrieren konnte, jedoch begleitet von verminderter schneller Spindelaktivität<sup>37</sup>. Diese unterschiedlichen Resultate hinsichtlich Schlafspindeln lassen sich womöglich auf einen Unterschied im Stimulationsprotokoll zurückführen, da nur in Studien unserer Arbeitsgruppe (*Studie 1, 2* und *3*) ein schlafzustands-abhängiges Protokoll angewendet wurde (Kontrolle der Schlafphase vor jedem so-tDCS-Block). Angesichts der Abhängigkeit der Stimulationseffekte vom aktuellen Hirnzustand<sup>32,47</sup> kann dieser Aspekt des Protokolls bei älteren

Erwachsenen, und insbesondere bei MCI-Patienten aufgrund erhöhter Schlafragmentierung<sup>56,57</sup>, maßgeblich für die Wirkung sein. Die Reduktion der Spindelaktivität muss aber nicht zwingend Effekte auf die SO-zu-Spindle-Kopplung ausschließen, was in der angegebenen Studie<sup>37</sup> allerdings ungeklärt blieb.

Signifikante Zusammenhänge zwischen der Verstärkung der SO- als auch Spindelaktivität mit Gedächtnisverbesserungen durch so-tDCS wurden in unseren Studien trotz gleichzeitiger Verbesserung nicht gefunden, ähnlich zu früheren so-tDCS-Studien im Schlaf (*Studie 2* und Ref. 22, 37). Dies kann auf statistische Power-Probleme angesichts der relativ kleinen Stichprobengrößen zurückzuführen sein. Dennoch deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die verbesserte Gedächtniskonsolidierung tendenziell mit verstärkter SO-zu-Spindel-Kopplung sowie Synchronisation assoziiert ist (siehe Abb. 5 in Publikation 3).

#### **5.4 Fazit**

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass langsam oszillierende nicht-invasive Stimulation gedächtnisrelevante Schlafphysiologie in gesunden älteren Personen und bei MCI-Patienten steigert. Mit Hinblick auf Gedächtniseffekte verdichten sich die Hinweise für verbesserte schlafbasierte deklarative Gedächtniskonsolidierung durch so-tDCS im Nachmittagschlaf, auch wenn gegenteilige Effekte während des Nachtschlafs in *Studie 1* gefunden wurden. Mögliche Gründe für diese divergenten Ergebnisse wurden diskutiert, zur Klärung bedarf es aber weiterer Studien, insbesondere in Bezug auf mögliche Störfaktoren und spezifische Anpassungen des Stimulationsprotokolls. Eine Feinabstimmung auf die individuelle Schlafphysiologie in einem automatisierten geschlossenen System (sog. *closed-loop-System*<sup>55</sup>) könnte die Variabilität der Effekte reduzieren und die positive Wirkung auf die Gedächtniskonsolidierung optimieren. Auch unsere Analysen in Bezug auf Einflüsse von so-tDCS auf die Phasen-Amplituden-Kopplung zwischen SO- und Spindelaktivität in *Studie 3* förderten unser Verständnis hinsichtlich funktionaler Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtniskonsolidierung, die notwendig sind für eine Optimierung dieser Methode als Behandlungsansatz.

Diese Erkenntnisse stellen somit einen vielversprechenden ersten Schritt für die Entwicklung therapeutischer Ansätze für Personen mit altersbedingtem Gedächtnisverlust und für Patienten mit beginnender Alzheimerpathologie dar. Künftige Studien sollten beurteilen, ob wiederholte Stimulationssitzungen bei gesunden älteren Erwachsenen und MCI-Patienten stärkere und nachhaltige Effekte auf Schlafparameter, deklarative Gedächtniskonsolidierung und eventuell sogar auf den zerebralen Amyloid-Beta-Spiegel bewirken, und somit das Fortschreiten der Alzheimerpathologie bei MCI-Patienten hinauszögern<sup>58</sup>.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 J. F. Dartigues, *Lancet Neurol.*, 2009, **8**, 1082–1083.
- 2 L. Bäckmann, S. Jones, A.-K. Berger, E. J. Laukka and B. J. Small, *J. Intern. Med.*, 2004, 195–204.
- 3 P. Prinz, P. P. Vitaliano, M. V. Vitiello, J. Bokan, M. Raskind, E. Peskind and C. Gerber, *Neurobiol. Aging*, 1982, **3**, 361–370.
- 4 R. A. Sperling, P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack, J. Kaye, T. J. Montine, D. C. Park, E. M. Reiman, C. C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M. C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M. V. Wagster and C. H. Phelps, *Alzheimer's Dement.*, 2011, **7**, 280–292.
- 5 C. E. Westerberg, B. A. Mander, S. M. Florczak, S. Weintraub, M.-M. Mesulam, P. C. Zee and K. A. Paller, *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2012, **18**, 490–500.
- 6 B. A. Mander, V. Rao, B. Lu, J. M. Saletin, J. R. Lindquist, S. Ancoli-Israel, W. Jagust and M. P. Walker, *Nat. Neurosci.*, 2013, **16**, 357–364.
- 7 B. A. Mander, V. Rao, B. Lu, J. M. Saletin, S. Ancoli-Israel, W. J. Jagust and M. P. Walker, *Cereb. Cortex*, 2014, **24**, 3301–9.
- 8 J. Backhaus, J. Born, R. Hoeckesfeld, S. Fokuhl, F. Hohagen and K. Junghanns, *Learn. Mem.*, 2007, **14**, 336–341.
- 9 B. Rasch and J. Born, *Physiol. Rev.*, 2013, **93**, 681–766.
- 10 M. A. Tucker, Y. Hirota, E. J. Wamsley, H. Lau, A. Chaklader and W. Fishbein, *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2006, **86**, 241–7.
- 11 E. van der Helm, N. Gujar, M. Nishida and M. P. Walker, *PLoS One*, 2011, **6**, e27421.
- 12 A. K. Lee and M. A. Wilson, *Neuron*, 2017, **36**, 1183–1194.
- 13 Z. Nádasdy, H. Hirase, A. Czurkó, J. Csicsvari and G. Buzsáki, *J. Neurosci.*, 1999, **19**, 9497–9507.
- 14 M. A. Wilson and B. L. McNaughton, *Science*, 1994, **265**, 676–679.
- 15 P. Peigneux, S. Laureys, S. Fuchs, F. Collette, F. Perrin, J. Reggers, C. Phillips, C. Degueldre, G. Del Fiore, J. Aerts, A. Luxen and P. Maquet, *Neuron*, 2004, **44**, 535–45.
- 16 B. Rasch, C. Büchel, S. Gais and J. Born, *Science*, 2007, **315**, 1426–9.
- 17 J. D. Rudoy, J. L. Voss, C. E. Westerberg and K. A. Paller, *Science*, 2009, **326**, 1079.
- 18 S. Diekelmann and J. Born, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2010, **11**, 114–26.
- 19 J. Hardy and D. J. Selkoe, *Science*, 2002, **297**, 353–356.
- 20 B. A. Mander, S. M. Marks, J. W. Vogel, V. Rao, B. Lu, J. M. Saletin, S. Ancoli-Israel, W. J. Jagust and M. P. Walker, *Nat. Neurosci.*, 2015, **18**, 1051–1057.
- 21 L. Marshall, H. Helgadóttir, M. Mölle and J. Born, *Nature*, 2006, **444**, 610–3.
- 22 L. Marshall, M. Mölle, M. Hallschmid and J. Born, *J. Neurosci.*, 2004, **24**, 9985–92.
- 23 N. A. Bishop, T. Lu and B. A. Yankner, *Nature*, 2010, **464**, 529–535.

- 24 A. Flöel, W. Suttorp, O. Kohl, J. Kürten, H. Lohmann, C. Breitenstein and S. Knecht, *Neurobiol. Aging*, 2012, **33**, 1682–1689.
- 25 T. Hedden and J. D. E. Gabrieli, *Nat Rev Neurosci*, 2004, **5**, 87–96.
- 26 E. Barbeau, M. Didic, E. Tramonì, O. Felician, S. Joubert, A. Sontheimer, M. Ceccaldi and M. Poncet, *Neurology*, 2004, **62**, 1317–1322.
- 27 Y.-E. S. Ju, B. P. Lucey and D. M. Holtzman, *Nat. Rev. Neurol.*, 2014, **10**, 115–119.
- 28 N. Maingret, G. Girardeau, R. Todorova, M. Goutier and M. Zugaro, *Nat Neurosci*, 2016, **19**, 959–964.
- 29 F. Jessen, S. Wolfsgruber, B. Wiese, H. Bickel, E. Mösch, H. Kaduszkiewicz, M. Pentzek, S. G. Riedel-Heller, T. Luck, A. Fuchs, S. Weyerer, J. Werle, H. Van Den Bussche, M. Scherer, W. Maier and M. Wagner, *Alzheimer's Dement.*, 2014, **10**, 76–83.
- 30 M. F. Folstein, S. E. Folstein and P. R. McHugh, *J. Psychiatr. Res.*, 1975, **12**, 189–198.
- 31 R. Kirov, C. Weiss, H. R. Siebner, J. Born and L. Marshall, *PNAS*, 2009, **106**, 15460–15465.
- 32 L. Marshall, R. Kirov, J. Brade, M. Mölle and J. Born, *PLoS One*, 2011, **6**, e16905.
- 33 M. P. Walker, T. Brakefield, A. Morgan, J. A. Hobson and R. Stickgold, *Neuron*, 2002, **35**, 205–211.
- 34 M. Mölle, O. Eschenko, S. Gais, S. J. Sara and J. Born, *Eur. J. Neurosci.*, 2009, **29**, 1071–1081.
- 35 M. Schabus, G. Gruber, S. Parapatits, C. Sauter, G. Klösch, P. Anderer, W. Klimesch, B. Saletu and J. Zeitlhofer, *Sleep*, 2004, **27**, 1479–85.
- 36 J. Tamminen, J. D. Payne, R. Stickgold, E. J. Wamsley and M. Gareth, *J. Neurosci.*, 2011, **30**, 14356–14360.
- 37 C. E. Westerberg, S. M. Florczak, S. Weintraub, M.-M. Mesulam, L. Marshall, P. C. Zee and K. A. Paller, *Neurobiol. Aging*, 2015, **36**, 2577–2586.
- 38 S. Gais, M. Mölle, K. Helms and J. Born, *J. Neurosci.*, 2002, **22**, 6830–4.
- 39 B. P. Staresina, T. O. Bergmann, M. Bonnefond, R. van der Meij, O. Jensen, L. Deuker, C. E. Elger, N. Axmacher and J. Fell, *Nat. Neurosci.*, 2015, **18**, 1679–1686.
- 40 R. Oostenveld, P. Fries, E. Maris and J. M. Schoffelen, *Comput. Intell. Neurosci.*, , DOI:10.1155/2011/156869.
- 41 A. Rechtschaffen and A. Kales, *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*, US Government Printing Office, Washington DC, 1968.
- 42 G. Verbeke and G. Molenberghs, *Linear mixed models for longitudinal data*, Springer, New York, NY., 2000.
- 43 E. Maris and R. Oostenveld, *J. Neurosci. Methods*, 2007, **164**, 177–190.
- 44 P. Berens, *J. Stat. Softw.*, 2009, **31**, 1–21.
- 45 J. Backhaus, J. Born, R. Hoeckesfeld, S. Fokuhl, F. Hohagen and K. Junghanns, *Learn.*

- Mem.*, 2007, **14**, 336–41.
- 46 T. Eggert, H. Dorn, C. Sauter, M. A. Nitsche, M. Bajbouj and H. Danker-Hopfe, *Brain Stimul.*, 2013, **6**, 938–45.
- 47 R. Kanai, L. Chaieb, A. Antal, V. Walsh and W. Paulus, *Curr. Biol.*, 2008, **18**, 1839–1843.
- 48 M. A. Nitsche, L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni, F. Irccs and O. Maggiore, *Brain Stimul.*, 2008, **1**, 206–223.
- 49 M. P. Barham, P. G. Enticott, R. Conduit and J. A. G. Lum, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2016, **63**, 65–77.
- 50 S. Drosopoulos, E. Windau, U. Wagner and J. Born, *PLoS One*, 2007, **2**, 7.
- 51 A. Sirota and G. Buzsáki, *Thalamus Relat. Syst.*, 2005, **3**, 245–259.
- 52 M. Steriade, *Neuroscience*, 2006, **137**, 1087–106.
- 53 R. a. Mak-McCully, M. Rolland, A. Sargsyan, C. Gonzalez, M. Magnin, P. Chauvel, M. Rey, H. Bastuji and E. Halgren, *Nat. Commun.*, 2017, **8**, 15499.
- 54 G. B. Feld, I. Wilhelm, Y. Ma, S. Groch, F. Binkofski, M. Mölle and J. Born, *Sleep*, 2013, **36**, 1317–1326.
- 55 H.-V. V Ngo, T. Martinetz, J. Born and M. Mölle, *Neuron*, 2013, **78**, 545–53.
- 56 A. S. P. Lim, M. Kowgier, L. Yu, A. S. Buchman and D. A. Bennett, *Sleep*, 2013, **36**, 1027–1032.
- 57 D. L. Bliwise, D. J. Foley, M. V Vitiello, F. P. Ansari and J. K. Walsh, *Sleep Med.*, 2009, **10**, 540–548.
- 58 L. Xie, H. Kang, Q. Xu, M. J. Chen, Y. Liao, M. Thiyagarajan, J. O. Donnell, D. J. Christensen, J. J. Iliff, T. Takano, R. Deane and M. Nedergaard, *Science*, 2013, **342**, 1–11.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Ladenbauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langsam oszillierende Hirnstimulation im Schlaf: Auswirkungen bei älteren gesunden Personen und Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen auf Schlafphysiologie und Gedächtnis“ 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 den ausgewählten Publikationen 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.“

31.05.2017

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Julia Ladenbauer hatte folgenden Anteil an den nachkommenden Publikationen:

**Publikation 1:** Sven Paßmann, Nadine Külzow, **Julia Ladenbauer**, Daria Antonenko, Ulrike Grittner, Sascha Tamm, Agnes Flöel. „Boosting slow oscillatory activity using tDCS during early nocturnal slow wave sleep does not improve consolidation in healthy older adults”. *Brain Stimulation*, 2016.

**Beitrag im Einzelnen:** Mitwirkung bei der Studienkoordination, Mitarbeit (Einweisung) bei der EEG-Frequenzanalyse, Unterstützung bei Manuskriptverfassung und Revision (insbesondere Methodenteil).

Anteile an den Abbildungen/Tabellen in der Publikation: Unterstützung bei der Erstellung von Figure 2 und 3.

**Publikation 2:** **Julia Ladenbauer**, Nadine Külzow, Sven Paßmann, Daria Antonenko, Ulrike Grittner, Sascha Tamm, Agnes Flöel. „Brain Stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults”. *Neuroimage*, 2016.

**Beitrag im Einzelnen:** Studienkoordination\*\*, Mitwirkung bei der Patientenrekrutierung und Erhebung der Primärdaten (Durchführung neuropsychologischer Baseline-Testungen\*\*, MRT-Scans\*\*, EEG-Erhebungen sowie Applikation der transkraniellen Hirnstimulation\*\*), Anleitung von Studenten bei der unterstützenden Datenerhebung\*\*, Auswertung der neuropsychologischen Testungen und experimentellen Gedächtnisaufgaben\*\*, EEG-Frequenzanalyse mit Unterstützung von Sascha Tamm, statistische Auswertungen der Verhaltensdaten\*\*, erweiterte statistische Auswertung der EEG-Frequenzdaten unter Verwendung gemischter Modelle (LMM) mit Unterstützung von Ulrike Grittner, Verfassung und Revision des Manuskripts gemeinsam mit der Letztautorin Agnes Flöel.

Anteile an den Abbildungen/Tabellen in der Publikation: Erstellung von Figure 1, 2, 3, 4 und 5 sowie Table 1 und 2.

**Publikation 3:** **Julia Ladenbauer\***, Josef Ladenbauer\*, Nadine Külzow, Rebecca de Boor, Elena Avramova, Ulrike Grittner, Agnes Flöel. „Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment”. *Journal of Neuroscience*, 2017.

**Beitrag im Einzelnen:** Studienkoordination\*\*, Mitwirkung bei der Patientenrekrutierung und Erhebung der Primärdaten (Durchführung neuropsychologischer Baseline-Testungen\*\*, MRT-Scans\*\*, EEG-Erhebungen\*\* sowie Applikation der transkraniellen Hirnstimulation\*\*), Anleitung von Studenten bei der unterstützenden Datenerhebung\*\*, Auswertung der neuropsychologischen Testungen und experimentellen Gedächtnisaufgaben\*\*, statistische Auswertungen der Verhaltensdaten\*\*, EEG-Frequenzanalyse\*\*, statistische Auswertung der EEG-Frequenzdaten unter Verwendung gemischter Modelle (LMM)\*\* , Mitwirkung bei der Phasen-Amplituden-Kopplungs-Analyse (hauptsächlich von Josef Ladenbauer beigetragen), Verfassung und Revision des Manuskripts gemeinsam mit Josef Ladenbauer und Agnes Flöel.

Anteile an den Abbildungen/Tabellen in der Publikation: Erstellung von Table 1 und 2\*\*, Erstellung von Figure 1, 2, und 4 zusammen mit Josef Ladenbauer.

\* geteilte Erstautorenschaft

\*\* eigenständig erfolgt

---

Unterschrift, Datum und Stempel betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Ausgewählte Publikationen**

**Publikation 1:**

Sven Paßmann, Nadine Külzow, **Julia Ladenbauer**, Daria Antonenko, Ulrike Grittner, Sascha Tamm, Agnes Flöel. Boosting slow oscillatory activity using tDCS during early nocturnal slow wave sleep does not improve consolidation in healthy older adults. *Brain Stimulation*, 2016.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.016>

**Publikation 2:**

**Julia Ladenbauer**, Nadine Külzow, Sven Paßmann, Daria Antonenko, Ulrike Grittner, Sascha Tamm, Agnes Flöel. Brain Stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *Neuroimage*, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.057>

**Publikation 3:**

**Julia Ladenbauer\***, Josef Ladenbauer\*, Nadine Külzow, Rebecca de Boor, Elena Avramova, Ulrike Grittner, Agnes Flöel. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 2017.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>

## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste

### Originalartikel

- Ladenbauer J\***, Ladenbauer J\*, de Boor R, Avramova E, Külzow N, Grittner U, Tamm S, Flöel A, 2017. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience* 37(30): 7111-7124.
- Ladenbauer J**, Külzow N, Paßmann S, Antonenko D, Grittner U, Tamm S, Flöel A, 2016. Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *Neuroimage* 142:311–323.
- Paßmann S, Külzow N, **Ladenbauer J**, Antonenko D, Grittner U, Tamm S, Flöel A, 2016. Boosting slow oscillatory activity using tDCS during early nocturnal slow wave sleep does not improve memory consolidation in healthy older adults. *Brain Stimulation* 9(5): 730–739.
- Nigbur R, **Schneider J**, Sommer W, Dimigen O, Stürmer B, 2015. Ad-hoc and context-dependent adjustments of selective attention in conflict control: An ERP study with visual probes. *Neuroimage* 107:76–84.

### Konferenzbeiträge

- Ladenbauer J**, Antonenko D, Flöel A. Memory-relevant sleep characteristics linked to hippocampal functional connectivity. Poster am “22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping” 2016 in Genf.
- Ladenbauer J**, Külzow N, Flöel A. Nap sleep characteristics in healthy older adults and patients with mild cognitive impairment. Poster auf der 42. Tagung „Psychologie und Gehirn“ 2016 in Berlin.
- Külzow N, Paßmann S, **Ladenbauer J**, Flöel A. Association of sleep parameters and memory-related ERP OLD/NEW effects in a picture recognition task in younger and older adults. Poster auf der 42. Tagung „Psychologie und Gehirn“ 2016 in Berlin.
- Schneider J**, Külzow N, Paßmann S, Antonenko D, Tamm S, Flöel A. Improved memory consolidation by slow oscillatory brain stimulation during an afternoon nap in older adults. Poster auf der „Alzheimer’s Association International Conference“ 2015 in Washington, D.C., USA.



**Schneider J**, Külzow N, Flöel A. Improved visual memory by noninvasive brain stimulation during a daytime nap. Poster auf der 40. Tagung „Psychologie und Gehirn“ 2014 in Lübeck.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank geht zunächst an Frau Prof. Agnes Flöel und Nadine Külzow für die Möglichkeit an diesem spannenden Forschungsprojekt zu arbeiten, sowie für die hervorragende, zuverlässige und freundliche Betreuung während der gesamten Zeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei unserem Kooperationspartner Sascha Tamm von der Freien Universität Berlin, der mir nicht nur geduldig die Grundlagen der EEG-Frequenzanalyse vermittelte, sondern auch bei technischen Problemen stets zur Stelle war.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen lieben Arbeitskollegen bedanken, und zwar nicht nur für den wissenschaftlichen Austausch, sondern insbesondere für die persönliche Unterstützung. Dank Ihnen war die Promotion auch persönlich eine bereichernde Zeit für mich.

Zudem möchte ich allen Probanden und Patienten danken, die sich für diese Studien zur Verfügung gestellt haben, denn ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich meiner Familie und meinen Freunden ganz herzlich für ihre persönliche Unterstützung danken.

Mein ganz persönlicher Dank geht an meinen liebevollen Mann für die Unterstützung, die Geduld als auch kritischen Diskussionen und wertvollen Anregungen in jeder Arbeitsphase.