

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

DISSERTATION

Einfluss von so-tDCS auf die Gedächtniskonsolidierung im (Nap) Schlaf
bei älteren gesunden Probanden: Exploration verschiedener Faktoren
(Aufgabencharakteristika und interindividuelle Unterschiede) bezüglich
der Ansprechbarkeit auf elektrische Hirnstimulation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rebecca de Boor
aus Hagenow

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	IX
Abstract	XI
1 Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Gedächtnis und Gedächtnisveränderungen im Alter	2
1.2.1 Gedächtnis: Kennzeichnung und Differenzierung.....	2
1.2.2 Gedächtnisveränderungen im Alter	5
1.3 Schlaf und Schlafveränderungen im Alter	6
1.3.1 Schlafarchitektur und Erfassung von Schlaf	6
1.3.2 Schlafveränderungen im Alter und ihre Auswirkungen.....	7
1.4 Gedächtniskonsolidierung im Schlaf.....	8
1.4.1 Einfluss eines Naps auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung	10
1.4.2 Einfluss des Alters auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung.....	10
1.5 Ansätze zur Verbesserung des Schlafs und Schlaf-Gedächtnis-Assoziation	11
1.5.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	12
1.5.2 Oszillierende Hirnstimulation im Schlaf (so-tDCS).....	13
1.6 Zusammenfassung, Fragestellung und Hypothesen.....	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.1.1 Allgemeiner Ablauf	16
2.2 Stichprobe	17
2.2.1 Rekrutierung.....	17
2.2.2 Ein-und Ausschlusskriterien.....	17
2.2.3 Charakterisierung der eingeschlossenen Probanden.....	18
2.3 Voruntersuchungen	19
2.3.1 Strukturelles MRT	19

2.3.2 Neuropsychologische Testung kognitiver Funktionen	19
2.3.3 Standardisierte Testung nicht-kognitiver Funktionen.....	21
2.4 Hauptuntersuchung im Schlaflabor	23
2.4.1 Adaptionstermin	23
2.4.2 Interventionstermine.....	24
2.4.2.1 Überblick des Ablaufes	24
2.4.2.2 Gedächtnisaufgabe: Wortpaaraufgabe (paired associated learning, PAL)	26
2.4.2.3 Stimulationsprotokoll und Schlafmonitoring	27
2.5 Statistische Auswertung.....	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Stichprobe	31
3.2 Effekt von so-tDCS auf Schlafparameter	32
3.2.1 Effekte von so-tDCS auf die Schlafphysiologie des gesamten Naps	32
3.2.2 Schlafphysiologie des ersten und zweiten Naps.....	34
3.2.3 Unmittelbare so-tDCS Effekte auf die Schlafphysiologie (Analyse der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle)	35
3.3 Effekt von so-tDCS auf die verbale Gedächtnisleistung (Wortpaaraufgabe)	37
3.3.1 Analyse der richtig erinnerten Wörter	37
3.3.2 Analyse der falsch und nicht erinnerten Wörter	39
3.4 Kontrollvariablen: Einfluss von so-tDCS auf das aktuelle Befinden	42
3.5 Posthoc-Analysen	43
3.5.1 Aufgabencharakteristika	43
3.5.2 so-tDCS Responder und Non-Responder	47
3.5.2.1 Charakterisierung der Responder und Non-Responder	48
3.5.2.2 Vergleich der Schlafparameter.....	50
3.5.2.3 verbale Gedächtnisaufgabe.....	55
3.5.2.4 State Variablen: aktuelles Befinden vor dem Schlaf mit so-tDCS.....	56
4 Diskussion	58
4.1 Zentrale Ergebnisse.....	58
4.2 Diskussion der Ergebnisse	59
4.2.1 Effekt von so-tDCS auf Schlafparameter	59
4.2.2 Effekt von so-tDCS auf die verbale Gedächtnisleistung (Wortpaaraufgabe)	60
4.2.3 Kontrollvariablen	64
4.2.4 so-tDCS Responder und Non-Responder	64
4.2.4.1 demographische Daten, neuropsychologische Tests und anatomische Maße	65

4.2.4.2 Schlafparameter.....	66
4.2.4.3 habituelles Schlafverhalten.....	67
4.2.4.4 verbale Gedächtnisleistung.....	68
4.2.4.5 State Variablen.....	69
4.3 Stärken und Limitationen der Studie	69
4.3.1 Probandenpopulation.....	69
4.3.2 Adaptionen- und Interventionstermine	70
4.3.3 deklarative Gedächtnisaufgabe.....	70
4.3.4 Messung der so-tDCS Effekte	71
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	71
Literaturverzeichnis.....	73
Eidesstattliche Versicherung.....	LXXXII
Anteilerklärung.....	LXXXIII
Lebenslauf	LXXXIV
Publikationsliste	LXXXV
Danksagung.....	LXXXVI

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Silber
AgCl	Silberchlorid
ANOVA	<i>engl.</i> analysis of variance
AKT	Alters-Konzentrations-Test
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
BDI	Becks-Depressions-Inventar
CERAD	<i>engl.</i> Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
D-MEQ	deutsche Version des Morningness-Eveningness-Questionnaire
EEG	Elektroenzephalografie
EFAS	Essener Fragebogen Alter und Schläfrigkeit
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ESS	<i>engl.</i> Epworth Sleepiness Scale
FCSRT	<i>engl.</i> Free and Cued Selective Reminding Test
FFT	<i>engl.</i> Fast Fourier Transformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest
GABA	γ -Aminobuttersäure
Hz	Hertz
h	Stunde
k Ω	Kiloohm
LDST	<i>engl.</i> Letter Digit Substitution Test
M	Mittelwert
mA	Milliampere
MEQ	<i>engl.</i> Morningness-Eveningness Questionnaire
MMSE	<i>engl.</i> Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden

MWT	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
n	Stichprobengröße
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PANAS	<i>engl.</i> Positive and Negative Affect Schedule
PSQI	<i>engl.</i> Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	<i>engl.</i> rapid eye movement
ROCF	<i>engl.</i> Rey-Osterrieth Complex Figure Test
rm-ANOVA	<i>engl.</i> repeated-measures Analysis of Variance
ROI	<i>engl.</i> Regions of interest
S1	Non-REM Schlafstadium 1
S2	Non-REM Schlafstadium 2
S3	Non-REM Schlafstadium 3
S4	Non-REM Schlafstadium 4
STAI	State-Trait-Angstinventar
SD	<i>engl.</i> standard deviation,
SO	<i>engl.</i> slow oscillation
so-tDCS	<i>engl.</i> Slow oscillating transcranial direct current stimulation
SPSS	<i>engl.</i> Statistical Package for the Social Sciences
SVF	Stressverarbeitungsfragebogen
SWS	<i>engl.</i> slow-wave-sleep
tDCS	<i>engl.</i> transcranial direct current stimulation
TSS	<i>engl.</i> Tiredness Symptoms Scale
TMT	<i>engl.</i> Trail Making Test
VAS	<i>engl.</i> Visuelle Analogue Scale
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WASO	<i>engl.</i> Wake after sleep onset
WHOQOL	<i>engl.</i> World Health Organisation Quality of Life
WMS	<i>engl.</i> Wechsler Memory Scale
χ^2	Chi-Quadrat

Abbildungsverzeichnis

1.1 Bevölkerungs- und Demenzentwicklung bis 2050.....	1
1.2 Aufbau des Langzeitgedächtnisses und die beteiligten Strukturen.....	5
1.3 Typisches nächtliches Schlafhistogramm eines a) jüngeren und b) älteren Erwachsenen.....	7
1.4 Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs.....	9
2.1 Eingeschlossene Probanden: Flussdiagramm.....	18
2.2 Ablauf des Adaptionen- und der Interventionstermine.....	25
3.1 Anteil der Schlafstadien der ersten und zweiten Nap.....	35
3.2 Wortpaaraufgabe.....	38
3.3 Anteil der Schlafstadien der Responder.....	52
3.4 Anteil der Schlafstadien der Non-Responder.....	53

Tabellenverzeichnis

2.1 Ausschlussgründe für die Interventionstermine.....	24
3.1 Baseline Charakteristika.....	31
3.2 Schlafparameter.....	33
3.3 Schlafstadien.....	34
3.4 Schlafstadien in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen.....	36
3.5 Power der langsamen Oszillationen in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen.....	37
3.6 Wortpaaraufgabe.....	40
3.7 Geschlechterunterschiede in der Wortpaaraufgabe.....	41
3.8 aktuelles Befinden.....	42
3.9 Vergleich der Wortpaarlisten: Liste 1 und 2.....	44
3.10 Vergleich der Wortpaarlisten: leichte und schwere Wortpaare.....	45
3.11 Geschlechterunterschiede: leichte und schwere Wortpaare.....	46
3.12 Wortheigenschaften.....	47
3.13 Responder und Non-Responder: deskriptive Statistik.....	48
3.14 Responder und Non-Responder: neuropsychologische Testung und anatomische Maße.....	49
3.15 Responder und Non-Responder: Schlafparameter.....	51
3.16 Responder und Non-Responder: Schlafstadien der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle.....	54
3.17 Responder und Non-Responder: habituelles Schlafverhalten.....	55
3.18 Responder und Non-Responder: Wortpaaraufgabe.....	56
3.19 Responder und Non-Responder: aktuelles Befinden vor NAP+ und NAP-.....	57

Zusammenfassung

Einleitung: Mit zunehmendem Alter kommt es parallel zu Veränderungen im Schlaf und Gedächtnis. Schlaf hat eine wichtige Rolle für die Gedächtniskonsolidierung. Transkranielle Hirnstimulationen zeigte sich in Untersuchungen als nützlich für die Verbesserung unterschiedlicher kognitiver Funktionen. Durch eine langsame oszillierende transkranielle Hirnstimulation (so-tDCS) angewandt während des Schlafes konnte in einigen Studien eine Verbesserung der Gedächtnisleistung, vor allem bei jungen Menschen gezeigt werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von so-tDCS auf die Gedächtniskonsolidierung und verschiedene Schlafparameter während des Nachmittagschlafes bei älteren gesunden Probanden zu untersuchen. Zusätzlich wurden interindividuelle Unterschiede und Aufgabencharakteristika in Bezug auf die Ansprechbarkeit exploriert.

Methodik: Eine verbale Paar-Assoziations-Gedächtnisaufgabe wurde im Rahmen einer Einfachblindstudie im Cross-over Design mit 18 älteren gesunden Probanden (10 Frauen, Alter: $64,2 \pm 5$) durchgeführt. 40 semantisch verbundene Wortpaare wurden gelernt und nach einem 90-minütigen Nap mit oder ohne so-tDCS (0,75 Hz, frontaler Kortex) abgefragt. Während des Schlafes wurde ein Elektroenzephalogramm zur Erfassung von so-tDCS Effekten auf Schlafparameter aufgezeichnet. Die Stimulation erfolgte fünfmal für jeweils fünf Minuten, unterbrochen von stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen, in welchen die Power der langsamen Oszillationen (SO-Power) bestimmt wurde.

Für explorative Analysen wurden die Probanden post-hoc in Responder und Non-Responder, je nach Verstärkung oder Verminderung der SO-Power durch so-tDCS, aufgeteilt.

Statistische Unterschiede zwischen Stimulation und Placebo sowie Gruppenunterschiede wurden mit Mittelwertvergleichen und Interaktionseffekte mit einer rm-ANOVA getestet.

Ergebnisse: So-tDCS während eines Naps hatte keinen Effekt auf die Gedächtnisleistung in einer verbalen deklarativen Gedächtnisaufgabe bei älteren gesunden Probanden ($p > .05$). Es zeigte sich

eine signifikante Abnahme der Tiefschlafstadien beim Schlaf mit so-tDCS sowie eine Verstärkung der SO-Power in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen. Die Unterteilung in Responder und Non-Responder ergab keinen Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der Aufgabencharakteristika. Während der Schlaf der Responder durch die Stimulation wenig beeinflusst wurde, zeigte sich bei den Non-Respondern eine Zunahme der Wachphasen und eine Abnahme des Anteils des Schlafstadiums 2 bei Anwendung von so-tDCS. Responder erbrachten eine bessere Leistung im Bereich des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses.

Schlussfolgerung: Diese Studie konnte die Ergebnisse einer vorherigen Studie, welche einen positiven Effekt von so-tDCS während des Nachmittagsschlaf auf die Gedächtnisleistung bei älteren Probanden darstellen konnte, nicht bestätigen. Gründe hierfür könnten Veränderungen in der gestellten Aufgabe (stärkere semantische Verknüpfung der Wortpaare), im Stimulationsprotokoll oder eine Abnahme der schlafabhängigen Konsolidierung mit steigendem Alter sein.

Zukünftige Studien sollten langfristige Effekte von so-tDCS auf das Gedächtnis untersuchen und das unterschiedliche Ansprechen von Probanden (interindividuelle Unterschiede) auf elektrische Hirnstimulation verstärkt beachten.

Abstract

Introduction: While aging changes in sleep and memory are observed. Sleep plays a crucial role for the consolidation of memories. Transcranial brain stimulation has been shown to be a useful tool to improve cognitive functions. Slow oscillating transcranial stimulation (so-tDCS) applied during sleep showed a benefit for declarative memory in some studies, mainly for young adults. It was therefore the objective of the present study to investigate the influence of so-tDCS, applied during a nap on the consolidation of declarative memories and sleep parameters in elderly people. Furthermore, we explored possible influences of the given task and interindividual characteristics to explain the responsiveness.

Methods: 18 healthy human subjects (age: $64,2 \pm 5$; 10 female) were included in this single-blinded study and tested in a cross-over design. Memory was assessed using a verbal word-pair association task. 40 semantic related word pairs were learned before and remembered after a 90-minute nap with and without so-tDCS (0,75 Hz, frontal cortex). Stimulation was applied 5 times, each for 5 minutes, separated by a stimulation-free minute. Throughout the sleep electroencephalographic activity was recorded to evaluate immediate effects. For exploratory analyses we divided subjects in responder and non-responder depending on whether the stimulation increased the power of slow oscillation (SO-Power) in the stimulation-free minutes. Differences between the two naps and group differences were tested using mean comparisons. To evaluate interaction effects, we used a rm-ANOVA.

Results: So-tDCS had no effect on verbal memory if applied during a nap. The time spent in slow wave sleep was decreased when so-tDCS was used although there was an increase in SO-Power. The responder and non-responder did not differ regarding performance in the verbal memory task. While the sleep of responder was nearly not affected, non-responder spent less time in sleep stage 2 and more time awake when so-tDCS was applied. Responder showed a better performance in short-term and working memory tasks.

Conclusion: The present study was not able to confirm the result of a previous study, which had shown a benefit of so-tDCS on the declarative memory in elderly people if applied during a nap. Reasons could have been changes in the given task (stronger semantic associations between word pairs), the stimulation protocol or a reduced functional role of sleep on memory consolidation in aging. Future studies should focus on long-term influences of so-tDCS and the identification of characteristics, which explain the different responses of individuals to transcranial stimulation.

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Besonders im letzten Jahrhundert hat sich die Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland^a stark verändert. Lag vor 50 Jahren die durchschnittliche Lebenserwartung noch bei etwa 70 Jahren, ist sie mittlerweile auf über 80 Jahre angestiegen. Dieser Trend wird voraussichtlich auch in Zukunft beibehalten. Der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung nimmt stetig zu, sodass 2060 mehr als ein Drittel der Bevölkerung älter als 65 Jahre alt sein wird. 2008 hingegen waren es nur 20% der Bevölkerung ((1), siehe auch Abbildung 1.1). Mit dem steigenden Alter nehmen unterschiedliche altersassoziierte Erkrankungen wie neurodegenerative Erkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, bösartige Neubildungen und Erkrankungen des Bewegungsapparates zu (2), die wirtschaftliche, gesundheitspolitische und medizinische Herausforderungen darstellen. Zu den Erkrankungen, deren Prävalenz mit steigendem Alter zunehmen und die durch den demografischen Wandel immer mehr Menschen betreffen, gehören die dementiellen Syndrome. Derzeit leiden in Deutschland über 1,5 Millionen Menschen an diesen Krankheiten ((3), siehe Abbildung 1.1).

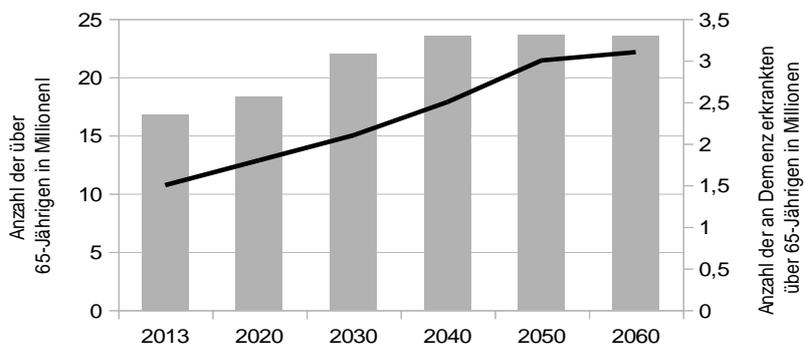


Abbildung 1.1: Bevölkerungs- und Demenzentwicklung bis 2050

Geschätzte Anzahl der über 65-Jährigen (Balken) und der an Demenz erkrankten über 65-Jährigen (Linie) (nach statistisches Bundesamt und Bickel (1, 3))

a In dieser Arbeit wird die grammatikalisch männliche Form in einem neutralen Sinn verwendet, das heißt mit dem generischen Maskulinum sind sowohl Männer als auch Frauen gemeint. Die gewählte Form soll keine sprachliche Diskriminierung darstellen, sondern dient der Verständlichkeit.

Demenz ist ein Syndrom, welches durch die Störung höherer kortikaler Funktionen wie Gedächtnis, Orientierung und Lernfähigkeit gekennzeichnet ist und unterschiedliche Ursachen haben kann. Weitere Symptome der Erkrankung sind Veränderungen im Bereich der emotionalen Kontrolle und des Sozialverhaltens. Die häufigste Form ist die Alzheimer-Demenz, welche etwa zwei Drittel aller Demenzen ausmacht (4).

In Bezug auf das Gedächtnis ist auch das "normale" Altern durch kognitive Veränderungen gekennzeichnet. Im Vergleich zu jüngeren Menschen nehmen im Alter unter anderem die Leistungen im Bereich der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktion und der Gedächtnisleistung ab (5). Die Unterscheidung zwischen normalem Altern und pathologischen Vorgängen ist dabei, wenn auch schwierig, sehr wichtig.

Derzeit gibt es für die Behandlung der Alzheimer Demenz keine langfristig wirksamen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Ansätze (4), so dass die Suche nach neuen präventiven Strategien im Fokus liegt. Der klinisch manifesten Demenz geht eine jahrelange pathologische Entwicklung voraus (6), deren Identifikation frühzeitige Interventionen mit dem Ziel, die weitere Progression der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen möglich machen kann (7). Dabei treten recht früh Gedächtnisverschlechterungen auf (4), so dass die Entwicklung von Strategien zur Verbesserung des Gedächtnisses im Vordergrund steht. Schlaf soll für die Gedächtnisbildung besonders bedeutsam sein (7). Daher könnte eine Strategie darin bestehen, den Schlaf zu optimieren und dadurch die für den Gedächtnisprozess wichtige schlafabhängige Konsolidierung zu unterstützen.

1.2 Gedächtnis und Gedächtnisveränderungen im Alter

1.2.1 Gedächtnis: Kennzeichnung und Differenzierung

Mit dem Begriff "Gedächtnis" wird ein informationsverarbeitendes System beschrieben, welches eine Vielzahl von verschiedenen Prozessen umfasst und sich chronologisch und inhaltlich differenzieren lässt.

Zeitlich gesehen unterscheidet man drei Gedächtnissysteme: den sensorischen Speicher, das Kurzzeitgedächtnis und das Langzeitgedächtnis.

Der sensorische Speicher, auch als sensorisches Gedächtnis bezeichnet, verarbeitet Reize aus der

Umwelt. Informationen können je nach Sinnesmodalität für unterschiedlich kurze Zeit gespeichert und dann verworfen oder an das Kurzzeitgedächtnis weitergegeben werden. Dies ist ein unbewusster Prozess.

Das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis ist in der Lage, neue Inhalte für etwas längere Zeit zu speichern. Die Informationen können geändert, aufrechterhalten, verworfen oder in das Langzeitgedächtnis weitergeleitet werden. Nach Baddeleys "Working Memory Model" umfasst das Arbeitsgedächtnis vier Komponenten: die zentrale Kontrolleinheit, die phonologische Schleife für akustische, die visuell-räumliche für visuelle Informationen und den episodischen Puffer (8, 9).

Das Langzeitgedächtnis erhält Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis. Es hat im Gegensatz zu diesem und dem sensorischen Speicher keine zeitlichen oder kapazitätsbedingten Begrenzungen (10).

Nach einer bekannten Taxonomie von Squire (11) lässt sich das Langzeitgedächtnis inhaltlich in zwei Bereiche einteilen: das deklarative und das non-deklarative Gedächtnis (siehe auch Abbildung 1.2). Das deklarative Gedächtnis wird ebenfalls als explizites Gedächtnis bezeichnet. Es besteht aus dem episodischen Gedächtnis zur Speicherung autobiografischer Ereignisse und dem semantischen Gedächtnis für allgemeines Faktenwissen (12).

Das non-deklarative Gedächtnis umfasst eine heterogene Gruppe von Lernprozessen, Verhaltensweisen, Fähigkeiten und Automatismen. Dazu zählen unter anderem das perzeptuelle Gedächtnis, Priming, das prozedurale Gedächtnis, sowie die klassische Konditionierung und das nicht-assoziative Lernen (13).

Gedächtnisprozesse

Der Gedächtnisbildung liegen drei grundlegende Prozesse zugrunde: die Enkodierung, die Konsolidierung und der Abruf.

Das Enkodieren ist eine Lernphase, die den Erwerb und die Aufnahme einer neuen Information umfasst. Die Enkodierung ist sowohl explizit wie auch implizit möglich.

Als Konsolidierung wird der Prozess der Stabilisierung der neuen Gedächtnisinhalte bezeichnet. Hier werden neue Gedächtnisinhalte in bereits bestehende Netzwerke integriert (7). Dieser Prozess ist zeitabhängig und kann Jahre andauern. Bestimmte Teile der Konsolidierung treten vorrangig oder sogar ausschließlich während des Schlafs auf (14).

Der Abruf bezeichnet zuletzt das aktive Erinnern der Gedächtnisinhalte (7). Er umfasst sowohl die Suche nach zuvor erworbenen Informationen, Wissen und Regeln als auch die Bewertung von Verhalten und erinnerten Ereignissen. Erleichtert werden kann die Suche nach Inhalten und Informationen durch bestimmte Mechanismen, wie zum Beispiel Abrufhinweisreize ("cues") (15).

Gedächtnis-relevante anatomische Strukturen

Das Gedächtnis ist ein komplexes System. Es greift auf verschiedene Strukturen des Nervensystems zurück (siehe Abbildung 1.2).

Der mediale Temporallappen spielt eine wichtige und zentrale Rolle für das deklarative Gedächtnis. So zeigen Tierversuche und Studien an Probanden mit Amnesien, dass der Hippocampus und angrenzende Strukturen (entorhinaler, perirhinaler und parahippocampaler Kortex) sowie ihre Verbindungen mit dem Neokortex für die Bildung von Langzeitgedächtnisinhalten entscheidend sind (16, 17). Die neuen Informationen werden mit der Zeit Hippocampus-unabhängig im Neokortex gespeichert (16). Die Wichtigkeit des Hippocampus für das Lernen konnte auch durch Studien gezeigt werden, in welchen die Aktivität des Hippocampus bei den Lernvorgängen durch bildgebende Verfahren (fMRT) dargestellt wurde (18). Zudem ist für das Arbeitsgedächtnis der präfrontale Kortex unverzichtbar (19).

Das non-deklarative Gedächtnis umfasst eine Vielzahl von Strukturen wie beispielsweise das Kleinhirn, das Striatum, den Neokortex und die Amygdala, welche die unterschiedlichen Lernarten unterstützen (11).

Dabei sind die einzelnen Hirnregionen für bestimmte Gedächtnisbereiche unverzichtbar, wie es auch in der Abbildung 1.2 dargestellt wird. Insgesamt aber sind die Gedächtnisfunktionen auf eine Vielzahl von kortikalen und subkortikalen Regionen sowie die funktionierenden Interaktionen zwischen den Strukturen angewiesen (20). Die Gedächtnisleistung kann zusätzlich durch eine Vielzahl von Hormonen, Neurotransmittern und Neuropeptiden moduliert werden (21, 22).

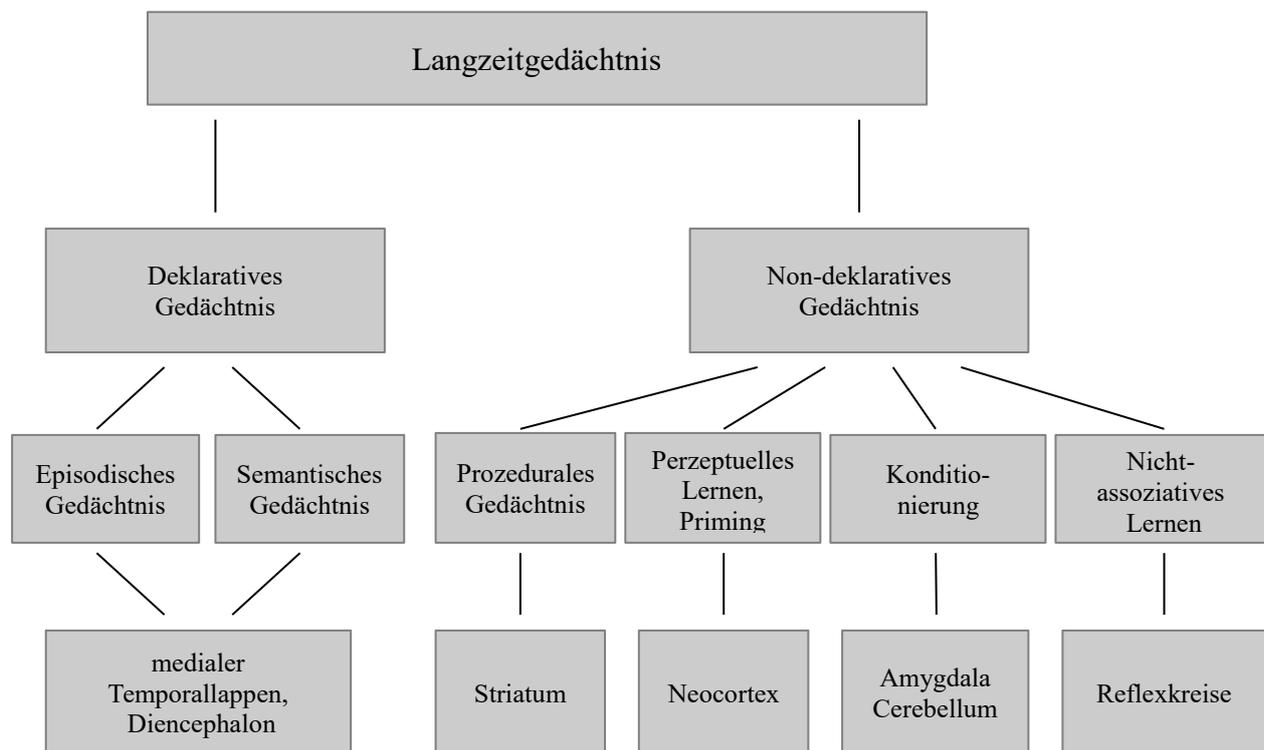


Abbildung 1.2: Aufbau des Langzeitgedächtnisses und die beteiligten Strukturen (nach Squire (11))

1.2.2 Gedächtnisveränderungen im Alter

Im Rahmen des normalen Alterungsprozesses kommt es zu Gedächtnisveränderungen. Diese Veränderungen betreffen nicht alle Bereiche des Gedächtnisses im gleichen Ausmaß und nicht alle Menschen in selber Art und Weise. Während die Funktionen des prozeduralen Gedächtnisses und die kristalline Intelligenz mit zunehmendem Alter relativ stabil bleiben, kommt es unter anderem zu einer Leistungsminderung im Bereich der Aufmerksamkeit, besonders bei komplexen Aufgaben und der exekutiven Funktion (5). Zusätzlich zeigten experimentelle Untersuchungen mit steigendem Alter einhergehende Einbußen bei Aufgaben, die das episodische Gedächtnis betreffen. Das semantische Gedächtnis ist hingegen weniger stark von diesen Änderungen betroffen (23).

Zudem lassen sich morphologische Änderungen in den Gehirnen älterer Personen finden. Typischerweise kommt es zu einer Abnahme der grauen und weißen Substanz. Aber auch das Volumen des Hippocampus und seine Aktivität bei Lernvorgängen verringern mit zunehmenden

Alter (5, 24, 25). Ebenso zeigen sich ausgeprägte Veränderung im frontalen Kortex (26).

Im Rahmen der Entwicklung des Gehirns kommt es zu interindividuellen Unterschieden in den anatomischen und neurochemischen Veränderungen. Dies kann einen Teil der Variabilität der kognitiven Leistungen mit steigendem Alter bedingen (26). Zusätzlich wird die Gedächtnisleistung durch jeden der drei Gedächtnisprozesse (Enkodierung, Konsolidierung und Abruf) und durch die Art und Weise, wie Informationen genutzt werden, beeinflusst. Fehlfunktionen im Alter können daher auf jeder Verarbeitungsstufe auftreten und so einzeln oder kumulativ zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung führen.

1.3 Schlaf und Schlafveränderungen im Alter

1.3.1 Schlafarchitektur und Erfassung von Schlaf

Der Schlaf ist ein reversibler Zustand von Bewusstlosigkeit, der durch eine verminderte motorische Aktivität und einen herabgesetzten Metabolismus gekennzeichnet ist. Er dient unter anderem der physischen und psychischen Erholung und hat eine wichtige Funktion für das Gedächtnis (7, 27).

Der Schlaf ist durch das zyklische Auftreten des sogenannten REM-Schlafs (rapid-eye-movement) und des Non-REM-Schlafs charakterisiert. Der Non-REM-Schlaf enthält die Schlafstadien 1-4, wobei die Schlafstadien 1 und 2 auch als Leichtschlaf und die Schlafstadien 3 und 4 auch als Tiefschlaf (englisch: slow wave sleep, SWS) bezeichnet werden. Mithilfe der Elektroenzephalographie (EEG), des Elektromyogramms (EMG) und des Elektrookulogramms (EOG) sind die elektrischen Hirnströme, der allgemeine Muskeltonus und die Augenbewegungen messbar. Hier zeigen sich typische Veränderungen in den jeweiligen Schlafstadien (28).

Der Schlaf zeichnet sich in der ersten Nachthälfte durch einen hohen Anteil an SWS und in der zweiten Nachthälfte durch einen hohen Anteil an REM-Schlaf aus. Während einer Nacht kommt es typischerweise zu einem mehrmaligen Durchlaufen der verschiedenen Schlafstadien. Über die Schlafstadien 1 und 2 wird der Tiefschlaf und zuletzt nach vorheriger Rückführung in das Schlafstadium 2 der REM- Schlaf erreicht. Ein Zyklus dauert im Durchschnitt 90 Minuten und wird in der Nacht bis zu fünfmal durchlaufen ((29); siehe Abbildung 1.3 a).

1.3.2 Schlafveränderungen im Alter und ihre Auswirkungen

Im Laufe des Lebens kommt es zu Veränderungen der Schlafarchitektur. Ältere Menschen schlafen kürzer und ihr Schlaf ist gekennzeichnet durch eine Zunahme der Schlafstadien 1 und 2 und einer Abnahme des REM- und vor allem des Tiefschlafs. Zudem nimmt die Einschlafzeit zu und der Schlaf ist durch häufiges Aufwachen (Fragmentation) gekennzeichnet ((30, 31), siehe Abbildung 1.3).

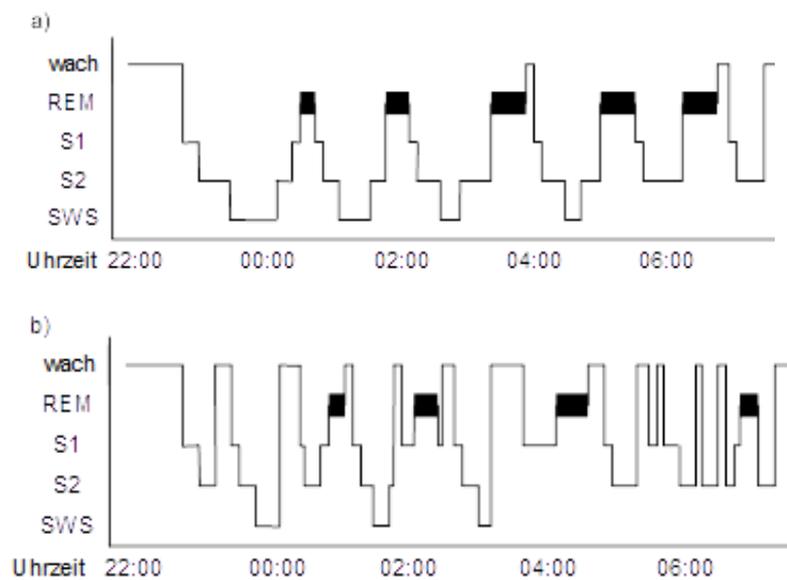


Abbildung 1.3: Typisches nächtliches Schlafhistogramm eines a) jüngeren und b) älteren Erwachsenen (nach Scullin (32))

Abk. REM, rapid eye movement. S1, Schlafstadium 1. S2, Schlafstadium 2. SWS, slow wave sleep (Tiefschlaf).

Die Qualität des Schlafs korreliert mit der allgemeinen Gesundheit. So zeigte sich in einer Studie, welche die subjektive Schlafqualität und die allgemeine Gesundheit bei älteren Menschen (55- 84 Jahre) erfasste, dass nur 10% der gesunden Befragten einer Studie einen schlechten Schlaf angaben, aber 41% der multimorbiden Probanden (4 oder mehr Krankheiten) (33).

Zudem treten solche Schlafveränderungen bei verschiedenen Formen der Demenz auf. 25-40% der Patienten mit einer milden bis moderaten Form der Alzheimer-Krankheit leiden zusätzlich unter Schlafstörungen wie vermehrtes nächtliches Aufwachen, einer Abnahme des SWS- und REM-Schlafs und einer Veränderung der zirkadianen Rhythmik, die zu einer erhöhten nächtlichen Wachheit und Tagesschläfrigkeit führt (34, 35).

1.4 Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

Schon 1924 beschrieben Jenkins und Dallenbach, dass sich Probanden besser an zuvor gelernte Silben erinnern konnten, wenn die Zeit zwischen dem Lernen und Abrufen mit Schlafen verbracht wurde. Sie selbst führten dies auf den passiven Schutz des Schlafs vor Interferenzen zurück (36). Seitdem wurden viele Studien durchgeführt, die den positiven Effekt des Schlafs auf das Gedächtnis untersuchten. Es konnte gezeigt werden, dass die Gedächtniskonsolidierung eine schlafabhängige Komponente besitzt. Dabei entstand eine Vielzahl von Theorien, die versuchten diese Beziehung näher zu erklären (für eine Übersicht siehe: (32)).

Die einzelnen Schlafstadien sind für das Gedächtnis nicht gleichbedeutend. Die Konsolidierungsprozesse deklarativer Gedächtnisinhalte scheinen am stärksten vom Tiefschlaf zu profitieren. Mehrere Studien, vor allem Arbeiten in der Arbeitsgruppe um Born, zeigten, dass die Konsolidierung für deklarative Gedächtnisinhalte vor allem im frühen SWS-reichen Schlaf stattfindet, die für prozedurale hingegen im späteren REM-reichen Schlaf (37-39). Zu beachten ist hierbei allerdings, dass diese Studien vorrangig mit jungen gesunden Probanden durchgeführt wurden.

Generell scheint die Konsolidierung nicht auf diese Stadien festgelegt zu sein, da Studien ebenfalls die positive Wirkung von REM-Schlaf auf das deklarative (40) und SWS-Schlaf auf das prozedurale Gedächtnis (41) nachweisen konnten. Eine weitere Hypothese sieht den größten Profit für das Gedächtnis durch den Wechsel von REM- und SWS-Schlaf (42, 43).

Entscheidend für den positiven Effekt von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung sind neuropsychologische Ereignisse, die mit den jeweiligen Schlafphasen assoziiert sind. Der Tiefschlaf ist durch das Vorhandensein von Deltawellen (1-4 Hz), langsame Oszillationen (Slow Oscillation, SO, < 1Hz), thalamokortikalen schnellen Spindeln (fast spindles, 10-15 Hz) und sogenannte "sharp-wave ripples" (44) charakterisiert. Dabei treten vor allem die Spindeln auch schon in früheren Schlafstadien auf (7). Neuropsychologische Studien konnten zeigen, dass es während des Tiefschlafs zu einer Reaktivierung von Gelerntem in jenen Gehirnarealen kommt, die zuvor während des Lernprozesses aktiv waren (45, 46).

Diese, sich wiederholende Reaktivierung der zuvor neu enkodierten Informationen ist assoziiert mit hochfrequenten Neuronenentladungen, den sharp-wave ripples. Es kommt zur zeitlichen Kopplung der hochfrequenten ripples mit den thalamokortikalen Spindeln und zur Synchronisation mit den depolarisierenden (Up-) Phasen der langsamen Oszillationen. Durch

diese Ereignisse soll der Informationstransfer der reaktivierten Gedächtnisinhalte vom Hippocampus zum Neokortex begünstigt werden (vgl. Abb. 1.4). Die synchrone Aktivität von Spindeln und langsamen Oszillationen, welche im Frontalkortex generiert und die neuronalen De- und Hyperpolarisationen reflektieren, führt zu einer anhaltenden synaptischen Änderung im Neocortex. Das begünstigt die Langzeitspeicherung der Gedächtnisinhalte, indem neue Inhalte in bereits bestehende Netzwerke eingefügt werden (7, 47, 48).

Neben dieser neuronalen Aktivität wird die Gedächtniskonsolidierung durch weitere Prozesse (synaptische Homöostase, Genexpression) unterstützt. Diese triggern Plastizitätprozesse und schaffen ein Milieu, in welchem neokortikale Areale für die Ablage und Langzeitspeicherung optimiert werden (siehe Abbildung 1.4).

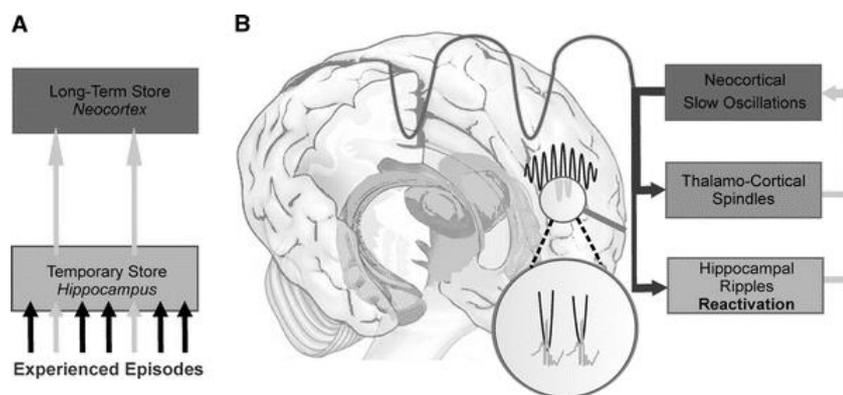


Abbildung 1.4 Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs (Original: Born, 2012 (49))

A: Während des Tiefschlafs werden neu encodierte Informationen, welche zunächst in einem vorübergehenden System gespeichert wurden (Hippocampus) reaktiviert und in einen Langzeitspeicher transportiert (Neokortex)
 B: Die zugrundeliegenden Mechanismen für die Gedächtniskonsolidierung sind langsame Oszillationen, thalamokortikalen Spindeln und sharp-wave ripples, welche während des Reaktivierungsprozesses auftreten. Es kommt zur Synchronisation der Up-Phasen der langsamen Oszillationen mit den aneinander gekoppelten Spindeln und ripples, wodurch der Informationstransfer zwischen Hippocampus und Neokortex unterstützt wird.

Studien konnten zeigen, dass die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte sowohl mit dem Auftreten von langsamen Oszillationen (50), als auch mit der Spindeldichte korreliert (51-53). Zusätzlich findet sich ein vermehrtes Auftreten von Spindeln im Schlaf nach vorherigem Lernen (54).

Neben der Konsolidierung zuvor gelernter Inhalte hat der Schlaf auch langfristige Effekte auf das

Gedächtnis. Festgestellt wurde, dass erwachsene Menschen, die subjektiv von einem schlechten Schlaf mit beispielsweise häufigem Aufwachen und verkürzter Schlafdauer berichten, ein erhöhtes Risiko haben im späteren Leben eine Demenz bzw. kognitive Defizite zu entwickeln (32, 55).

1.4.1 Einfluss eines Naps auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

Die Gedächtniskonsolidierung wird nicht nur durch den Nachtschlaf unterstützt. Verschiedene Studien an jungen Probanden wurden durchgeführt um den Einfluss des Nachmittagsschlafs (als Nap bezeichnet) auf das Gedächtnis zu untersuchen. Dabei stellte sich heraus, dass ein Nap ohne REM-Schlaf gegenüber keinem Schlaf zu einer Verbesserung der Leistung in einer deklarativen Gedächtnisaufgabe führt (56). Zudem konnte gezeigt werden, dass ein 60 -90-minütiger Nachmittagsschlaf, der sowohl SWS als auch REM-Schlaf enthält in seinem positiven Einfluss auf das Gedächtnis dem einer ganzen Nacht entspricht. Das Schlafen am Nachmittag ist dabei dem Kaffeingenuss (57) sowie einer Melatoningabe (58) überlegen. Der positive Einfluss des Schlafs ist demnach nicht nur durch die Reduzierung der Müdigkeit und Erhöhung der Aufmerksamkeit erklärbar (57). Selbst ein Nap von nur 6 Minuten wirkt sich positiv auf die Gedächtnisleistung aus (59).

1.4.2 Einfluss des Alters auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

Mit zunehmenden Alter zeigen sich parallel Veränderungen sowohl im Gedächtnis wie auch im Schlaf, vor allem in solchen Parametern, die eng mit der Konsolidierung verknüpft sein sollen. Inwiefern das Ausmaß der Konsolidierung während des Schlafs altersabhängig ist, ist derzeit Thema verschiedener Untersuchungen. Der positive Effekt vom Nachtschlaf im Vergleich zur Wachheit lässt sich bei jüngeren Probanden gut nachweisen. Die Ergebnisse der Studien, welche mit älteren Probanden durchgeführt wurden, sind heterogen (32, 60). So zeigte sich bei älteren Probanden in einigen Studien keine bzw. eine negative Korrelation zwischen Tiefschlaf und Gedächtnisleistung (31). Dies gilt neben dem deklarativen auch für das prozedurale Gedächtnis. Zudem ließ sich feststellen, dass jüngere Probanden auf einen Schlafentzug mit einer Gedächtnisverschlechterung reagieren, wohingegen die Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit bei älteren Probanden von einem Schlafentzug kaum beeinträchtigt werden (32). Dies könnte

möglicherweise dafür sprechen, dass mit zunehmendem Alter andere Prozesse als der Nachtschlaf für die Gedächtniskonsolidierung entscheidend sind. Jedoch gibt es ebenso Studien, in welchen die schlafabhängige Konsolidierung bei älteren Probanden nachgewiesen werden konnte (61, 62). Ähnliches ließ sich für den Nachmittagsschlaf feststellen. Hier zeigte sich ein positiver Effekt nur für jüngere (< 30 Jahre) und mittelalte (30-60 Jahre) Erwachsenen. Ältere Personen scheinen vom Nachmittagsschlaf nicht im selben Ausmaß profitieren zu können (32), obwohl in Studien ebenso nachgewiesen werden konnte, dass der positive Einfluss eines Naps auf das Gedächtnis altersunabhängig ist (63). Das regelmäßige Schlafen am Nachmittag scheint bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einer besseren kognitiven Leistung vergesellschaftet zu sein (32).

1.5 Ansätze zur Verbesserung des Schlafs und Schlaf-Gedächtnis-Assoziation

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Schlaf für das Gedächtnis eine wichtige Komponente ist. Bei älteren Menschen lässt sich ein schlechterer Schlaf feststellen. Zudem kommt es mit zunehmenden Alter zur Verschlechterung des Gedächtnisses. Ein Zusammenhang dieser beiden Faktoren scheint wahrscheinlich zu sein, da durch einen verminderten Anteil von Tiefschlaf ein wesentlicher Prozess der Gedächtnisbildung unzureichend unterstützt wird. Daher steht die Optimierung des Schlafs mit dem Ziel, die Konsolidierung von neuen Gedächtnisinhalten zu verbessern im Fokus verschiedener Untersuchungen. Dabei können unterschiedliche Ansätze verfolgt werden.

Ein möglicher Ansatz ist der pharmakologische, bei welchem über Veränderungen im Neurotransmittersystem des Gehirns der Schlaf künstlich optimiert werden soll. Studien haben untersucht, ob Medikamente, die ihre Wirkung über GABA-Rezeptoren (zB. Tiagabin oder Gaboxadol) entfalten und dadurch den Tiefschlaf modulieren, eine Verbesserung der Gedächtnisleistung bewirken können. Durch die Medikamentengabe ließen sich Veränderungen hin zu einer Verstärkung des Tiefschlafs beobachten, welche bei jungen Probanden in einigen Studien zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führten. Bei älteren Probanden konnte dies trotz nachgewiesener Modulation verschiedener Schlafparameter nicht festgestellt werden (32, 64, 65). Doch auch bei jungen Probanden zeigten nicht alle Studien einen positiven Effekt der Medikamente auf das Gedächtnis trotz Verbesserung des Schlafs (66).

Weitere nicht-pharmakologische Ansätze zur Verbesserung des Gedächtnisses sind zum Beispiel

die Anwendung einer transkraniellen Hirnstimulation (Gleichstromstimulation, tDCS) oder auch die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten durch Cues im Tiefschlaf. So wurde durch die Präsentation eines Duftes während des Lernens und des im Anschluss stattfindenden Tiefschlafs die Gedächtnisleistung im Vergleich zur Nichtanwendung im Schlaf verbessert (45).

1.5.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) stellt ein nichtinvasives Verfahren dar, welches zur Stimulation verschiedener Hirnareale genutzt werden kann. Inwiefern dieses Verfahren eine nützliche Methode der klinischen Forschung ist, wird derzeit intensiv diskutiert.

Die Anwendung einer schwachen elektrischen Stimulation, appliziert über zwei Elektroden, welche auf der Kopfhaut angebracht sind, kann das neuronale Membranpotential (Ruhepotential) verändern. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit der Auslösung von Aktionspotentialen erhöht und folglich in Abhängigkeit der Stimulationsart (anodal vs. kathodal) die kortikale Erregbarkeit verstärkt oder erniedrigt. Anodale Stimulation führt zu einer Depolarisation und damit zu einer Erhöhung der Erregbarkeit, wohingegen eine kathodale Stimulation eine Hyperpolarisation und eine verminderte Erregbarkeit bewirkt (67).

Eine Stimulation verschiedener Hirnregionen sollte daher in der Lage sein, Lernvorgänge zu modulieren. Studien konnten zeigen, dass eine anodale Stimulation des primären Motorkortex während des Lernens zu einem verbesserten motorischen Lernen (67), eine Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex hingegen zu einer verbesserten Leistung des Arbeitsgedächtnisses (68) führt. Insgesamt jedoch sind die Ergebnisse von Studien, die das Wirken von tDCS auf kognitive Funktionen untersuchen, sehr heterogen, sodass der klinische Nutzen zum jetzigen Zeitpunkt kontrovers diskutiert wird (69, 70).

Ebenfalls ließ sich feststellen, dass nicht alle Menschen in gleicher Art auf eine transkranielle Stimulation reagieren (71, 72). Vielmehr scheint das Ansprechen von einer Vielzahl verschiedener Faktoren abhängig zu sein, die bewirken, dass die in gleicher Weise durchgeführten Stimulationen sowohl zu Über- wie auch Unterstimulationen bestimmter Hirnbereiche führen können.

1.5.2 Oszillierende Hirnstimulation im Schlaf (so-tDCS)

Ansätze der tDCS (und angenommenen Mechanismen) unterscheiden sich je nachdem, ob sie im Wach- oder Schlafzustand angewendet werden. Während im Wachzustand vor allem transkranielle Gleichstromstimulation zur Anwendung kommt, wird im Schlaf eine oszillierende Stimulation verwendet (50). Hierbei erfolgt die Intervention nicht während des Lernvorganges. Stattdessen soll die Gedächtniskonsolidierung während des Tiefschlafs unterstützt werden, indem die frontal generierten langsamen Oszillationen verstärkt werden. Die Stimulation erfolgt in dem Frequenzbereich der langsamen Oszillationen (< 1 Hz) und durch Resonanz (Entrainment) soll sich die endogene Aktivität der exogen verabreichten anpassen und somit zu einer Verstärkung der langsamen Oszillationen und damit des Tiefschlafs führen. Die langsamen Oszillationen spielen wie bereits im Kapitel 1.4 beschrieben, eine entscheidende Rolle in der Gedächtniskonsolidierung (73).

In Bezug auf das deklarative Gedächtnis sollte eine Anwendung von so-tDCS während des Tiefschlafs zu einer besseren Gedächtnisleistung führen. Marshall et al. (2004) konnten zeigen, dass so-tDCS einen positiven Einfluss auf das Erinnern von zuvor gelernter Wortpaaren bei jungen, gesunden Probanden hat, wenn es im Nachtschlaf nach dem Lernen angewandt wird. Dabei wurden im Schlaf nach dem Erlernen von Wortpaaren fünf Stimulation von jeweils fünf Minuten appliziert. Die Stimulationen erfolgten nach dem Eintritt in das Non-REM Schlafstadium 2 und waren unterbrochen von stimulationsfreien Intervallen von jeweils einer Minute. Verwendet wurde eine anodale, langsame oszillierende Stimulation mit 0,75 Hz. Die Anwendung von so-tDCS während des Schlafs erwies sich einer Placeboanwendung sowie der Anwendung von so-tDCS beim wachen Probanden als überlegen.

Die Anwendung von so-tDCS im Schlaf bewirkte nicht nur eine verbesserte Abrufleistung, sondern es kam auch zu einer Änderung verschiedener Schlafparameter. Es zeigte sich eine Zunahme der Tiefschlafanteile und eine Verstärkung der Power der langsamen Oszillationen und langsamen Spindeln. Eine Kontrollstimulation mit 5 Hz führte nicht zu den genannten Veränderungen und assoziierten Gedächtnisverbesserungen (50, 74).

Eine spätere Studie konnte diese Ergebnisse nicht replizieren (75). Allerdings wurde ein verändertes Stimulationsprotokoll verwendet. Anstelle der wellenförmigen Stimulation, welche in der Studie von Marshall et al. zur Anwendung kam, hatte die Stimulation hier rechteckige Form (75). Ebenso zeigte die Anwendung von so-tDCS im Nachtschlaf bei älteren gesunden Probanden

keinen Effekt in Bezug auf eine deklarative Aufgabe im Vergleich zur Nichtanwendung (76, 77). Stattdessen wurde beobachtet, dass der Schlaf durch die Stimulation fragmentierter und der Anteil der leichten Schlafstadien am Gesamtschlaf höher war.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie von Westerberg et al. (78), dass die Anwendung von so-tDCS während eines Naps bei älteren gesunden Probanden (65-85 Jahre) eine Verbesserung der Gedächtnisleistung in einer verbalen paarassozierten Wortpaaraufgabe gegenüber einer Nichtanwendung bewirkte.

Möglicherweise erklären sich die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Anwendung von so-tDCS im Nacht- und Nachmittagsschlaf bei älteren Probanden durch die mit dem Alter zunehmende Fragmentation des Nachtschlafs. Dadurch konnte die Stimulation nicht optimal wirken. Ein Vorteil in der Anwendung von so-tDCS bei älteren Probanden während des Nachmittagsschlafs gegenüber der Anwendung während des Nachtschlafs könnte damit neben dem zeiteffizienteren Vorgehen in der besseren Wirkung aufgrund der geringeren Fragmentation des Schlafs liegen.

1.6 Zusammenfassung, Fragestellung und Hypothesen

Schlaf und Gedächtnis sind eng miteinander verknüpft. Mit zunehmendem Alter zeigen sich parallel Veränderungen sowohl im Gedächtnis als auch im Schlaf, vor allem in solchen Parametern, die eng mit der Konsolidierung verknüpft sein sollen. Es ist anzunehmen, dass eine Modulation des Schlafs sich positiv auf die Gedächtnisleistung auswirken kann. Eine Möglichkeit besteht in der Anwendung der oszillierenden transkraniellen Hirnstimulation. Es konnte bei jungen gesunden Probanden ein positiver Effekt einer solchen exogenen Stimulation im Nachtschlaf nachgewiesen werden. Bei älteren gesunden Probanden zeigten sich bisher unterschiedliche Ergebnisse. Ein positiver Effekt der oszillierenden transkraniellen Hirnstimulation während des Nachmittagsschlafs konnte gezeigt werden, nicht jedoch während des Schlafs in der Nacht. Möglicherweise ist dies auf eine, sich mit zunehmendem Alter ändernden Konsolidierung zurückzuführen. Bei der Anwendung einer transkraniellen Hirnstimulation sollte zusätzlich bedacht werden, dass es Hinweise für ein unterschiedliches Ansprechen aufgrund von interindividuellen Unterschieden gibt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss einer oszillierenden transkraniellen Gleichstromstimulation auf das deklarative Gedächtnis während des Nachmittagsschlafs bei

älteren Menschen zu untersuchen. Die Stimulation während des Nachmittagsschlafs im Gegensatz zum Nachtschlaf hat hierbei neben einem zeiteffizienteren Vorgehen den Vorteil, dass bei positivem Ansprechen eine bessere Umsetzung in der Praxis gegeben wäre. Außerdem konnten bisher positive Effekte der oszillierenden transkraniellen Stimulation bei älteren gesunden Probanden nur während eines Naps gezeigt werden.

Ausgehend von den positiven Befunden bei jungen gesunden Probanden im Nachtschlaf und älteren Probanden im Nachmittagsschlaf wird ein ähnliches Stimulationsprotokoll herangezogen, welches aber im Gegensatz zu vorherigen Studien an den fragmentierten Schlaf im Alter adaptiert wurde. Dabei erfolgt zwischen den einzelnen Stimulationen eine Überprüfung des Schlafs.

In einer randomisierten und kontrollierten Einfachblindstudie wird geprüft, ob so-tDCS

(1) die konsolidierungsrelevanten Schlafparameter im Nachmittagsschlaf bei älteren Probanden moduliert. Angenommen wird, dass durch die Stimulation die Anteile des Tiefschlafs am Gesamtschlaf sowie die Power der langsamen Oszillationen erhöht werden können im Vergleich zur Kontrollstimulation.

(2) Zusätzlich soll die Frage beantwortet werden, ob die Anwendung von so-tDCS die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung in einer deklarativen Wort-Paar-Assoziationsaufgabe bei älteren Probanden während des Nachmittagsschlafs verbessern kann. Erwartet wird, dass die Gedächtnisleistung nach Nap mit Stimulation besser ist als nach einem Nap ohne Stimulation.

Da es Hinweise darauf gibt, dass nicht alle Menschen in gleicher Weise auf eine transkranielle Stimulation ansprechen, sollen

(3) noch explorativ verschiedene kognitive und nicht-kognitive Variablen hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf das Ansprechen auf so-tDCS geprüft werden.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen der Studie "Einfluss oszillierender Hirnstimulation während des Nachmittagsschlafs auf die Gedächtniskonsolidierung bei Patienten mit leichten kognitiven Erkrankungen" entstanden und wurde gemäß den Grundsätzen für medizinische Forschung (revidierte Deklaration von Helsinki) durchgeführt. Die Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin erfolgte am 18.12.2013. Vorab wurde die Studie durch den behördlichen Datenschutz geprüft (Datenschutzvotum vom 22.02.2013).

Zu Beginn der Studie wurden alle Probanden schriftlich und mündlich über den Charakter, Inhalt, Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme und zur pseudonymisierten Analyse der erhobenen Daten wurde in einer schriftlichen Erklärung festgehalten. Alle Probanden erhielten nach Ende der Studie eine Aufwandsentschädigung.

2.1 Studiendesign

Zur Überprüfung der Fragestellungen wurde eine randomisierte kontrollierte Einfachblindstudie im cross-over Design durchgeführt. Untersucht wurde die Gedächtnisleistung in einer Wort-Paar-Assoziationsaufgabe bei älteren gesunden Probanden vor und nach dem Nachmittagsschlaf (Nap), einmal mit anodaler oszillierender Hirnstimulation (so-tDCS; NAP+) und einmal ohne so-tDCS (NAP-) in einer ausbalanzierten Reihenfolge mit einer mindestens zweiwöchigen Wash-out Phase.

2.1.1 Allgemeiner Ablauf

Nach der Probandenrekrutierung inklusive der Erhebung von Ein-und Ausschlusskriterien (siehe 2.2.2) wurden die Probanden zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Status (siehe 2.3) zunächst im Rahmen einer umfangreichen Baseline-Messung, welche am Campus Mitte in Berlin stattfand, untersucht. Die Hauptmessung (3 Termine) beinhaltete die Untersuchung im Schlaflabor (siehe 2.4), welche in Kooperation mit dem Institut für Allgemeine und Neurokognitive Psychologie der Freien Universität Berlin - Dahlem durchgeführt wurde.

2.2 Stichprobe

2.2.1 Rekrutierung

Für die Studie wurden gesunde ältere Männer und Frauen im Alter von 50 bis 80 Jahren gesucht. Telefonisch kontaktiert wurden Personen, die zuvor an anderen Studien in der Arbeitsgemeinschaft teilgenommen, dabei ihr Interesse für weiteren Studienteilnahmen signalisiert und einer erneuten Kontaktierung zugestimmt hatten. Ziel und Inhalt der Studie wurden besprochen sowie ein Telefonscreening zur Evaluation der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Probanden wurden explizit darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig sei und die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen oder Nachteilen abgebrochen werden könne. Bei Interesse und Eignung wurde den möglichen Probanden genauere Informationen zur Studie zugesandt. Ein weiteres Telefongespräch diente der Beantwortung möglicher Fragen und der Terminvereinbarung.

2.2.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden rechtshändige, gesunde Männer und Frauen rekrutiert. Das Alter der Probanden musste zwischen 50 und 80 Jahren liegen und die Muttersprache aufgrund der neuropsychologischen Testung deutsch sein. Ausschlussgründe waren schwere, unbehandelte internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRT)- Untersuchung, diagnostizierte Schlafstörungen, subjektive Gedächtnisprobleme sowie die parallele Teilnahme an anderen Studien. Zudem wurden Probanden mit einem täglichen Konsum von mehr als 50 g Alkohol oder 10 Zigaretten nicht eingeschlossen. Diese Kriterien wurden sowohl beim Telefonscreening evaluiert als auch vor der schriftlichen Einwilligung in die Studie abgefragt.

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung wurden verschiedene neuropsychologische Tests, eine medizinische Untersuchung, strukturelle Aufnahme vom Gehirn mittels MRT zum Ausschluss eines Tumors oder früheren Schlaganfalls, ein kognitives Screening mithilfe des Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975; Ausschluss bei Punktzahl <27 ; (79)) und des CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; Ausschluss bei einer Standardabweichung $\geq 1,5$ der Alters- und Bildungsnorm im verbalen Recall; (80)), sowie der BDI-

II (Becks-Depression-Inventar II; (81)) und STAI (State Trait Anxiety Inventory; (82)) zur Untersuchung möglicher psychiatrischer Komorbiditäten durchgeführt. Des Weiteren wurden nur Probanden eingeschlossen, die während des Schlafs mindestens dreimal stimuliert bzw. in der Kontrollbedingung pseudostimuliert werden konnten.

2.2.3 Charakterisierung der eingeschlossenen Probanden

54 Probanden wurden telefonisch kontaktiert, wovon 33 Personen zur Baseline-Untersuchung in die Charité eingeladen wurden. 2 Probanden mussten aufgrund von erhöhten Werten im BDI ausgeschlossen werden. Von den 31 Probanden, welche an den Schlafuntersuchungen teilnahmen, wurden 11 aufgrund eines unzureichenden Schlafs, das heißt einer nicht ausreichenden Schlafdauer im Schlafstadium 2 oder tieferem Schlaf aus der Studie ausgeschlossen. Die Daten eines weiteren Probanden konnten aufgrund von starken Artefakten im EEG nicht ausgewertet werden. Letztendlich konnten 18 Probanden in die Auswertung eingeschlossen (siehe Abbildung 2.1).

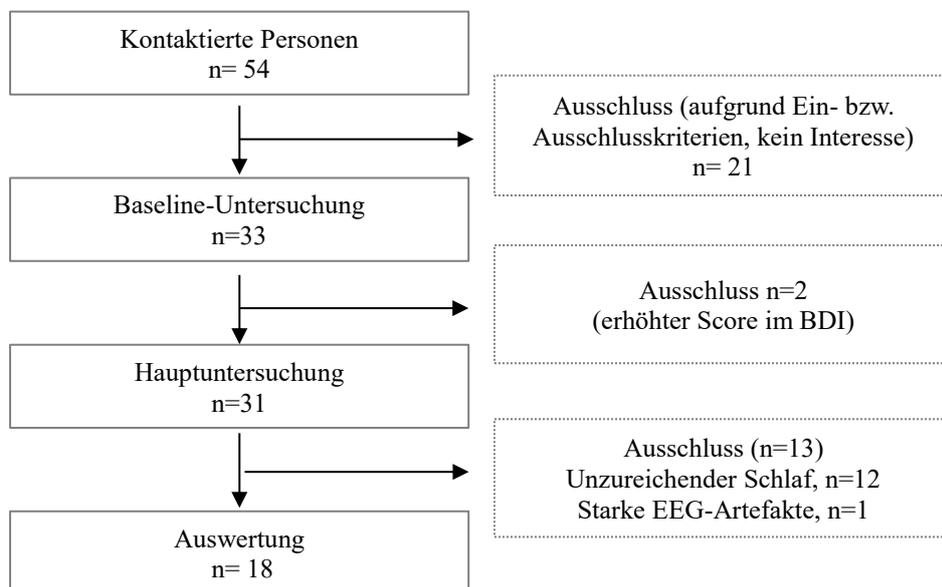


Abbildung 2.1: Eingeschlossene Probanden: Flussdiagramm

Von den ursprünglich 54 telefonisch kontaktierten Personen, wurden 33 zur Baseline-Untersuchung eingeladen. Von 18 Probanden konnten die Daten ausgewertet werden.

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 64,28 (± 5) Jahre. Die Probanden hatten mindestens einen Hauptschulabschluss und eine durchschnittliche Ausbildungsdauer (inklusive Schuldauer) von 15,56 Jahren ($\pm 2,36$). Unter den Probanden befanden sich drei aktive Raucher. Der Großteil der Probanden befand sich zum Zeitpunkt der Studie in einer Partnerschaft. Es wurden zehn Frauen und acht Männer in die Studie eingeschlossen.

2.3 Voruntersuchungen

Die Voruntersuchungen fanden am Campus Charité Mitte statt und beinhalteten ein ausführliches Aufklärungsgespräch, eine kurze medizinische Untersuchung inklusive einer Blutentnahme, die neuropsychologische Testung sowie eine MRT- Untersuchung des Kopfes. Dies diente dem Ausschluss nicht bekannter Erkrankungen und der genaueren Charakterisierung der Stichprobe. Die Voruntersuchung verteilten sich auf zwei Tage, da eine große Anzahl verschiedener Tests durchgeführt wurde. Auf eine reizarme Umgebung sowie ein ungestörtes Arbeiten wurde geachtet. Zusätzlich war ausreichend Zeit eingeplant und es waren jederzeit Pausen möglich.

2.3.1 Strukturelles MRT

Die MRT- Untersuchung fand am Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) statt. Die Probanden wurden vor der Untersuchung über Risiken aufgeklärt und unterzeichneten eine separate Einverständniserklärung. Die Untersuchung dauerte 30 Minuten. Die Befundung erfolgte durch Fachärzte der Radiologie der Universitätsmedizin Charité Mitte. Außerdem erfolgte die Bestimmung des Hippocampusvolumens mithilfe des Programms "Freesurfer".

2.3.2 Neuropsychologische Testung kognitiver Funktionen

Die nachfolgend aufgeführten Funktionsbereiche wurden anhand standardisierter Testverfahren geprüft. Die Auflistung gibt einen Überblick. Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Tests findet sich in den angegebenen Quellen.

Allgemeine kognitive Fähigkeit:

- *Mini Mental State Examination* (MMSE): überprüft das allgemeine kognitive Funktionsniveau

anhand mehrerer Fragen. Getestet werden unter anderem die Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und das Sprachverständnis. Die maximale Punktzahl beträgt 30 (79).

Gedächtnis

- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*: ist ein Screeningverfahren zur Abklärung von Demenzen, welches aus mehreren Untertests besteht und verschiedene Bereiche des Gedächtnisses untersucht mit dem Ziel verschiedene Formen der Demenzen voneinander zu unterscheiden. CERAD-Plus umfasst folgende Tests: Verbale Flüssigkeit (Tiere), Boston Naming Test, MMSE, Wortlisten lernen und abrufen, Figuren abzeichnen, Trail Making Test (TMT) und phonematische Flüssigkeit (S-Wörter). Die Leistung wird alters-, geschlechts- und bildungsabhängig bewertet (80).
- *Verbaler Lern- und Merkttest (VLMT)*: dient der Untersuchung des verbalen, deklarativen, episodischen Gedächtnisses. Sowohl das Kurz-, als auch das Langzeitgedächtnis werden überprüft. Zunächst erfolgt ein Lernprozess, bei dem den Probanden eine Lernliste, bestehend aus 15 Wörtern 5 Mal hintereinander vorgelesen wird. Nach jedem Durchgang soll der Proband alle sich gemerkten Wörter nennen. Dann erfolgt das Vorlesen und Abfragen einer Interferenzliste und im Anschluss sowie nach 30 Minuten das nochmalige Abfragen der Lernliste. Zuletzt wird eine Liste mit bekannten und unbekanntem Wörtern vorgelesen, bei welcher die Wörter der Lernliste wiedererkannt werden sollen. Es wurden 3 unterschiedliche Versionen der Lernliste (A, C, D) verwendet. Die Zuteilung der Listen erfolgte pseudorandomisiert (83).
- *Wechsler Memory Scale (WMS)*: umfasst mehrere Tests. Für diese Studie verwendeten wir die Untertests logisches Gedächtnis 1 und 2, sowie Zahlenreihe vorwärts und rückwärts. Beim logischen Gedächtnis, welches der Untersuchung des episodischen Gedächtnisses dient, müssen die Probanden zwei kurze Geschichten sofort nach dem Hören und nach 30 Minuten wiedergeben. Die Übereinstimmung mit den zuvor gehörten Geschichten wird überprüft (84). Bei der Zahlenspanne vorwärts werden zuvor genannte Zahlenspannen von den Probanden wiederholt. Bei der Zahlenspanne rückwärts müssen die Probanden Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Hiermit werden Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis überprüft (85).
- *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)*: Anhand von 4 Tafeln mit je 4 Bildern müssen die Probanden 16 Begriffe lernen, die mehrfach abgefragt werden. Zu jedem Begriff gibt es einen

Oberbegriff, der bei Nichtnennung eines Wortes im freien Abruf als Hilfestellung genannt wird. Der letzte (vierte) Abruf erfolgte nach einer Unterbrechung von 15 Minuten (86).

- *Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)*: ist ein Test, bei dem eine komplizierte geometrische Figur zunächst abgezeichnet und nach 20 Minuten frei aus dem Gedächtnis gezeichnet wird (87).

Exekutive Funktionen: Interferenz, Aufmerksamkeit und Informationsgeschwindigkeit

- *Farb-Wort-Interferenztest (FWIT)*: besteht aus drei Aufgabenarten, bei denen die Probanden Farbwörter vorlesen, Farbstriche sowie Farben bei Farb- Wort- Inkongruenz benennen müssen. Damit können Lesegeschwindigkeit, Benennungsgeschwindigkeit, Interferenzneigung und sensumotorische Aktionsgeschwindigkeit gemessen werden (88).

- *Trail Making Test A und B (TMT A und B)*: überprüft die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen. Es müssen Zahlen (A) bzw. Zahlen und Buchstaben (B) miteinander so schnell wie möglich nach vorgegebenen Regeln verbunden werden (89).

- *Alters-Konzentrations-Test (AKT)*: dient der Untersuchung von Konzentration und Vigilanz älterer Menschen. Dabei müssen die Probanden eine bestimmte Figur aus einer Reihe von ähnlichen Figuren finden. Insgesamt können 20 richtige Figuren erkannt werden und es wird die für die Aufgabe benötigte Zeit gemessen (90).

- *Letter Digit Substitution Test (LDST)*: misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Innerhalb einer Minute sollen Buchstaben Zahlen nach einem Code zugeordnet werden (91).

Intelligenz

- *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT)*: misst das allgemeine Intelligenzniveau sowie den entsprechenden Prozentrang und IQ-Wert. Die Aufgabe besteht darin, die richtigen 37 Wörter in jeweils einer Reihe mit vier weiteren sinnlosen Wörtern zu finden (92).

2.3.3 Standardisierte Testung nicht-kognitiver Funktionen

Anhand von standardisierten Testverfahren wurden Affekt (Stimmung, Angst, Depression), habituelle Stressverarbeitung sowie die allgemeine Lebensqualität erfasst.

Affekt

- *Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)*: ist ein Fragebogen, welcher die Stimmung erfasst und für verschiedene Zeiträume verwendet werden kann. Der Fragebogen umfasst je 10 positive und negative Items, welche zu einem Gesamtwert positives und einem Gesamtwert negatives Befinden addiert werden. Jedes Item kann mit einem Wert von 1 (= gar nicht) bis 5 (= äußerst) bewertet werden (93). In dieser Studie sollte die gegenwärtige Stimmung erfasst werden.
- *State-Trait-Angstinventar (STAI)*: misst die Eigenschaft Angst. In dieser Studie wurde die Form X1 genutzt, welche Angst als Zustand misst. Anhand von 20 Items wurden die Probanden gebeten auf einer vierstufigen Skala (1= überhaupt nicht, 4= sehr) einzuschätzen, wie sie sich in dem Moment fühlten. Die Antworten werden zu einem Gesamtwert addiert (82).
- *Becks-Depressions-Inventar (BDI)*: erfasst das Vorhandensein und die Intensität depressiver Beschwerden in den vorangegangenen 2 Wochen durch Selbstbeurteilung anhand von 21 Items mit jeweils 4 Aussagen (0-3 Punkte). Die Probanden haben die Aufgabe, die Aussage, welcher sie am meisten zustimmen können, auszuwählen. Aus den Antworten wird ein Summenwert zwischen 0 und 63 errechnet. Werte unter 13 sprechen für keine bzw. eine minimale, Werte zwischen 13 und 19 für eine milde, 20-28 für eine moderate und 29-63 Punkte für eine schwere Symptomatik (81, 94).

Stressverarbeitung

- *SVF120*: ist ein Stressverarbeitungsfragebogen, bei welchem die Probanden anhand von 120 Items die Wahrscheinlichkeit für eine genannte Reaktionsweise auf einer 5 stufigen Skala (0= gar nicht, 4= sehr wahrscheinlich) angeben sollen. Errechnet werden aus diesen Antworten 20 Subtests, die die Ausprägung unterschiedlicher Stressverarbeitungsweisen darstellen (z.B. Vermeidung, Bagatellisierung). Die Strategien lassen sich weiter zu einem Wert, der die negative und einem, der die positive Stressverarbeitungsweisen reflektiert, zusammenfassen. Der positive Wert wird zudem noch in drei Unterwerte aufgeteilt (Um- und Abwertungsstrategien, Ablenkungsstrategien und Kontrollstrategien) (95).

Allgemeine Lebensqualität

- *World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL)*: ist ein Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität. Für unsere Studie haben wir die aus 26 Items bestehende Version

verwendet (WHOQOL-BREF). Hierbei werden Fragen zu den Themen physisches und psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Umwelt gestellt, die anhand einer fünfstufigen Skala beantwortet (0= überhaupt nicht/sehr schlecht/nie, 4=äußerst/sehr gut/immer) und zu einem Gesamtscore zusammengefügt werden (96).

2.4 Hauptuntersuchung im Schlaflabor

Die Hauptuntersuchung fand im Schlaflabor an der Freien Universität in Berlin Dahlem statt. Sie setzte sich aus einem Adaption- und zwei experimentellen Terminen zusammen.

2.4.1 Adaptionstermin

Der erste Termin diente der Gewöhnung der Probanden an die Umgebung und das Schlafen mit einer EEG-Kappe sowie dem Einüben der verschiedenen Gedächtnisaufgaben. Der Ablauf war dem der experimentellen Termine identisch (siehe 2.4.2 sowie Abbildung 2.2). Zwischen dem Adaptionstermin und dem ersten Experimentaltermin lagen maximal sieben Tage, zwischen den beiden Experimentalterminen mindestens 14 Tage um carry-over Effekte zu vermeiden und maximal 21 Tage um den Gewöhnungsaspekt beizubehalten.

Zusätzlich wurden die Probanden während des Adaptionstermins zu ihrem habituellen Schlafverhalten anhand der folgenden standardisierten Tests befragt.

- *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*: dient der Erfassung der Schlafqualität. Erfragt werden 18 Items, die zu 7 Komponenten, welche jeweils einen Wert zwischen 0 und 3 annehmen können, zusammengefasst und zu einem Gesamtscore addiert werden. Dies erlaubt die Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer. In der deutschen Version wird ein Beurteilungszeitraum von 2 Wochen vorgegeben (97, 98).
- *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*: beurteilt die Tagesschläfrigkeit. Die Probanden geben in 8 Situationen die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens auf einer Skala von 0 (= niedrige Wahrscheinlichkeit) bis 3 (= hohe Wahrscheinlichkeit) an. Die acht Werte werden zu einem Gesamtscore addiert (99).
- *Essener Fragebogen Alter und Schläfrigkeit (EFAS)*: ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen, speziell für geriatrische Patienten. Mithilfe von 4 Situationen soll die Tagesschläfrigkeit bewertet

werden in ihrer Häufigkeit (0= nie, 4=ständig) und ihrem Schweregrad (0=nie, 3= stark). Der Gesamtscore errechnet sich aus dem Produkt des höchsten Häufigkeits- und Schweregradwertes. Die Probanden wurden gebeten, diesen Fragebogen von dem Ehepartner oder Mitbewohner ausfüllen zu lassen (100).

▪ *Mornigness-Eveningness Questionnaire* (MEQ): beziehungsweise seine deutsche Übersetzung (D-MEQ) dient der Erfassung des Chronotyps. 19 Fragen werden hierfür gestellt und für die Antworten je 0 bis 4 Punkte vergeben. Aus den Antworten wird ein Score errechnet, welcher die Probanden in fünf Gruppen einteilt: definitiver Abendtyp, moderater Abendtyp, Neutraltyp, moderater Morgentyp, definitiver Morgentyp (101, 102).

2.4.2 Interventionstermine

Die beiden Interventionstermine hatten einen identischen Ablauf und unterschieden sich nur darin, ob tatsächlich während des 90-minütigen Naps stimuliert wurde (so,tDCS, NAP+) oder nicht (NAP-).

2.4.2.1 Überblick des Ablaufes

Die Untersuchung begann jeweils um 11.30 Uhr (siehe Abbildung 2.2). Die Probanden wurden gebeten an den jeweiligen Untersuchungsterminen spätestens 7.30 Uhr aufzustehen. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Probanden zur ihrem derzeitigen Zustand und eventuellen Ausschlussgründen befragt (siehe Tabelle 2.1). Zusätzlich sollten die Probanden die Länge und die Qualität ihres Schlafs auf einer Skala von 1-6 (1: schlecht, 6: sehr gut) in der vorangegangenen Nacht beurteilen.

Tabelle 2.1: Ausschlussgründe für die Interventionstermine

Nachtschlaf	< 5 Stunden
Koffeingenuß	vor < 1,5 Stunden
Medikamente	bewusstseinsverändernde oder neu eingenommene
Rauchen	abweichend vom normalen Genuß
Alkoholgenuss	vor <12 Stunden
Akute Erkrankung	

Im Anschluss wurden Elektroden für das Schlafmonitoring angebracht (siehe 2.4.3) und die verschiedenen Gedächtnisaufgaben durchgeführt. Für jeden Termin wurden dabei verschiedene Versionen der Tests verwendet. Die Auswahl der Testvarianten erfolgte pseudorandomisiert und ausbalanciert. Nach einer standardisierten kleinen Mahlzeit bestehend aus einem belegten Brötchen wurden zuletzt die Stimulationselektroden angebracht.

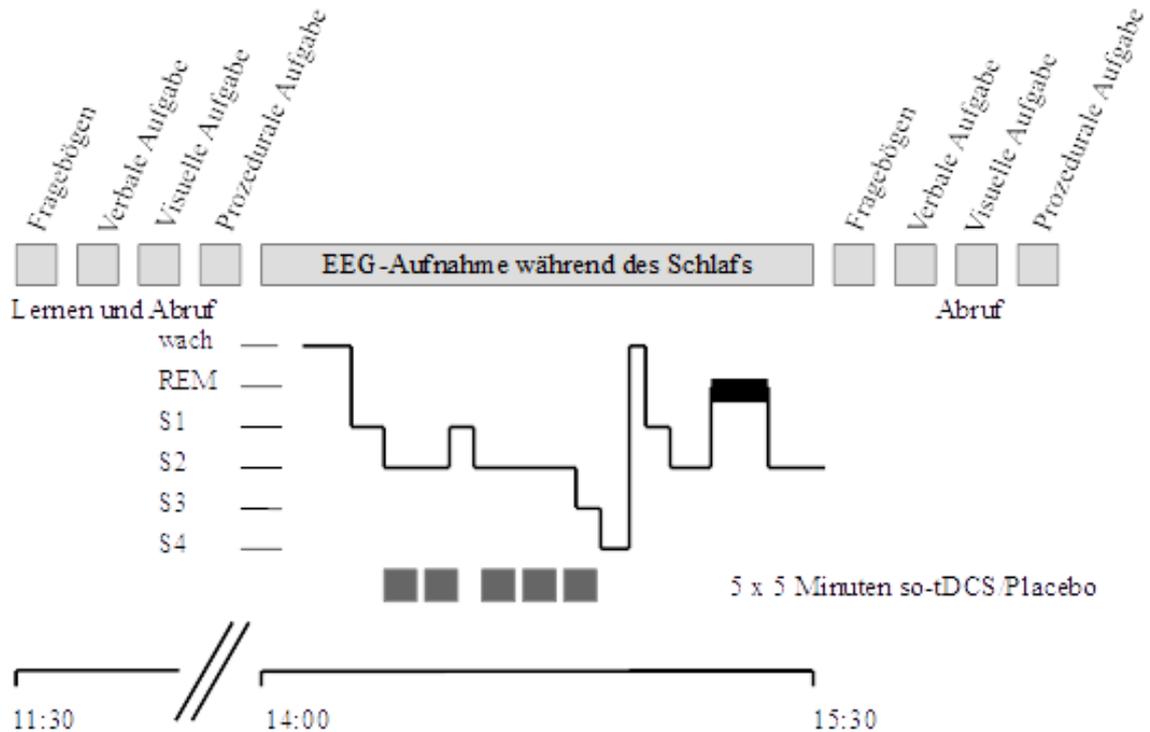


Abbildung 2.2: Ablauf des Adaptionstermines und der Interventionstermine

Der Nachmittagsschlaf sollte, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten für alle Probanden um 14.00 Uhr beginnen und bis 15:30 Uhr, also 90 Minuten dauern. Die Probanden wurden gebeten, auch wenn sie nicht sofort einschliefen, ruhig im Bett liegen zu bleiben. Mögliche schlaffördernde Methoden wie Lesen oder Musik hören waren nicht erlaubt.

Die Probanden wurden anhand verschiedener Fragebögen (VAS, TSS, PANAS) vor und nach dem Schlaf zu ihrem Befinden befragt.

- *Visual Analogue Scale (VAS)*: ist ein oft verwendetes Instrument zur Darstellung subjektiver Empfindungen. In dieser Studie wurden zwei Skalen verwendet: Eine Müde/Wach und eine

Anspannung/Entspannung-Skala. Auf dieser 100mm langen, horizontalen Skala sollten die Probanden ihr momentanes Befinden durch ein Kreuz kennzeichnen. Dieses wurde anschließend ausgemessen und in Millimetern angegeben (103).

- Die *Tiredness Symptoms Scale (TSS)*: umfasst 14 charakteristische Müdigkeitssymptome. Diese Symptome können einer eher mentalen (z.B. Konzentrationsschwäche) oder körperlichen (z.B. Gähnen) Komponente zugeordnet werden. Die Probanden wurden nach der momentanen Anwesenheit (ja oder nein) dieser Symptome befragt (104).
- *PANAS Fragebogen* (siehe 2.3.3)

Die Randomisierung in eine der beiden möglichen Reihenfolgen (erst NAP+, dann NAP- bzw. umgekehrt) erfolgte durch eine Testung-unabhängige Person. Der Testleiter erfuhr während des ersten Interventionstermins, ob es sich um die Stimulations- oder Kontrollbedingung handelte.

2.4.2.2 Gedächtnisaufgabe: Wortpaaraufgabe (paired associated learning, PAL)

Wie in vorherigen Studien (50, 74, 76) wurde in dieser Studie zur Testung des deklarativen Gedächtnisses eine Wort- Paar- Assoziationsaufgabe verwendet. Da für die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte andere Mechanismen verantwortlich sein sollen als für die neutraler Gedächtnisinhalte (47), wurden in dieser Studie neue Wortpaarlisten mit ausschließlich neutralem Inhalt benutzt. Die Erstellung dieser Listen erfolgte im Rahmen einer Pilotuntersuchung, in welcher die Wörter nach ihrer Wirkung (erregend, angenehm) und ihren Eigenschaften (Bildhaftigkeit, Konkrethaftigkeit) geratet wurden. 40 semantisch verbundene Wortpaare nach dem Schema Oberbegriff-Unterbegriff (z.B. Wissenschaft - Geologie) wurden den Probanden bei jedem Termin zum Lernen zentral auf einem Computerbildschirm präsentiert. Für jeden Interventionstermin wurde eine unterschiedliche Liste verwendet, wobei die Oberbegriffe in beiden Listen gleich waren und die zugehörigen Unterworte variierten. Die Wortpaare wurden in zufälliger Reihenfolge dargeboten. Beide Listen waren hinsichtlich Worthäufigkeit und Anzahl von Buchstaben und Silbenlänge vergleichbar.

Die Aufgabenbearbeitung erfolgte an einem handelsüblichen Computer über eine Präsentationssoftware (presentation, neurobehavioral systems). Die Lernaufgabe bestand aus einem Lerndurchgang, einem Übungsdurchgang, einem sofortigen und einem verzögerten Abruf.

Beim Lerndurchgang wurde den Probanden jedes Wortpaar für 5000 ms gezeigt und sie wurden gebeten sich die Wortpaare gut einzuprägen. Das Interstimulusintervall betrug 100ms. Beim Übungsdurchgang handelte es sich um einen Abruf mit Hinweisreiz (cued recall) und einem anschließenden Feedback. Den Probanden wurde jeweils für 5000 ms ein Oberbegriff präsentiert. Aufgabe der Probanden war es, innerhalb dieser 5000 ms eine entsprechende Taste zu drücken, sobald ihnen das richtige Unterwort einfiel und erst nach dem Tastendruck das richtige Wort laut zu nennen. Die Antwort wurde über ein Mikrofon aufgenommen. Anschließend wurde das vollständige Wortpaar gezeigt, unabhängig davon, ob das richtige Wort genannt wurde (Feedback). Der Abruf war identisch zur Übung, allerdings erfolgte kein Feedback. Der sofortige Abruf erfolgte direkt nach dem Übungsdurchgang, der verzögerte nach dem Nap.

Die Reihenfolge, in der die Oberbegriffe präsentiert wurden, war bei jedem Durchgang zufällig. Zusätzlich zu den 40 zu lernenden Wortpaaren wurden zu Beginn und zum Ende je zwei Wortpaare gezeigt, die in ihrer Position gleich blieben um Primacy-Recency Effekte zu minimieren.

Ausgewertet wurde die Anzahl der richtig erinnerten Wörter beim Abruf vor und nach dem Schlaf. Zusätzlich wurde die Anzahl der nicht-gewussten Wörter sowie der Fehler notiert, sowie die Fehler nach Inferenzen und Intrusionen untersucht. Intrusionen waren definiert als richtige Unterbegriffe, die innerhalb einer Wortliste einem falschen Oberbegriff zugeordnet wurden. Inferenzen wurden definiert als Unterbegriffe, die aus einer anderen Wortliste stammten.

Neben der beschriebenen Wortpaaraufgabe absolvierten die Probanden zusätzlich eine visuell-räumliche Gedächtnisaufgabe sowie eine prozedurale Aufgabe (Fingertapping), auf welche in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird (für Details siehe: (105)).

2.4.2.3 Stimulationsprotokoll und Schlafmonitoring

Stimulationsprotokoll (so-tDCS)

Das Stimulationsprotokoll war an das von Marshall und Kollegen benutzte, angelehnt (50). Verwendet wurde hierfür ein Batteriebetriebenes Gerät (Eldith DC-Stimulator, neuroConn GmbH Ilmenau, Germany).

Zwei Stimulationselektroden (Napfelektroden, Durchmesser 8 mm) wurden bilateral an den frontalen Positionen F3 und F4 entsprechend dem internationalen 10-20 System und zwei Referenzelektroden an den Mastoiden angebracht. Die Elektroden wurden bei beiden

Bedingungen (NAP+ und NAP-) präpariert. Verwendet wurden Ag/AgCl Elektroden (8mm Durchmesser) mit einer maximalen Stromdichte von 0,522 mA/cm². Der Widerstand lag unter 2k Ω . Der transkranial oszillierende Gleichstrom (0-250 μ A) wurde mit einer Frequenz von 0,75 Hz vier Minuten nach Beginn des online festgestellten Non-REM-Schlafstadiums 2 appliziert. Stimuliert wurde diskontinuierlich minimal drei und maximal fünf Mal für jeweils fünf Minuten. Zwischen den Stimulationen erfolgte jeweils eine Pause von einer Minute und 40 Sekunden. Aufgrund der starken Artefakte im EEG durch die Stimulation wurde manuell ein Marker 40 Sekunden nach Ende der Stimulation gesetzt und der Schlaf für eine Minute gescort (im Folgenden als "stimulationsfreies Ein-Minuten-Intervall" bezeichnet). War in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen nicht mindestens das Schlafstadium Non-REM 2 vorhanden, wurde mit der nächsten Stimulation gewartet bis wieder dieses erreicht worden war.

Während der Placebobedingung wurden nach den gleichen Kriterien Marker im aufgezeichneten EEG gesetzt, die Anfang und Ende der Pseudostimulation kennzeichneten. Damit sollte sichergestellt werden, dass die Probanden auch in der Kontrollbedingung ausreichend schliefen.

Die Probanden wurden an beiden Terminen nach dem Schlaf über eventuelle Empfindungen befragt.

Schlafmonitoring (EEG, EMG und EOG) und Scoring

Vor dem Schlafen wurde den Probanden ein 27- Kanal EEG angelegt.

Folgende Elektroden wurden nach dem internationalem 10-20 System verwendet: Fp1, Afz, Fp2, F7, Fz, F8, Fc5, Fc1, Fc2, Fc6, T7, C3, Cz, C4, T8, CP5, CP1, CP2, CP6, Pz, P7, P3, P4, P8, O1, O2, Oz. Das EEG wurde gegen die Nase (N) referenziert und als Erdungselektrode FCz verwendet. Die Impedanz wurde auf unter 5k Ω reduziert. Die EEG Ableitung erfolgte mithilfe des BrainAmp Impedance System (Brain Products GmbH, Munich, Germany). Ag/AgCl- Ringelektroden waren in eine EEG-Haube (EASYCAP, Hersching, Germany) montiert, die den Probanden nach Standardkriterien auf dem Kopf gesetzt wurden. Abrasive Electrolyte Gel wurde zur Konnektion der Elektroden mit der Kopfhaut verwendet.

Zudem wurden 2 Elektroden für die Ableitung der Muskelaktivität (EMG) an den beiden M. mentalis befestigt, sowie die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen (EOG) durch vier weitere Elektroden gemessen. Dafür wurden je eine Elektrode über und unter dem rechten Auge angebracht und jeweils eine Elektrode lateral des linken und rechten Auges. Die Daten wurden

mithilfe des BrainVisionRecorder Version 1.20 (Brain Products GmbH) aufgezeichnet und für die spätere Analyse gespeichert.

Die EEG-Analyse erfolgte mithilfe des Programms BrainVision Analyzer (Version 2.0, Munich, Germany), wobei durch semi-automatische Rejektion und Korrektur Epochen mit starken Artefakten eliminiert wurden.

Die offline Auswertung des Schlafs erfolgte nach dem Downsampeln auf 250 Hz gemäß den Standard Polysomnografischen Kriterien von Rechtschaffen und Kales (28) mithilfe der Schlafaus Software (Steffen Gais, Lübeck, Germany). Das Schlaf-EEG wurde hierfür in 30 Sekundenintervalle zerlegt und durch zwei unabhängige Rater hinsichtlich Schlafstadium Non-REM 1, 2, 3, 4, REM-Schlaf, Wachphasen oder Bewegungsartefakte gescored. Während der Stimulation konnten aufgrund starker Artefakte die einzelnen Schlafstadien nicht bestimmt werden. Um ein vergleichbares Ergebnis zu erhalten wurden die entsprechenden Zeiten während der Pseudostimulation ebenfalls nicht gescored.

Während der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle erfolgte die Bestimmung der Schlafstadien in 10 Sekundenintervallen. Zudem wurden die unmittelbaren Effekte der Stimulation auf die EEG Power untersucht. Da das externe elektrische Signal ein starkes Störsignal ist und das eigentliche Signal überlagert, begannen die Analysen hierfür jeweils 40 Sekunden nach dem Ende der Stimulation bzw. der Pseudostimulation. Bevor die Power mithilfe der Fast Fourier Transformation (FFT, frequency Resolution 0.060104 Hz) berechnet werden konnte, wurde ein Hanning Window (100%) appliziert. Die entscheidenden Frequenzen und Regionen (Regions of interest, ROI), an denen Effekte erwartet werden, wurden entsprechend vorheriger Untersuchungen (50, 60, 74) ausgesucht. Für die Auswertung der Power der langsamen Oszillationen (SO-Power) wurden dementsprechend die Elektroden Fz, Fc2, Fc1 als ROI und der Frequenzbereich von 0,5-1 Hz verwendet.

2.5 Statistische Auswertung

Primäranalysen

Der Vergleich der einzelnen Schlafstadien zwischen den Bedingungen wurden mithilfe von t-Tests durchgeführt. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Bei nichtparametrischen Stichproben wurden Wilcoxon-Rangsummen-Tests genutzt.

Zur Darstellung von so-tDCS induzierten Veränderungen in der Gedächtnisleistung wurden Differenzen zwischen der Abrufleistung in der Wortpaaraufgabe nach und vor dem Schlaf gebildet ($\text{Differenz}_{\text{Wort}} = \text{Leistung}_{\text{POST}} - \text{Leistung}_{\text{PRÄ}}$). Zur Prüfung des Effektes von so-tDCS wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen (rmANOVA) durchgeführt mit dem Faktor Bedingung (so-tDCS bzw. Placebo) als unabhängige Variable und der Gedächtnisleistung als abhängige. Ebenso wurde für eine weitere Berechnung "Geschlecht" als Kovariate hinzugefügt. Entsprechende Varianzanalysen wurden für die Falsch- und Nichtantworten sowie Inferenzen, Intrusionen und die Kontrollvariablen (VAS, PANAS, TSS) berechnet.

weiterführende exploratorische Untersuchungen

Zwei weitere Analysen wurden durchgeführt um exploratorisch Effekte von so-tDCS in Abhängigkeit von Aufgabencharakteristika (1) und interindividuellen Unterschieden in der Ansprechbarkeit auf die Stimulation (2) zu prüfen.

(1) Die Wortpaare wurden post-hoc in einfach und schwer zu erinnernde Worte anhand eines Mediansplits eingeteilt. Getestet wurde, inwiefern diese sich in der Ansprechbarkeit auf die Stimulation und ihren Eigenschaften unterschieden. Mithilfe von Wilcoxon-Rangsummen-Tests wurden die Gruppen miteinander verglichen. Zusätzlich wurde eine Varianzanalyse mit den Faktoren Bedingung (Stimulation vs. Placebo), Schwierigkeit (einfach vs. schwer) und Zeit (vor vs. nach dem Schlaf) durchgeführt.

(2) Post-hoc wurden die Probanden anhand der SO-Power in Responder und Non-Responder eingeteilt und die Unterschiede der Gruppen bezüglich der Leistung in der Wortpaaraufgabe sowie der Schlafparameter und Baseline-Charakteristika verglichen. Dabei wurde die Differenz der Mittelwerte der SO-Power in den fünf stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen unter Stimulations- und Placebobedingungen bestimmt ($\text{Differenz} = \text{Mittelwert } SO_{\text{stim}} - \text{Mittelwert } SO_{\text{sham}}$). Die Gruppen wurden miteinander und untereinander mithilfe von Wilcoxon-Rangsummen- Tests verglichen.

Die statistische Analyse wurde mit dem statistischen Programm SPSS 23 durchgeführt. Das α -Signifikanzniveau wurde auf $p = .05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Bei den 18 in die Studie aufgenommenen Probanden (10 Frauen) bestanden zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters (Frauen: $63,8 \pm 5,5$, Männer: $64,9 \pm 5,1$; $t(16)=0,4$, $p=.67$) oder der Bildungsdauer (Frauen: $15,3 \pm 1,6$, Männer: $15,9 \pm 3,1$; $t(16)=0,5$, $p=.62$). Auch in den als Baselinemessung durchgeführten Tests (BDI, MMSE, TMT, FWIT, Zahlenspannen (vorwärts und rückwärts), verbale Flüssigkeit, AKT) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Leistungen der gesamten Probandengruppe in den entsprechenden Tests der Baseline-Untersuchung sind in Tabelle 3.1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3.1: Baseline Charakteristika

Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Baseline-Charakteristika

	M \pm SD	Min	Max
Geschlecht (männlich/weiblich)	8/10		
Alter (Jahre)	$64,3 \pm 5,2$	57	72
Bildungsdauer (Jahre)	$15,6 \pm 2,4$	11	22
BDI	$4,1 \pm 4,1$	0	12
MMSE	$29,5 \pm 0,8$	28	30
TMT, Teil A (Sekunden)	$41,8 \pm 12,4$	25	69
TMT, Teil B (Sekunden)	$81,9 \pm 33,3$	51	192 ^a
FWIT (Sekunden)	$82,6 \pm 19,4$	54	117
Verbale Flüssigkeit, phonematisch (Anzahl Wörter)	$16,2 \pm 1,0$	7	24
Verbale Flüssigkeit, kategorial (Tiere) (Anzahl Wörter)	$27,2 \pm 1,4$	12	36 ^a
Zahlenspanne vorwärts	$7,3 \pm 2$	4	11 ^a
Zahlenspanne rückwärts	$6,6 \pm 1,8$	4	10
AKT (Sekunden)	$19,3 \pm 1,3$	18	23

Abk. BDI, Beck-Depressions-Inventar. MMSE, Mini- Mental State Examination. TMT, Trail-Making Test. FWIT, Farb-Wort-Interferenztest. AKT, Alters-Konzentrations-Test.

Im MMSE sprechen Werte zwischen 27 und 30 für eine normale Kognition. In den anderen neuropsychologischen Tests gilt eine Abweichung unter 1,5 Standardabweichungen des altersgenormten Wertes als eine Beeinträchtigung der Kognition.

^aIn diesen Test erreichte ein Proband ein Ergebnis unter dem Cut-off Wert. Kein Proband war in mehr als einem Test unter dem Cut-off.

Die Gruppen der eingeschlossenen (n=18) und der ausgeschlossenen Probanden (n=15) unterschieden sich, abgesehen von dem Geschlecht ($\chi^2=4,33$, $p=.04$) nicht statistisch signifikant bezüglich der Baseline- Charakteristika voneinander. Es mussten mehr Männer (n=12) als Frauen aus der Studie ausgeschlossen werden.

Die Zuordnung in eine der beiden Möglichkeiten (im ersten Experimentalschlaf Stimulation, im zweiten keine bzw. umgekehrt) erfolgte randomisiert. Die Probanden, die zuerst so-tDCS während des Naps erhalten hatten, unterschieden sich hinsichtlich der Baseline- Charakteristika im Mittel nicht signifikant von Probanden, die zuerst keine Stimulation erhielten.

Nach jedem Schlaf im Labor wurden die Probanden gefragt, ob es zu taktilen Sensationen durch die Hirnstimulation gekommen sei. Ein Proband gab an, ein "Kribbeln" an der Kopfhaut bemerkt zu haben.

Nach dem Abschluss der Untersuchungen sollten die Probanden angeben, in welchem Experiment ihrer Ansicht nach die Stimulation stattgefunden habe. Der Großteil gab an, dies nicht zu wissen (n=13). Drei Probanden nannten den ersten Interventionstermin, wovon einer richtig schätzte und zwei Probanden den zweiten Interventionstermin (einer richtig).

3.2 Effekt von so-tDCS auf Schlafparameter

Wie bereits erwähnt wurden in die Studie nur solche Probanden aufgenommen, bei denen sowohl unter Stimulations- wie auch Placebo-Bedingungen mindestens 3 Stimulationen möglich waren. 15 Probanden in NAP+ sowie 13 Probanden in NAP- erhielten alle fünf Stimulationen. Während des NAP+ waren bei einem Probanden nur drei Stimulationen möglich und bei zwei Probanden vier Stimulationen. Im NAP- waren bei vier Probanden drei Stimulationen möglich, bei einem Probanden vier Stimulationen.

3.2.1 Effekte von so-tDCS auf die Schlafphysiologie des gesamten Naps

In der Tabelle 3.2 sind Mittelwert und Standardabweichung verschiedener Schlafparameter unter den Bedingungen NAP+ und NAP- dargestellt. Die Probanden verbrachten bei beiden Experimentalterminen 90 Minuten im Bett. Im NAP+ schliefen die Probanden im Durchschnitt 74,97 Minuten ($\pm 8,9$) und im NAP- 70,53 Minuten ($\pm 20,25$). Dieser Unterschied ist statistisch

nicht signifikant ($t(17)=1,0$, $p=.32$). Die Schlafeffizienz, das heißt das Verhältnis von Schlafdauer zu der Zeit, die die Probanden im Bett verbrachten, betrug 0,81 bzw. 0,77 und unterschied sich ebenfalls nicht statistisch bedeutsam zwischen den Stimulationsbedingungen ($t(17)=1,0$, $p=.32$). Die Schlaflatenz, das heißt die Zeit zwischen dem Hinlegen und Einschlafen betrug 12,0 ($\pm 8,0$) Minuten im NAP+ bzw. 12,3 ($\pm 11,9$) Minuten im NAP-.

Der Schlaf des NAP+ wies deskriptiv längere Wachphasen auf und der Anteil des Schlafstadiums 1 war größer als im Schlaf ohne so-tDCS. Im Gegensatz dazu waren das Schlafstadium 2, die Tiefschlafphasen und der REM-Schlaf kürzer. Hierbei war der Unterschied des Anteils des Schlafstadiums 3 sowie des Tiefschlafs insgesamt (SWS, Summe aus Schlafstadium 3 und 4) am gesamten Schlaf statistisch signifikant (S3: $Z=-2,0$, $p=.047$; SWS: $Z=-2,8$, $p=.005$) (siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Schlafparameter

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Schlafparameter des Gesamtschlafs

	NAP+ (M \pm SD)	NAP- (M \pm SD)	p
Schlafzeit (Minuten)	75,0 \pm 8,9	70,5 \pm 20,3	0,32 ^a
Schlafeffizienz (%)	83,3 \pm 9,9	78,4 \pm 22,5	0,32 ^a
Schlaflatenz (Minuten)	12,0 \pm 8,0	12,3 \pm 11,9	0,88 ^a
WASO (%)	18,25 \pm 14,8	12,6 \pm 15,3	0,18 ^b
S1 (%)	13,4 \pm 10,1	10,5 \pm 5,8	0,25 ^a
S2 (%)	28,0 \pm 13,3	30,4 \pm 13,3	0,61 ^a
S3 (%)	1,4 \pm 2,6	3,3 \pm 4,7	0,047^b
S4 (%)	0,1 \pm 0,3	1,0 \pm 2,9	0,11 ^b
SWS (%)	1,4 \pm 2,8	4,3 \pm 6,1	0,005^b
REM (%)	2,2 \pm 5,1	4,3 \pm 6,3	0,26 ^b

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachphasen nach Schlafbeginn). REM, rapid eye movement sleep. S1-4: Non-REM Schlafstadium 1-4. SWS, Slow-wave-sleep (Tiefschlaf). Schlafeffizienz repräsentiert den relativen Anteil des Schlafs an der insgesamt im Bett verbrachten Zeit. ^at-Test bei verbundenen Stichproben. ^bWilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Da nur Probanden eingeschlossen werden konnten, die mindestens das Schlafstadium Non-REM 2 erreichten, wiesen alle Probanden Anteile von Wachphasen und der Schlafstadien 1 und 2 auf, jedoch nur ein Teil der Probanden Tiefschlafphasen (Schlafstadium 3 und 4) und REM-Schlaf. Siehe hierfür Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3 Schlafstadien

Anzahl der Probanden im jeweiligen Schlafstadium in NAP+ und NAP-

Schlafstadien	NAP+ Anzahl der Probanden	NAP- Anzahl der Probanden
WASO	18 (100 %)	18 (100 %)
S1	18 (100 %)	18 (100 %)
S2	18 (100 %)	18 (100 %)
S3	7 (39 %)	10 (56 %)
S4	1 (5 %)	3 (17 %)
REM	4 (22 %)	8 (44 %)

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachphasen nach Schlafbeginn). REM, rapid eye movement sleep. S1-4, Non-REM Schlafstadium 1-4.

3.2.2 Schlafphysiologie des ersten und zweiten Naps

Beim Vergleich der Schlafparameter beider Interventionstermine unabhängig von der Stimulation zeigte sich, dass die Dauer des Schlafs in beiden Terminen vergleichbar war (NAP1: $70,6 \pm 15,9$ Min. vs. NAP2: $74,9 \pm 15,5$ Min.; $Z=-2,1$, $p=.04$). Es gab einen statistischen Trend zu einer kürzeren Schlaflatenz im zweiten Nap, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde (NAP1: $14,2 \pm 11,1$ Min. vs. NAP2: $10,1 \pm 8,7$ Min.; $t(17)=2,1$, $p=.07$). Zudem war der Anteil der Wachphasen im ersten Nap statistisch signifikant größer als der des zweiten (NAP1: $21,6 \pm 16,4\%$ vs. NAP2: $9,3 \pm 11,0\%$; $Z=-2,3$, $p=.02$). Stattdessen war der Anteil des Schlafstadium 2 in dem ersten Nap signifikant geringer als in dem zweiten Nap (NAP1: $23,5 \pm 11,2\%$ vs. NAP2: $34,8 \pm 12,8\%$; $t(17)=-2,9$, $p=.01$). Erhöhte Wachphasen und geringere Anteile des Schlafstadiums 2 beim ersten Experimentaltermin im Vergleich zum zweiten könnten auf eine bessere Gewöhnung an die Umgebung beim letzten Termin zurückzuführen sein. Bezüglich der weiteren Schlafstadien bestanden zwischen dem ersten und zweiten Nap keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese waren anteilmäßig insgesamt nur gering ausgeprägt. Siehe hierfür auch Abbildung 3.1.

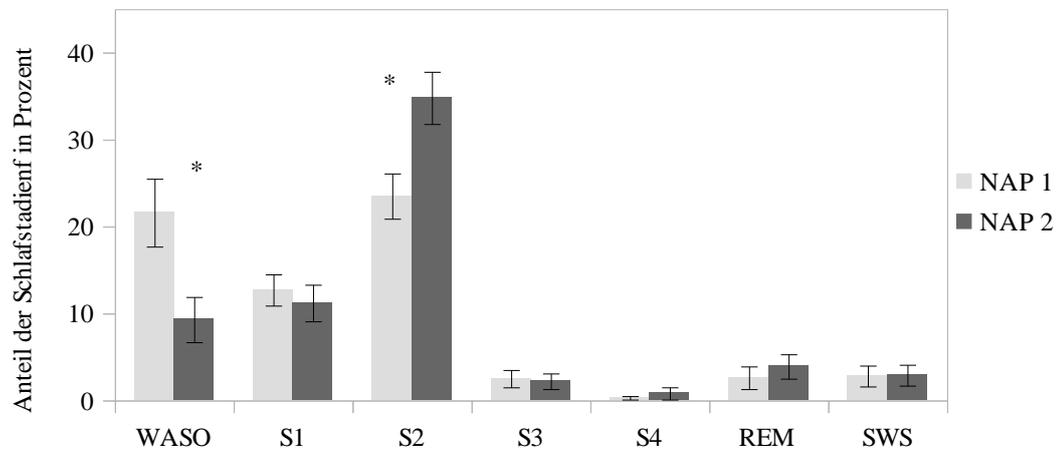


Abbildung 3.1: Anteil der Schlafstadien des ersten und zweiten Naps

Dargestellt sind Mittelwert (Balken) und Standardfehler des Mittelwertes (Linie) der verschiedenen Schlafstadien beim Schlaf im ersten (NAP1) und zweitem (NAP2) Nap. *signifikanter Unterschied.

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachheit nach Schlafbeginn). S1-4, Schlafstadien Non-REM 1-4. REM, rapid eye movement. SWS, slow wave sleep.

3.2.3 Unmittelbare so-tDCS Effekte auf die Schlafphysiologie (Analyse der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle)

Zwischen den jeweiligen Stimulationen erfolgten stimulationsfreie Ein-Minuten-Intervalle. Tabelle 3.4 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen der gescorten Schlafstadien für die stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle wieder. Zwischen den Bedingungen NAP+ und NAP- gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.4: Schlafstadien in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen

Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der Schlafstadien in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen

	NAP+ (M ± SD)	NAP- (M ± SD)	p
WASO (%)	0,9 ± 3,9	0,2 ± 0,9	0,66 ^b
S1 (%)	22,8 ± 18,8	18,0 ± 15,4	0,39 ^a
S2 (%)	71,3 ± 21,5	72,2 ± 14,9	0,89 ^a
S3 (%)	4,4 ± 8,9	8,9 ± 14,7	0,36 ^b
S4 (%)	0,7 ± 3,1	0,7 ± 2,2	1,0 ^b
REM (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0 ^b

Abk: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachphasen nach Schlafbeginn). REM, rapid eye movement sleep. S1-4, Schlafstadien Non-REM 1-4. ^at-Test bei verbundenen Stichproben. ^bWilcoxon-Rangsummen-Test.

Daneben wurde die Power der langsamen Oszillationen während der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle bestimmt. Hierbei war die Auswertung bei einem Probanden aus technischen Gründen nicht möglich. Da ein Teil der Probanden nur drei oder vier Mal stimuliert werden konnte, ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Probanden in den Intervallen vier und fünf reduziert (n=11 bzw. 10).

In der Baseline, dem Intervall vor der ersten Stimulation, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der SO-Power beim Schlaf mit oder ohne so-tDCS (NAP+: $8,1 \pm 8,6$ vs. NAP-: $3,6 \pm 1,7$; $t(16)=2,1$, $p=.06$). Die SO-Power war im zweiten der fünf stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen signifikant höher nach so-tDCS-Stimulation im Vergleich zur NAP- (NAP+: $9,7 \pm 5,0$ vs. NAP-: $6,2 \pm 2,5$; $t(15)=2,5$, $p=.03$). In den weiteren Ein-Minuten-Intervallen waren die Unterschiede nicht statistisch bedeutsam (siehe Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Power der langsamen Oszillationen in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen

Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der SO-Power (in μV^2) in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen und der Baseline

	NAP+ (M \pm SD)	NAP- (M \pm SD)	p
Intervall 1	5,6 \pm 3,0	6,3 \pm 4,2	0,61 ^a
Intervall 2	9,7 \pm 5,0	6,2 \pm 2,5	0,03^a
Intervall 3	13,3 \pm 10,7	9,8 \pm 10,4	0,36 ^a
Intervall 4	13,5 \pm 12,0	15,4 \pm 13,6	0,93 ^b
Intervall 5	8,4 \pm 5,5	11,5 \pm 11,4	0,71 ^b
Baseline	8,1 \pm 8,6	3,6 \pm 1,7	0,06 ^a

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. SO-Power, Power der langsamen Oszillationen. ^at-Test bei verbundenen Stichproben. ^bWilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Insgesamt zeigte sich, dass die Anwendung von so-tDCS auf der Makroebene (Schlafstadien) keinen Effekt hatte, sich aber auf der Mikroebene (SO-Power) Veränderungen zeigten.

3.3 Effekt von so-tDCS auf die verbale Gedächtnisleistung (Wortpaaraufgabe)

Zur Untersuchung des Effektes von so-tDCS auf die verbale Gedächtnisleistung wurde zunächst zur Überprüfung von Reihenfolgeeffekten (106) ein Vorschalttest durchgeführt. Für die Leistung der Probanden machte es keinen Unterschied, ob während des ersten oder des zweiten Termins so-tDCS appliziert wurde ($t(16)=-0,07$, $p=.95$).

3.3.1 Analyse der richtig erinnerten Wörter

Die Analyse der richtig erinnerten Wörter ergab, dass die Applikation von so-tDCS während eines Naps keinen Einfluss auf die verbale Gedächtnisleistung im Vergleich zur Nichtanwendung hat. In der rm-ANOVA waren weder die Haupteffekte (Stimulationseffekt: $F<1$, Zeiteffekt: $F(1,17)=1,3$, $p=.27$) noch der Interaktionseffekt statistisch signifikant ($F<1$) (siehe Tabelle 3.6).

Insgesamt erlernten die Probanden vor dem Schlafen beim ersten Interventionstermin weniger Wörter als beim zweiten unabhängig von der Stimulationsart (NAP1: $27,7 \pm 8,9$ vs. NAP2: $29,7 \pm 6,0$ von möglichen 40 Wortpaaren) und nannten auch nach dem Schlaf weniger richtige Wörter. (NAP1: $27,1 \pm 9,1$ vs. NAP2: $29,1 \pm 6,8$). Diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch

signifikant (Abruf sofort: $t(17)=-1,5$, $p=.15$, Abruf verzögert: $t(17)=-1,7$, $p=.11$). Die Differenz zwischen den nach dem Schlaf abzüglich der vor dem Schlaf genannten richtigen Wortpaaren ist bei beiden Experimentalterminen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($-0,6 \pm 2,0$ vs. $-0,6 \pm 2,9$; $t(17)=-0,1$, $p=.92$).

Unter beiden unterschiedlichen Bedingungen (NAP+/NAP-) lernten die Probanden eine vergleichbare Anzahl von Wortpaaren (NAP+: $28,4 \pm 8,2$ vs. NAP-: $28,9 \pm 7,0$). Es wurden unter Stimulationsbedingungen mindestens 16 und maximal 40 richtige Wörter genannt. Vor dem Schlaf mit Placebo waren dies 11 bzw. 39. Nach dem Schlaf kam es im Allgemeinen zum Vergessen von zuvor gelernten Wörtern und die Probanden erzielten schlechtere Ergebnisse (NAP+: $28,0 \pm 8,4$, Min: 14, Max: 39 vs. NAP-: $28,2 \pm 7,9$, Min: 10, Max: 39). Die Differenz der nach und vor dem Schlaf richtig genannten Wortpaare war in dem NAP+ etwas geringer ($-0,4 \pm 1,8$) im Vergleich zum NAP- ($-0,7 \pm 3,0$). Die Spannweite lag hier zwischen -4 und 2 Wortpaaren (NAP+) bzw. zwischen -6 und 7 (NAP-) (siehe Abbildung 3.2).

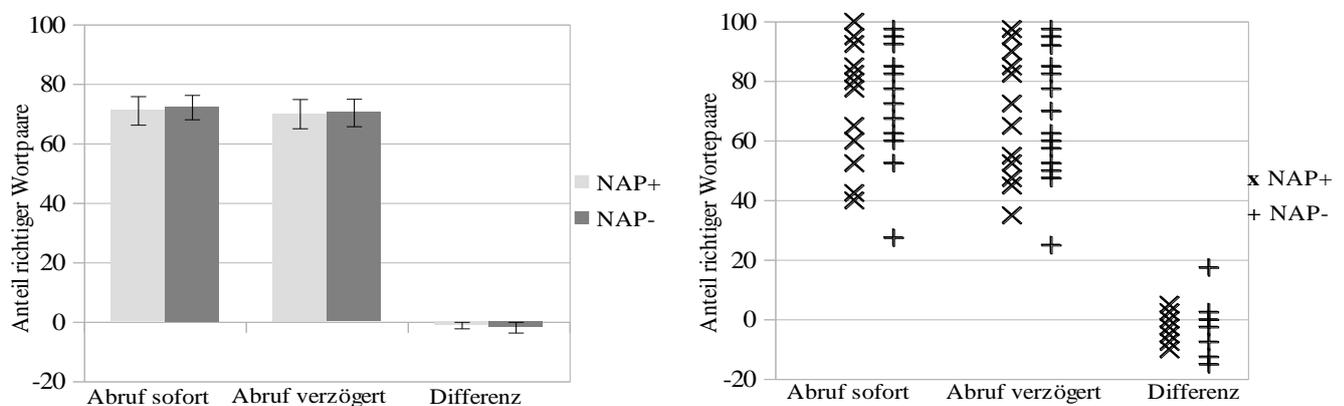


Abbildung 3.2: Wortpaaraufgabe

Dargestellt sind Mittelwert (Balken) und Standardfehler des Mittelwertes (Linie) sowie das Streudiagramm der richtig genannten Wortpaare vor (Abruf sofort) und nach (Abruf verzögert) dem Schlaf sowie die Differenz in Prozent des NAP+ und NAP-

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS.

3.3.2 Analyse der falsch und nicht erinnerten Wörter

Neben der richtigen Antwort konnten die Probanden eine falsche Antwort oder keine Antwort geben. Auch für das Nennen falscher Wörter und die Nichtnennung ergab die rm-ANOVA keinen Interaktionseffekt (falsche Wörter: $F(1,17)=1,1$, $p=.31$; nicht genannte Wörter: $F<1$). Für die falsch genannten Wörter ergab sich ein Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F(1,17)=11,2$, $p=.004$), aber nicht für die Bedingung ($F(1,17)=1,6$, $p=.23$). Die rm-ANOVA ergab keine Haupteffekte für die Nichtnennung der Wörter (Zeit: $F(1,17)=4,0$, $p=.06$; Bedingung: $F<1$).

Bei Falschantworten wurde weiter differenziert, ob es sich um eine Intrusion oder Inferenz handelte. Da bei dem ersten Interventionstermin nur Inferenzen aus der Übungsaufgabe des Adaptionstermins möglich waren, beim zweiten Experimentaltermin aber auch Wörter aus der Wortliste des ersten Interventionstermins genannt werden konnten, wurde geprüft, ob während des zweiten Termins mehr Inferenzen auftraten. Sowohl vor als auch nach dem Schlaf nannten die Probanden unabhängig von der Bedingung beim zweiten Termin mehr Inferenzen, wobei dieser Unterschied nur für die Nennung von Inferenzen nach dem Schlaf signifikant war (Abruf verzögert: $t(17)=-2,6$, $p=.02$ bzw. Abruf sofort: $t(17)=-1,8$, $p=.09$).

So-tDCS hatte gegenüber Placebobedingung keinen Einfluss auf das Nennen von Intrusionen und Inferenzen (beide $F<1$). Für weitere Details siehe Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6: Wortpaaraufgabe

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Anzahl der richtigen, falschen und nicht genannten Wörter sowie der Intrusionen und Inferenzen vor (Abruf sofort) und nach dem Schlaf (Abruf verzögert) sowie die Differenz in NAP+ und NAP-

		Abruf sofort (M ± SD)	Abruf verzögert (M ± SD)	Differenz (M ± SD)	p*
Anzahl richtiger Wörter	NAP+	28,4 ± 8,2	27,9 ± 8,4	-0,6 ± 1,9	0,78
	NAP-	28,9 ± 7,0	28,2 ± 7,9	-0,7 ± 3,0	
Anzahl falscher Wörter	NAP+	4,2 ± 3,7	5,2 ± 4,0	1,0 ± 1,8	0,31
	NAP-	3,2 ± 2,1	4,8 ± 3,2	1,6 ± 2,3	
Anzahl Intrusionen	NAP+	0,9 ± 1,1	0,7 ± 0,7	-0,2 ± 1,1	1
	NAP-	1,0 ± 1,0	0,8 ± 0,8	-0,2 ± 1,4	
Anzahl Inferenzen	NAP+	0,5 ± 0,6	0,9 ± 1,1	0,4 ± 1,0	0,61
	NAP-	0,6 ± 0,9	1,2 ± 1,7	0,7 ± 1,3	
Anzahl nicht genannter Wörter	NAP+	7,4 ± 6,4	6,8 ± 6,4	-0,6 ± 1,8	0,44
	NAP-	7,9 ± 6,6	8,7 ± 9,3	0,8 ± 7,3	

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. *

*Dargestellt ist die Signifikanz des Interaktionseffektes der rm-ANOVA.

Weiterhin wurde geprüft, inwiefern Geschlechterunterschiede in Bezug auf die Leistung in der Wortpaaraufgabe vorlagen. Die weiblichen Probanden (n=10) nannten eine höhere Anzahl richtiger Wörter vor dem Schlaf als die männlichen Probanden (n=8) unabhängig von der Stimulationsbedingung, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren (NAP+: Frauen: $31,0 \pm 8,1$ Männer: $25,2 \pm 7,6$, $Z=-1,3$, $p=.20$; NAP-: Frauen: $29,4 \pm 9,0$, Männer: $28,3 \pm 3,9$, $Z=-0,6$, $p=.53$). In dem NAP+ war die Anzahl der richtigen Wörter nach dem Schlaf der Frauen signifikant höher als die der Männer (Frauen: $31,3 \pm 7,9$, Männer: $23,9 \pm 31,3$, $Z=-2,1$ $p=.03$). Zudem gab es bei den Frauen unabhängig der Stimulation einen geringen Zugewinn (NAP+: $0,3 \pm 1,5$, NAP-: $0,7 \pm 2,4$) von richtigen Wörtern über den Schlaf, wohingegen es bei den Männern zu einem Verlust kam (NAP+: $-1,4 \pm 1,8$, NAP-: $-2,5 \pm 2,9$). Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (NAP+: $Z=-1,8$, $p=.07$; NAP-: $Z=-2,0$, $p=.06$). Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.7.

Tabelle 3.7: Geschlechterunterschiede in der Wortpaaraufgabe

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Anzahl der richtigen, falschen und nicht genannten Wörter sowie der Intrusionen und Inferenzen vor (Abruf sofort) und nach dem Schlaf (Abruf verzögert) sowie die Differenz unterteilt nach männlichen (m) und weiblichen (w) Probanden in NAP+ und NAP-

	Abruf sofort (M ± SD)			Abruf verzögert (M ± SD)			Differenz (M ± SD)		
	m	w	p*	m	w	p*	m	w	p*
Anzahl richtiger Wörter									
NAP+	25,2 ± 7,6	31,0 ± 8,1	0,20	23,9 ± 31,3	31,3 ± 7,9	0,03	-1,4 ± 1,8	0,3 ± 1,5	0,07
NAP-	28,3 ± 3,9	29,4 ± 9,0	0,57	25,8 ± 5,5	30,1 ± 9,1	0,15	-2,5 ± 2,9	0,7 ± 2,4	0,06
Anzahl falscher Wörter									
NAP+	5,5 ± 4,2	3,1 ± 3,0	0,17	7,3 ± 4,1	3,5 ± 3,3	0,03	1,8 ± 1,9	0,4 ± 1,5	0,12
NAP-	3,9 ± 2,0	2,7 ± 2,2	0,24	6,9 ± 3,6	3,2 ± 1,7	0,04	3,0 ± 2,5	0,5 ± 1,4	0,03
Anzahl Intrusionen									
NAP+	1,1 ± 1,4	0,7 ± 0,8	0,63	0,5 ± 0,5	0,8 ± 0,8	0,52	-0,6 ± 1,5	0,1 ± 0,6	0,32
NAP-	1,1 ± 0,8	0,9 ± 1,2	0,57	1,1 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0,12	0,0 ± 1,4	-0,4 ± 1,4	1
Anzahl Inferenzen									
NAP+	0,5 ± 0,8	0,5 ± 0,5	0,83	1,0 ± 1,1	0,9 ± 1,1	0,83	0,5 ± 0,8	0,4 ± 1,2	0,76
NAP-	0,6 ± 0,7	0,5 ± 1,0	0,57	2,0 ± 2,3	0,6 ± 0,7	0,32	1,4 ± 1,7	0,1 ± 0,6	0,15
Anzahl nicht genannter Wörter									
NAP+	9,3 ± 7,1	5,9 ± 5,7	0,27	8,9 ± 7,1	5,3 ± 5,7	0,15	-0,4 ± 1,4	-0,7 ± 2,2	0,83
NAP-	7,9 ± 3,7	7,9 ± 8,5	0,63	7,3 ± 4,9	6,7 ± 8,4	0,52	-0,6 ± 2,1	-1,2 ± 1,7	0,76

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS.

* Wilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Um den Einfluss des Geschlechts auf die Wirkung von so-tDCS auf die Gedächtnisleistung zu prüfen, wurde zur Kontrolle eine Kovarianzanalyse mit der Kovariate "Geschlecht" und den Faktoren Bedingung und Zeit durchgeführt. Diese ergab keinen signifikanten Interaktionseffekt ($F(1;16)=1,9$, $p=.18$), aber einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit ($F(1;16)=7,7$, $p=.01$), nicht aber für die Bedingung ($F(1;16)=2,2$, $p=.16$). Dieses Ergebnis entspricht zum Teil dem Ergebnis der rm-ANOVA. Auch dort hatte sich kein Interaktionseffekt gezeigt. Durch die Kovariate "Geschlecht" findet sich an dieser Stelle jedoch neu ein Haupteffekt für die Zeit.

Insgesamt zeigen die hier dargestellten Ergebnisse, dass so-tDCS keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung in der durchgeführten Wortpaaraufgabe im Vergleich zu Placebo hatte.

3.4 Kontrollvariablen: Einfluss von so-tDCS auf das aktuelle Befinden

Mithilfe der Fragebögen VAS, PANAS und TSS wurde das Befinden der Probanden vor und nach dem Schlaf und ein möglicher Einfluss von so-tDCS auf dieses untersucht. Zwischen dem Schlaf mit und ohne so-tDCS gab es keine signifikanten Unterschiede in der Ausgangslage (siehe Tabelle 3.8). Nach dem NAP+ gaben die Probanden an, sich müder zu fühlen. Die rm-ANOVA ergab einen signifikanten Interaktionseffekt für die Faktoren Bedingung und Zeit ($F(1,11)=6,0$, $p=.03$). Der Unterschied zwischen dem subjektiven Müdigkeitsgrad vor und nach dem Schlaf war statistisch signifikant größer bei dem NAP+. Für die weiteren durchgeführten Tests ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Details siehe Tabelle 3.8.

Tabelle 3.8: aktuelles Befinden

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Ergebnisse der Fragebögen zur Einschätzung des Befindens vor und nach dem Schlaf in NAP+ und NAP-

		vor dem Schlaf (M ± SD)	nach dem Schlaf (M ± SD)	Differenz (M ± SD)	p*
Müde/Wach					
	NAP+	8,4 ± 1,2	6,9 ± 2,5	-1,5 ± 2,1	0,03^a
	NAP-	8,0 ± 1,7	7,5 ± 2,0	-0,5 ± 1,3	
An-/Entspannung					
	NAP+	7,7 ± 1,7	7,5 ± 2,4	-0,2 ± 2,0	0,20 ^a
	NAP-	7,5 ± 2,0	7,9 ± 2,0	0,5 ± 1,2	
PANAS positiv					
	NAP+	33,8 ± 6,0	30,8 ± 6,4	-2,9 ± 4,6	0,96 ^a
	NAP-	33,2 ± 5,3	30,3 ± 6,5	-2,9 ± 5,2	
PANAS negativ					
	NAP+	10,4 ± 0,8	10,6 ± 1,0	0,2 ± 0,5	0,10 ^b
	NAP-	10,4 ± 0,8	10,3 ± 0,6	-0,1 ± 0,7	
TSS mental					
	NAP+	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,3	0,18 ^b
	NAP-	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,9	0,3 ± 0,7	
TSS physisch					
	NAP+	0,2 ± 0,4	1,0 ± 2,2	0,9 ± 2,2	0,48 ^b
	NAP-	0,1 ± 2,2	0,8 ± 1,2	0,7 ± 1,2	

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. PANAS, Positive and Negative Affect Schedule. TSS, Tiredness Symptom Scale.

*Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Differenzen. ^at-Test bei verbundenen Stichproben. ^bWilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Analysen, dass die Anwendung von so-tDCS keinen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung während eines Naps hatte.

Im Anschluss folgen weitere explorative Analysen von Faktoren, die einen potentiellen Einfluss auf das Ansprechen der Stimulation haben könnten.

3.5 Posthoc-Analysen

3.5.1 Aufgabencharakteristika

In den beiden Schlafterminen wurde jeweils eine Liste von 40 Wortpaaren erlernt. Die Oberbegriffe waren dieselben, die Unterbegriffe variierten in den zwei Listen. Die Unterbegriffe wurden aufgrund unterschiedlicher Kriterien, von denen ein Einfluss auf die Gedächtnisleistung bekannt ist (47, 107), wie die Buchstaben- und Silbenlänge, die Bildhaftigkeit der einzelnen Begriffe, die Konkretheit, sowie die Wirkung auf den Probanden (erregend, angenehm) kontrolliert und die Listen so gematcht, sodass sie in Bezug auf die genannten Eigenschaften im Mittel gleich waren. Einzelne Wortpaare können aber dennoch unterschiedlich schwer zu erlernen sein.

Eine post-hoc Analyse der Listen ergab, dass die Probanden die Begriffe der Listen unterschiedlich gut lernten. Im Mittel konnten sich die Probanden 27,1 (\pm 8,7) von 40 Wortpaaren (Min=11, Max=40) aus der ersten Liste vor dem Schlaf merken. Aus der zweiten Liste merkten sich die Probanden im Durchschnitt 30,2 (\pm 6,0) Wortpaare (Min=10, Max=39). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($t(17)=-2,0$, $p=.02$). Auch nach dem Schlaf erinnerten die Probanden weniger Worte aus der ersten Liste als aus der zweiten ($26,9 \pm 9,1$ vs. $29,3 \pm 6,8$) unabhängig von der Stimulationsart, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ($t(17)=-2,0$, $p=.06$). Die Differenz zwischen den Worten, welche die Probanden nach und vor dem Schlaf wussten, war bei der Liste 2 größer ($-0,2 \pm 1,7$ vs. $-0,9 \pm 3,1$). Hier ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($t(17)=1,5$, $p=.16$). (siehe Tabelle 3.9)

Tabelle 3.9 Vergleich der Wortpaarlisten: Liste 1 und 2

Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Maximum (Max) und Minimum (Min) der Anzahl richtiger Wörter vor (Abruf sofort) und nach dem Schlaf (Abruf verzögert) sowie der Differenz unterteilt nach Wortpaarliste 1 und 2.

	Liste 1			Liste 2			p*
	M ± SD	Min	Max	M ± SD	Min	Max	
Abruf sofort	27,1 ± 8,7	11	40	30,2 ± 6,0	20	39	0,02
Abruf verzögert	26,9 ± 9,1	10	39	29,3 ± 6,8	19	39	0,06
Differenz	-0,2 ± 1,7	-3	2	-0,9 ± 3,1	-6	7	0,16

*t-Test bei verbundenen Stichproben. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

12 Probanden erhielten bei dem NAP+ die Liste 1, 6 Probanden die Liste 2. Dementsprechend wurde bei dem NAP- bei 6 Probanden die erste Liste verwendet und bei 12 Probanden die zweite Liste.

Um zu prüfen, ob die Schwierigkeit, mit der ein Wortpaar erlernt wird, mit so-tDCS interagiert, erfolgte eine post-hoc Bestimmung der Aufgabenschwierigkeit anhand der Häufigkeit der Erinnerung. Die Wortpaare der Listen wurden in "schwere" und "einfache" Items anhand der Anzahl der Probanden, die das jeweilige Wort vor dem Schlaf richtig nannten, eingeteilt. In der Liste 1 konnten sich durchschnittlich 12,2 (± 3,2) Probanden ein Wortpaar merken, in der Liste 2 waren es 13,6 (± 3,4). In der ersten Liste wurden jene Wortpaare, die sich mehr als 13 der 18 Probanden merken konnten, als einfache Wörter definiert. In der zweiten waren es solche, die von mehr als 14 Probanden vor dem Schlaf richtig genannt wurden. In der ersten Liste gab es 17 einfache und 23 schwere Wortpaare und in der zweiten Liste 19 einfache und 21 schwere (siehe Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Vergleich der Wortpaarlisten: leichte und schwere Wortpaare

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) des prozentualen Anteils der richtig genannten leichten und schweren Wörter beim Abruf vor (Abruf sofort) und nach dem Schlaf (Abruf verzögert) sowie der Differenz.

		Abruf sofort (M ± SD)	Abruf verzögert (M ± SD)	Differenz (M ± SD)	p*
NAP+	einfache Wörter (%)	88,0 ± 11,7	86,4 ± 13,4	-1,5 ± 4,7	0,66
	schwere Wörter (%)	57,7 ± 27,3	56,9 ± 27,6	-0,8 ± 5,7	
NAP-	einfache Wörter (%)	86,6 ± 17,5	84,2 ± 18,8	-2,4 ± 7,7	0,67
	schwere Wörter (%)	60,0 ± 20,5	58,7 ± 23,1	-1,3 ± 10,5	

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS.

*t-Test bei verbundenen Stichproben

Die rm-ANOVA mit den Faktoren Bedingung (so-tDCS vs. Placebo), Schwierigkeit (einfach vs. schwer) und Zeit (vor vs. nach dem Schlaf) zeigte lediglich einen signifikanten Haupteffekt in Bezug auf die Schwierigkeit ($F(1,17)=68,7$, $p=.0$), nicht jedoch für die Bedingung oder die Zeit. Zudem bestand kein Interaktionseffekt der drei Faktoren ($F<1$).

Anschließend wurde untersucht, ob sich Geschlechterunterschiede in der Gedächtnisleistung fanden. Hier zeigte sich, dass die weiblichen Probanden eine in allen Bereichen der Aufgabe bessere Leistung erbrachten (siehe Tabelle 3.11). Für die schweren Wörter war die Differenz der richtig genannten Wörter der Probandinnen positiv, das heißt nach dem Schlaf nannten sie mehr richtige Wörter als vor dem Schlaf im Gegensatz zu den männlichen Probanden. Dieser Unterschied war für den NAP+ statistisch signifikant (NAP+: Frauen: $2,1\pm 5,6$; Männer: $-4,5\pm 3,5$; $Z=-2,9$, $p=.01$; NAP-: Frauen: $2,9\pm 9,2$; Männer: $-6,5\pm 10,2$; $Z=-2,1$, $p=.06$). Weder in der Gruppe der weiblichen Probanden noch in der der männlichen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der Differenzen zwischen dem NAP+ und dem NAP- (Frauen: leichte Wörter: $Z=-0,7$, $p=.49$; schwere Wörter: $Z=-0,4$, $p=.67$; Männer: leichte Wörter: $Z=-1,4$, $p=.17$; schwere Wörter: $Z=-0,6$, $p=.56$). Siehe auch Tabelle 3.11.

Tabelle 3.11: Geschlechterunterschiede: leichte und schwere Wortpaare

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) des prozentualen Anteils der richtig genannten leichten und schweren Wörter beim Abruf vor (Abruf sofort) und nach dem Schlaf (Abruf verzögert) sowie der Differenz unterteilt nach männlichen (m) und weiblichen (w) Probanden

	Abruf sofort (M ± SD)			Abruf verzögert (M ± SD)			Differenz (M ± SD)		
	m	w	p*	m	w	p*	m	w	p*
NAP+									
einfache Wörter(%)	84,1±11,8	91,1±11,2	0,21	81,9±13,4	90,0±12,8	0,21	-4,3±4,1	-1,0±4,3	0,64
schwere Wörter(%)	46,5±22,8	66,6±28,3	0,13	42,0±22,0	68,7±26,7	0,04	-4,5±3,5	2,1±5,6	0,01
NAP-									
einfache Wörter(%)	89,2±5,6	84,6±23,4	0,60	83,2±12,2	85,1±23,5	0,84	-6,0±7,1	0,5±6,2	0,07
schwere Wörter(%)	55,1±14,8	63,9±24,2	0,38	48,6±18,9	66,8±23,9	0,10	-6,5±10,2	2,9±9,2	0,06

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS.

*Wilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Um der Frage nachzugehen, ob bestimmte Eigenschaften der Wortpaare einen Einfluss darauf haben, ob die Enkodierung eher einfach oder schwer ist, wurden die schwer und die einfach zu erlernenden Wortpaare in Bezug auf ihre Eigenschaften verglichen. Es zeigte sich, dass die einfachen Wortpaare einen signifikanten höheren Score in der Eigenschaft "Bildhaftigkeit" als die schweren Wortpaare hatten ($Z=-2,1$ $p=.04$). Zusätzlich waren die einfachen Wörter statistisch signifikant kürzer in der Buchstabenlänge ($Z=-2,1$, $p=.04$). Separat unterteilt in die Wörter der Liste eins und zwei zeigte sich zudem, dass der statistisch signifikante Unterschied zwischen einfachen und schweren Wortpaaren und der Bildhaftigkeit der Wörter lediglich in der Wortliste eins bestand. In der Wortliste zwei lässt sich ein Trend in Bezug auf die Buchstabenlänge finden, hier wurde jedoch das Signifikanzniveau nicht erreicht (siehe Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Worteigenschaften

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Worteigenschaften, Buchstabenlänge und Silbenanzahl der einfachen und schweren Wortpaare in den Listen 1 und 2

	Liste 1 und 2 Wortpaare			Liste 1 Wortpaare			Liste 2 Wortpaare		
	einfache M ± SD	schwere M ± SD	p	einfache M ± SD	schwere M ± SD	p	einfache M ± SD	schwere M ± SD	p
n	36	44		17	23		19	21	
Worteigenschaften									
konkret	5,3 ± 0,8	5,0 ± 1,1	0,23 ^b	5,3 ± 0,9	5,1 ± 1,0	0,73 ^b	5,5 ± 0,8	5,0 ± 1,1	0,23 ^b
angenehm	4,5 ± 0,6	4,4 ± 0,5	0,62 ^a	4,7 ± 0,5	4,4 ± 0,5	0,10 ^a	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,5	0,44 ^a
bildhaft	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,4	0,04^b	2,4 ± 0,5	2,0 ± 0,4	0,03^b	2,2 ± 0,5	2,1 ± 0,3	0,44 ^b
erregend	4,3 ± 0,9	4,1 ± 1,0	0,4 ^b	4,2 ± 1,0	4,2 ± 0,9	0,77 ^b	4,4 ± 0,8	4,1 ± 1,1	0,45 ^b
Buchstabenanzahl	5,6 ± 1,4	6,2 ± 1,5	0,04^b	5,6 ± 1,7	6,0 ± 1,5	0,29 ^b	5,5 ± 1,2	6,4 ± 1,6	0,06 ^b
Silbenanzahl	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,7	0,54 ^b	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,7	0,39 ^b	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,7	0,92 ^b

^a t-Test bei verbundenen Stichproben ^b Wilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

3.5.2 so-tDCS Responder und Non-Responder

Studien konnten zeigen, dass nicht alle Menschen in derselben Art und Weise auf eine transkranielle Hirnstimulation reagieren aufgrund unterschiedlicher Ursachen, deren Identifikation derzeit im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen ist (71, 72). Post-hoc wurden die Probanden anhand der extern induzierten physiologischen Veränderungen in der Power der langsamen Oszillationen (gemessen im Schlaf jeweils im Ein-Minuten-Intervall nach Stimulation oder Pseudostimulation) in "Responder" und "Non-Responder" eingeteilt. Als Responder wurden die Probanden bezeichnet, bei welchen in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen im NAP+ die SO-Power größer war als im NAP-. Zeigten sich keine Änderungen oder eine Verminderung der SO-Power wurden die Probanden als Non-Responder bezeichnet. 12 von 18 Probanden reagierten auf die Stimulation mit einer Erhöhung der Power der langsamen Oszillationen und wurden daher der Gruppe der Responder zugeordnet. Der Gruppe der Non-Responder gehörten 5 Probanden an. Bei einem Probanden war eine Auswertung der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle aus technischen Gründen nicht möglich.

3.5.2.1 Charakterisierung der Responder und Non-Responder

Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsabschluss nicht statistisch signifikant voneinander (siehe Tabelle 3.13). Unter den Respondern befanden sich drei aktive Raucher. Keiner der Non-Responder rauchte.

Tabelle 3.13: Responder und Non-Responder: deskriptive Statistik

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) des Alters und der Bildungsdauer sowie die Geschlechterverteilung der Responder und Non-Responder

	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p
n	12	5	
Alter	63,8 ± 5,7	65,6 ± 4,6	0,38 ^a
Geschlecht (männlich/weiblich)	4/8	3/2	0,44 ^b
Bildungsdauer	15,8 (± 2,7)	15,2 (± 1,9)	0,8 ^a

^aWilcoxon-Rangsummen-Test ^bChi-Quadrat-Test

Auch zeigten sich in Bezug auf die in der Baseline-Untersuchung durchgeführten neuropsychologischen Tests abgesehen von der Zahlenspanne keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 3.14). Bei der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts erzielten die Responder jeweils bessere Ergebnisse (Zahlenspanne vorwärts: Responder: 8,0 ± 1,9 vs. Non-Responder: 5,6 ± 1,5; Z=-2,2, p=.03; Zahlenspanne rückwärts: Responder: 7,1 ± 1,7 vs. Non-Responder: 5,2 ± 1,3; Z=-2,0, p=.048).

Bei der Volumenbestimmung des Hippocampus zeigte sich ein geringeres Gesamtvolumen in der Gruppe der Non-Responder. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Responder: 5549,9 mm³ ± 669,0 mm³ vs. Non-Responder: 4909,7mm³ ± 490,5mm³; Z= -1,7, p=.10). Da die Auswertung der MRT Untersuchung bei zwei Probanden nicht möglich war, ist die Anzahl der Responder auf 10 reduziert. Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.14.

Die Stimulation mit so-tDCS erhielten 4 Responder und 4 Non-Responder beim ersten Interventionstermin. Bei 8 Responder und einem Non-Responder wurde so-tDCS während des zweiten Naps appliziert.

Tabelle 3.14: Responder und Non-Responder: neuropsychologische Testung und anatomische Maße

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests und des Hippocampusvolumens unterteilt nach Responder und Non-Responder

	Responder (M±SD)	Non-Responder (M±SD)	p*
<i>n</i>	12	5	
<i>Allgemeines Gedächtnis</i>			
MMSE	29,6 ± 0,8	29,6 ± 0,5	0,80
VLMT (Summe)	54,6 ± 7,9	51,8 ± 4,5	0,33
VLMT Verlust verzögert (Summe)	2,1 ± 1,5	2,2 ± 1,5	0,65
WMS 1 sofort	17,6 ± 3,3	17,4 ± 2,9	0,8
WMS 1 verzögert	15,8 ± 3,3	15,4 ± 4,3	0,8
WMS 2 sofort	15,8 ± 4,2	16,0 ± 2,9	1,0
WMS 2 verzögert	13,4 ± 4,3	13,6 ± 3,6	0,96
ROCF sofort	34,2 ± 1,6	34,5 ± 2,1	0,96
ROCF verzögert	19,0 ± 5,3	18,4 ± 4,2	0,96
FCSRT verzögert	14,3 ± 1,3	13,8 ± 1,1	0,32
Zahlenspanne vorwärts	8,0 ± 1,9	5,6 ± 1,5	0,03
<i>exekutive Funktion</i>			
FWIT (Sekunden)	83,2 ± 21,2	81,6 ± 19,0	0,96
Zahlenspanne rückwärts	7,1 ± 1,7	5,2 ± 1,3	0,048
Verbale Flüssigkeit, kategorial (Anzahl Tiere)	27,0 ± 5,3	27,8 ± 8,9	0,38
Verbale Flüssigkeit, phonematisch	15,2 ± 4,3	17,4 ± 1,9	0,16
TMT A (Sekunden)	41,9 ± 14,1	39,4 ± 8,6	0,91
TMT B (Sekunden)	84,6 ± 39,9	73,2 ± 13,9	0,96
LDST	29,8 ± 6,0	30,6 ± 4,3	0,88
AKT (Sekunden)	28,3 ± 4,5	28,4 ± 5,0	1,0
<i>Intelligenz</i>			
MWT korrekt erkannt (Anzahl)	31,9 ± 2,2	33,2 ± 2,6	0,44
MWT Prozent	84,4 ± 13,8	90,3 ± 11,6	0,44
<i>Befinden</i>			
BDI	4,6 ± 4,2	1,6 ± 2,2	0,15
STAI	32,4 ± 7,3	32,3 ± 8,9	0,77
PANAS positiv	34,8 ± 5,7	36,0 ± 5,8	0,58
PANAS negativ	11,3 ± 1,8	10,8 ± 1,1	0,65
WHOQOL Gesamtscore	99,7 ± 15,6	105 ± 6,8	0,57
<i>Stressverarbeitung</i>			
SVF 120 positiv	14,3 ± 3,2	14,1 ± 3,4	0,77
SVF 120 negativ	7,1 ± 2,6	9,0 ± 4,4	0,44
<i>Hippocampusvolumen</i> ^a (mm ³)	5549,4 ± 669,0	4909,7 ± 490,5	0,1

Abk.: MMSE, Mini Mental State Examination. VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. WMS, Wechsler Memory Scale. FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test. ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure Test. FWIT, Farb-Wort-Interferenz-Test. TMT, Trail Making Test. LDST, Letter Digit Substitution Test. AKT, Alters-Konzentrations Test. MWT, Mehrfach Wortschatz Test. BDI, Beck's Depression Inventory. STAI, State Trait Anxiety Inventory. PANAS, Positiv And Negative Affect Schedule. WHOQOL, World Health Organisation Quality of Life. SVF 120: Stressverarbeitungsfragebogen.

*Wilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert ^a Responder: n=10

3.5.2.2 Vergleich der Schlafparameter

Gesamtschlaf Schlafphysiologie

In Tabelle 3.15 sind die Ergebnisse des Vergleichs der Responder und Non-Responder bezüglich der Schlafparameter bei Anwendung bzw. Nichtanwendung von so-tDCS dargestellt.

Beim Vergleich des Schlafs beider Gruppen in den zwei Interventionsterminen zeigte sich deskriptiv, dass die Responder beim Schlaf mit so-tDCS weniger häufiger nach dem Einschlafen wach waren (NAP+: $17,0 \pm 15,2\%$ vs. NAP-: $23,6 \pm 14,8\%$) als die Non-Responder. Zudem waren die Anteile von den Schlafstadien 1 und 2 größer, wohingegen die Tiefschlafphasen sowie der REM-Schlaf bei den Non-Respondern stärker ausgeprägt waren. Auch schliefen die Non-Responder durchschnittlich länger (Responder: $73,8 \pm 9,9$ Min vs. Non-Responder: $76,9 \pm 7,5$ Min). Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant.

Im NAP- schliefen die Non-Responder durchschnittlich 15 Minuten länger als die Responder, ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den Gruppen bezüglich des Anteils des Schlafstadium 1. Hier war der Anteil bei den Respondern größer (Responder: $12,2 \pm 6,0\%$ vs. Non-Responder: $6,1 \pm 3,3\%$; $Z=-2$, $p=.048$). Auch war der Anteil des Schlafstadiums 3 in der Gruppe der Responder größer, wohingegen sich bei den Non-Responder ein höherer Anteil am Schlafstadium 2, 4, den Tiefschlafphasen (SWS) sowie des REM-Schlafs fand, ohne dass diese Unterschiede statistisch signifikant waren.

Tabelle 3.15: Responder und Non-Responder: Schlafparameter

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Schlafparameter der Responder und Non-Responder in NAP+ und NAP-

	NAP+			NAP-		
	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p*	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p*
n	12	5		12	5	
Schlafzeit (Minuten)	73,8 ± 9,9	76,9 ± 7,5	0,51	65,0 ± 22,1	80,7 ± 11,4	0,08
Schlafeffizienz (%)	82,0 ± 11,0	85,4 ± 8,4	0,51	72,3 ± 24,5	89,7 ± 12,7	0,08
Schlaflatenz (Minuten)	10,9 ± 7,9	14,9 ± 9,2	0,57	14,2 ± 12,8	9,3 ± 10,9	0,38
WASO (%)	17,0 ± 15,2	23,6 ± 14,8	0,23	14,4 ± 17,9	9,3 ± 9,1	0,96
S1 (%)	15,2 ± 11,7	10,1 ± 5,4	0,57	12,2 ± 6,0	6,1 ± 3,3	0,048
S2 (%)	27,9 ± 13,7	24,4 ± 11,5	0,65	26,3 ± 13,2	38,6 ± 10,9	0,08
S3 (%)	0,8 ± 2,0	2,3 ± 3,8	0,65	3,1 ± 5,5	3,0 ± 2,9	0,44
S4 (%)	0,0 ± 0,3	0,3 ± 0,6	0,57	0,5 ± 1,3	2,4 ± 5,4	0,88
SWS (%)	0,8 ± 2,0	2,6 ± 4,4	0,65	3,6 ± 6,6	5,4 ± 5,8	0,38
REM (%)	1,9 ± 5,0	3,6 ± 6,0	0,57	3,5 ± 6,6	6,2 ± 6,4	0,2

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachheit nach Schlafbeginn), S1-4, Schlafstadien Non-REM 1-4. REM, rapid eye movement. SWS, slow wave sleep. *Wilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Beim Vergleich der Schlafparameter des Schlafs mit und ohne Stimulation innerhalb der jeweiligen Gruppe getrennt voneinander zeigte sich bei den Respondern eine längere Schlafzeit beim Schlaf mit so-tDCS (73,8 ± 9,9 Min vs. 65,0 ± 22,1 Min).

Die Responder waren häufiger wach und der Anteil der Schlafstadien 1 und 2 waren im NAP+ größer. Der Schlaf in den Schlafstadien 3 und 4 sowie REM war hingegen verkürzt. Hierbei war der Unterschied des Anteils der Schlafphasen 3 sowie des Tiefschlafs (SWS) statistisch signifikant zwischen dem Schlaf mit und ohne Stimulation (Schlafstadium 3: NAP+: 0,8 ± 2,0% vs. NAP-: 3,1 ± 5,5%, Z=-2,0, p=.04; SWS: NAP+: 0,8 ± 2,0% vs. NAP-: 3,6 ± 6,6%; Z=-2,0, p=.04; siehe Abbildung 3.3).

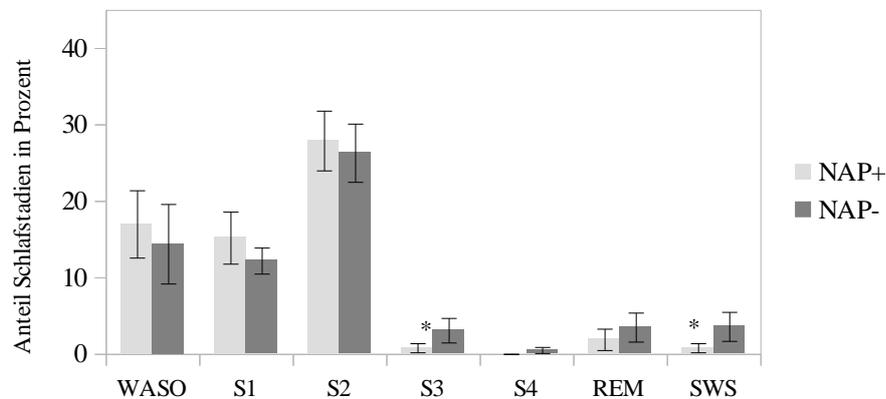


Abbildung 3.3: Anteil der Schlafstadien der Responder

Dargestellt sind Mittelwert (Balken) und Standardfehler des Mittelwertes (Linie) der verschiedenen Schlafstadien in NAP+ und NAP-.

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachheit nach Schlafbeginn). S1-4, Schlafstadien 1-4. REM, rapid eye movement. SWS, slow wave sleep.

*signifikanter Unterschied.

Die Non-Responder schliefen im NAP+ im Vergleich zum NAP- kürzer (NAP+: $76,9 \pm 7,5$ Min vs. NAP-: $80,7 \pm 11,4$ Min). Der Anteil von Wachphasen (NAP+: $23,6 \pm 14,8\%$ vs. NAP-: $9,3 \pm 9,1\%$; $Z=-2,0$, $p=.04$) und des Schlafstadium 1 waren signifikant größer (NAP+: $10,1 \pm 5,4\%$ vs. NAP-: $6,1 \pm 3,3\%$; $Z=-2,0$, $p=.04$). Der Anteil der weiteren Schlafstadien war hingegen verkürzt, wobei nur der Unterschied des Anteils des Schlafstadiums 2 (NAP+: $24,4 \pm 11,5\%$ vs. NAP-: $38,6 \pm 10,9\%$; $Z=-2,0$, $p=.04$) zwischen so-tDCS und Placebo statistisch signifikant war (siehe Abbildung 3.4).

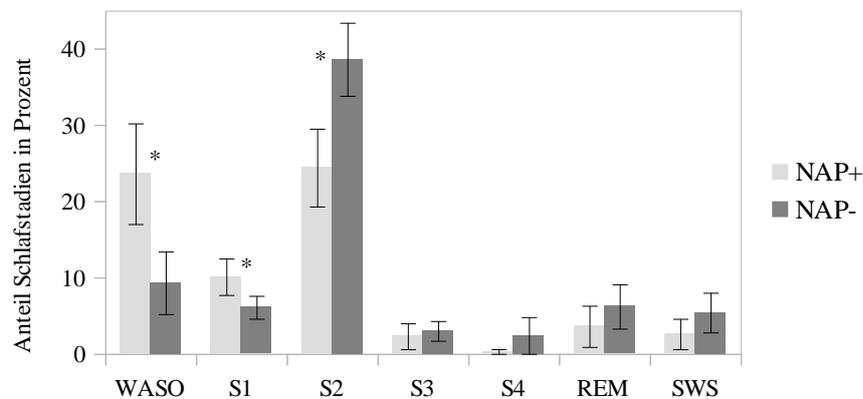


Abbildung 3.4: Anteil der Schlafstadien der Non-Respondern

Dargestellt sind Mittelwert (Balken) und Standardfehler des Mittelwertes (Linie) der verschiedenen Schlafstadien in NAP+ und NAP-.

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachheit nach Schlafbeginn). S1-4, Schlafstadien 1-4. REM, rapid eye movement. SWS, slow wave sleep.

*signifikanter Unterschied.

Unmittelbare Schlafphysiologie (stimulationsfreie Ein-Minuten-Intervalle)

Die Unterteilung der Probanden in Responder und Non-Responder ergab für die in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen gescorten Schlafstadien unter keiner der beiden Bedingungen statistisch signifikanter Unterschiede. Innerhalb der Gruppen bestanden zudem keine Unterschiede für den Schlaf mit oder ohne so-tDCS. Für Details siehe Tabelle 3.16.

Bezüglich der Power der langsamen Oszillationen zeigte sich in der Baseline-Untersuchung, dem Intervall vor der ersten Stimulation weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NAP+ und NAP- noch innerhalb der beiden Gruppen (Responder: NAP+: $7,4 \pm 8,7$ vs. NAP-: $3,5 \pm 1,9$; $Z=-1,7$, $p=.08$; Non-Responder: NAP+: $9,6 \pm 9,3$, NAP-: $3,8 \pm 1,4$, $Z=-1,21$; $p=.23$) noch zwischen den Gruppen (NAP+: $Z=-,8$; $p=.44$; NAP-: $Z=-0,63$, $p=.57$).

Tabelle 3.16: Responder und Non-Responder: Schlafstadien der Ein-Minuten-Intervalle

Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der Schlafstadien in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen unterteilt nach Responder und Non-Responder

		Responder (M ± SD)	Non-Responder(M ± SD)	Signifikanz (p)*
WASO (%)	NAP+	1,4 ± 4,8	0,0 ± 0,0	0,80
	NAP-	0,4 ± 1,2	0,0 ± 0,0	0,80
	p*	0,66	1	
S1 (%)	NAP+	19,0 ± 15,7	33,6 ± 24,9	0,23
	NAP-	21,1 ± 16,4	9,8 ± 12,1	0,23
	p*	0,61	0,14	
S2 (%)	NAP+	72,5 ± 21,3	65,7 ± 25,3	0,51
	NAP-	72,1 ± 14,8	70,8 ± 17,9	0,88
	p*	0,64	0,69	
S3 (%)	NAP+	6,3 ± 10,4	0,7 ± 1,5	0,13
	NAP-	5,8 ± 10,9	18,0 ± 21,0	0,33
	p*	0,5	0,11	
S4 (%)	NAP+	1,1 ± 3,8	0,0 ± 0,0	0,80
	NAP-	0,6 ± 2,1	1,3 ± 3,0	0,72
	p*	0,66	0,32	
REM	NAP+	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1
	NAP-	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1
	p*	1	1	

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. WASO, wake after sleep onset (Wachheit nach Schlafbeginn). S1-4: Non-REM Schlafstadien 1-4. REM, rapid eye movement.

*Wilcoxon-Rangsummen-Test

habituelles Schlafverhalten

Beim Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Ergebnisse der Schlaffragebögen ließ sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied in dem Unterpunkt "Schlaflatenz" des Pittsburg Sleep Quality Inventory (Responder: $1,1 \pm 0,5$ vs. Non-Responder: $0,2 \pm 0,3$; $Z=-2,7$, $p=.01$) feststellen. Zudem zeigte sich in dem Gesamtscore des PSQI ein statistischer Trend ($Z=-1,9$, $p=.06$). Dabei ergaben sich für die Responder höhere Gesamtscores (Responder: $4,8 \pm 1,9$ vs. Non-Responder: $2,6 \pm 2,1$), die für eine geringere Schlafqualität sprechen. In den weiteren Schlaffragebögen (ESS, EFAS, D-MEQ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Zudem berichteten die Responder von einer kürzeren habituellen Schlafdauer (Responder: $7,0 \pm 0,6$ vs. Non-Responder: $7,8 \pm 0,8$; $Z=-1,8$, $p=.08$). Siehe dazu auch

Tabelle 3.17.

Tabelle 3.17: Responder und Non-Responder: habituelles Schlafverhalten

Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) der Scores in den Schlafragebögen sowie der habituellen nächtlichen Schlafdauer der Responder und Non-Responder

	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p ^a
n	12	5	
PSQI	4,8 ± 1,9	2,6 ± 2,1	0,06
PSQI Schlafqualität	1,1 ± 0,3	0,6 ± 0,5	0,16
PSQI Schlaflatenz	1,1 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,01
PSQI Schlafdauer	0,3 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,42
PSQI Schlafeffizienz	0,6 ± 0,7	0,2 ± 0,4	0,33
PSQI Schlafstörungen	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0
PSQI Schlafmittelkonsum	0,3 ± 0,9	0,0 ± 0,0	0,65
PSQI Tagesschläfrigkeit	0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,9	1,0
EFAS	2,2 ± 2,8	1,2 ± 2,7	0,16
ESS	7,8 ± 3,9	7,2 ± 3,6	0,8
D-MEQ Summenwert	58,0 ± 7,5	59,6 ± 4,2	0,57
habituelle Schlafdauer (h)	7,0 ± 0,6	7,8 ± 0,8	0,08

Abk.: PSQI, Pittsburg Sleep Quality Inventory. ESS, Epworth Sleepiness Scale. EFAS, Essener Fragebogen zu Alter und Schlaf. D-MEQ, Deutscher Morningness-Eveningness-Fragebogen.

^a Wilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

3.5.2.3 verbale Gedächtnisaufgabe

Beim Vergleich der Lernaufgabe in beiden Gruppen zeigte sich, dass die Non-Responder sowohl vor wie auch nach dem Schlaf eine etwas bessere Leistung unter beiden Bedingungen zeigten. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Bei der Aufteilung der Wortpaare nach ihrer Schwierigkeit bezüglich des Erlernens (siehe 3.5.1) ergaben sich zwischen den Respondern und Non-Respondern keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3.18).

Tabelle 3.18: Responder und Non-Responder: Wortpaaraufgabe

Mittelwert(M) und Standardabweichung(SD) der Anzahl richtiger Wörter vor und nach dem Schlaf unterteilt in schwere und leichte Wortpaare der Responder und Non-Responder in NAP+ und NAP-

	NAP+			NAP-		
	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p*	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p*
Anzahl richtiger Wörter						
Abruf sofort	28,7 ± 8,1	30,4 ± 7,8	0,88	29,2 ± 8,3	29,2 ± 3,5	0,96
Abruf verzögert	28,4 ± 8,4	29,0 ± 8,7	0,96	29,0 ± 8,9	27,2 ± 5,9	0,51
Differenz	-0,3 ± 1,5	-1,4 ± 2,3	0,33	-0,2 ± 3,2	-2 ± 2,5	0,16
Anzahl einfacher Wörter						
Abruf sofort	89,2 ± 11,3	88,2 ± 12,7	0,88	85,9 ± 20,7	89,3 ± 4,0	0,76
Abruf verzögert	87,1 ± 12,5	86,7 ± 18,8	0,97	85,5 ± 21,1	82,6 ± 12,9	0,8
Differenz	-0,3 ± 8,3	-1,5 ± 5,6	0,8	-1,7 ± 5,2	-3,8 ± 11,8	0,62
Anzahl schwerer Wörter						
Abruf sofort	58,5 ± 26,9	63,8 ± 28,8	0,74	61,2 ± 22,1	61,5 ± 15,9	0,98
Abruf verzögert	58,1 ± 27,4	61,5 ± 29,6	0,83	59,8 ± 25,1	59,1 ± 10,8	0,96
Differenz	-0,4 ± 6,4	-2,3 ± 4,4	0,6	-1,4 ± 12,0	-2,5 ± 5,9	0,86

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS.

*Wilcoxon-Rangsummen-Test

3.5.2.4 State Variablen: aktuelles Befinden vor dem Schlaf mit so-tDCS

Im Vergleich zu den Non-Respondern gaben die Responder an, sich vor dem Schlaf mit so-tDCS wacher und entspannter zu fühlen (Müde/Wach: Responder: $8,5 \pm 1,1$ vs. Non-Responder: $7,9 \pm 1,7$, Anspannung/Entspannung: Responder: $7,8 \pm 1,2$ vs. Non-Responder: $7,2 \pm 2,5$), wobei diese Unterschiede nicht statistisch signifikant sind (Müde/Wach: $Z=-0,5$, $p=.65$, Anspannung/Entspannung: $Z=-0,3$, $p=.80$). Auch im TSS physisch und mental sowie den PANAS vor dem Schlaf stellten sich keine signifikanten Unterschiede dar. Hingegen schliefen die Responder statistisch signifikant kürzer in der Nacht vor dem NAP+ (Responder: $6,9 \pm 0,9$ h, Non-Responder: $8,1 \pm 0,7$ h, $Z=-2,41$, $p=.01$). Die subjektive Schlafqualität des Nachtschlafs unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (Responder: $3,9 \pm 1,0$ vs. Non-Responder: $4,0 \pm 0,7$; $Z=-0,2$, $p=.88$). Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern bezüglich ihres Befindens vor dem NAP- (siehe Tabelle 3.19). Auch im Nachtschlaf vor dem Nap ohne Stimulation ließen sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern in Bezug auf die Schlaflänge und -qualität feststellen. Weitere Ergebnisse sind in der Tabelle 3.19 dargestellt.

Tabelle 3.19: Responder und Non-Responder: aktuelles Befinden vor NAP+ und NAP-

Mittelwerts (M) und Standardabweichung (SD) der Tests zur Ermittlung des aktuellen Befindens sowie der Dauer und Qualität des Nachtschlafs vor dem NAP+ und NAP- unterteilt in Responder und Non-Responder.

	NAP+			NAP-		
	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p	Responder (M ± SD)	Non-Responder (M ± SD)	p
n	12	5		12	5	
Müde/wach	8,5 ± 1,1	7,9 ± 1,7	0,65	8,0 ± 1,8	7,6 ± 1,5	0,65
Anspannung/Entspannung	7,8 ± 1,2	7,2 ± 2,5	0,8	7,5 ± 2,1	7,1 ± 2,1	0,72
TSS physisch	0,0 ± 0,0	0,6 ± 0,5	0,06	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,72
TSS mental	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,4	0,57	0,1 ± 0,3	0,4 ± 0,5	0,33
PANAS positiv	33,6 ± 6,1	36,0 ± 4,7	0,44	32,8 ± 5,3	35,8 ± 4,1	0,23
PANAS negativ	10,6 ± 1,0	10 ± 0,0	0,33	10,6 ± 0,9	10,2 ± 0,4	0,57
Dauer des Nachtschlafs vor Nap (Stunden)	6,9 ± 0,9	8,1 ± 0,7	0,01	6,9 ± 0,7	7,5 ± 0,4	0,1
Qualität des Nachtschlafs vor Nap	3,9 ± 1,0	4,0 ± 0,7	0,88	3,8 ± 1,0	3,8 ± 0,8	0,96

Abk.: NAP+, Nap mit so-tDCS. NAP-, Nap ohne so-tDCS. PANAS, Positive and Negative Affect Schedule. TSS, Tiredness Symptom Scale.

^bWilcoxon-Rangsummen-Test. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

4 Diskussion

4.1 Zentrale Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer langsam oszillierenden transkraniellen elektrischen Stimulation während des Nachmittagsschlafs einerseits auf konsolidierungsrelevante Schlafparameter im Nachmittagsschlaf und andererseits auf die Leistung in einer deklarativen Gedächtnisaufgabe bei älteren gesunden Probanden zu untersuchen. Dazu wurde eine Studie im Crossover-Design durchgeführt.

Bezüglich der Schlafparameter zeigte sich auf der Makroebene eine statistisch signifikante Abnahme der Tiefschlafanteile bei Schlaf mit Stimulation bezogen auf den Gesamtschlaf. Auf der Mikroebene (langsame Oszillationen) konnte eine Zunahme der Power der langsamen Oszillationen durch die elektrische Stimulation während des Tiefschlafs beobachtet werden.

Die Applikation von so-tDCS während des Nachmittagsschlafs hatte keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung in einer deklarativen, verbalen, paarassoziierten Aufgabe. Unter beiden Bedingungen erzielten die Probanden nach dem Schlaf schlechtere Ergebnisse als vor dem Schlaf. Weibliche Probanden erbrachten insgesamt bessere Leistungen in der verbalen Gedächtnisaufgabe und der Verlust über den Schlaf fiel bei ihnen geringer aus im Vergleich zu den männlichen Probanden.

Die Post-hoc durchgeführten explorativen Analysen bezüglich verschiedener möglicher Einflussfaktoren für das Ansprechen auf so-tDCS (Aufgabencharakteristika, Vergleich kognitiver und Schlafparameter der so-tDCS Responder und Non-Responder) ergaben Hinweise darauf, dass zum einen die Leistung in den Tests, welche das Arbeitsgedächtnis untersuchen (Zahlenspanne) ausschlaggebend für das Ansprechen auf so-tDCS sein könnte. Zum anderen zeigte sich, dass Responder ein ähnliches Schlafmuster in beiden Naps aufzeigten, wohingegen der Schlaf der Non-Responder variabler war, insbesondere in den für die Wirkung von so-tDCS kritischen Schlafstadien.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Effekt von so-tDCS auf Schlafparameter

Das Ziel der Anwendung einer oszillierenden Stimulation während des Schlafs ist aufgrund ihrer funktionellen Bedeutung bei der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung die Unterstützung der frontal generierten langsamen Oszillationen.

Verschiedene Studien konnten eine Zunahme der Power der langsamen Oszillationen als direkte Reaktion auf die Anwendung von so-tDCS in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen sowohl im Nachtschlaf bei jungen (50) und älteren gesunden Probanden (76, 77) als auch im Nachmittagsschlaf bei älteren gesunden Probanden (78) zeigen.

Das in dieser Studie verwendete Stimulationsprotokoll war angelehnt an das von Marshall und Kollegen in vorherigen Studien genutzte (74). Ein wesentlicher Unterschied bestand darin, dass die fünf Stimulationen nicht direkt nacheinander durchgeführt wurden, sondern nach jeder Stimulation zunächst eine Überprüfung des Schlafs der Probanden erfolgte. Das Stimulationsprotokoll wurde geändert um auf die mit steigendem Alter zunehmende Fragmentation des Schlafs (31) einzugehen. Da die zu unterstützenden langsamen Oszillationen nur in tieferen Schlafstadien auftreten, ist eine Überprüfung der Voraussetzungen für das Wirken der Stimulation sinnvoll.

Übereinstimmend mit bisherigen Studien (50, 75, 77, 78) zur Anwendung von so-tDCS während des Schlafs zeigte sich auf der Makroebene nur eine geringe Änderung der Schlafparameter beim Vergleich des Schlafs mit und ohne so-tDCS. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich in dem Anteil des Tiefschlafs bzw. des Schlafstadiums 3 finden. Hier war der Anteil unter Placebo-Bedingungen größer. Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses muss jedoch bedacht werden, dass zum einen der Anteil des Tiefschlafs am Gesamtschlaf in beiden Bedingungen sehr gering ausfiel und zum anderen die Anzahl der Probanden, welche überhaupt Tiefschlaf aufwiesen, klein war. Die gescorten Schlafstadien der stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervalle unterschieden sich nicht im Schlaf mit und ohne Stimulation.

Auf der Mikroebene konnte eine Modulation der SO-Power ähnlich wie in zuvor publizierten Studien (50, 77, 78) gezeigt werden. Zumindest in dem zweiten Intervall konnte in der hier

vorliegenden Studie eine signifikante Zunahme der SO-Power nach Stimulation im Vergleich zu der Placebo-Stimulation gefunden werden. In den weiteren stimulationsfreien Intervallen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Stimulation und Placebo festgestellt werden. Gerade für das vierte und fünfte Intervall sollte jedoch die reduzierte Anzahl von Probanden bedacht werden.

Diese Änderungen der Schlafparameter sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie von Westerberg und Kollegen (78). Auch hier konnten Effekte nur in der SO-Power, nicht aber in den Schlafstadien nachgewiesen werden. Möglicherweise ist die Makroebene nicht sensitiv genug um subtilere Unterschiede erfassen zu können.

Zudem zeigte sich in dieser Studie, dass die Probanden unabhängig von Stimulation oder Nichtstimulation in dem zweiten Nap einen besseren Schlaf, das heißt eine statistisch signifikante Verringerung des Anteils der Wachphasen und eine Zunahme des Anteils des Schlafstadiums 2 aufwiesen. Dies könnte für einen Gewöhnungseffekt sprechen. Daher sollten zukünftige Studien, gerade bei älteren Probanden, mehrere Gewöhnungstermine durchführen, um solche unspezifischen Effekte auf die Schlafarchitektur (Fehlervarianz) zu reduzieren.

4.2.2 Effekt von so-tDCS auf die verbale Gedächtnisleistung (Wortpaaraufgabe)

Inwiefern so-tDCS einen positiven Effekt auf die Gedächtnisleistung bei Anwendung während des Schlafs hat, wurde mithilfe verschiedener Studien untersucht. Dort fanden sich diesbezüglich heterogene Ergebnisse (74-78).

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer Anwendung von so-tDCS während des Nachmittagsschlafs auf die Gedächtnisleistung bei älteren gesunden Probanden untersucht. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Applikation von so-tDCS und Placebo in Bezug auf die Differenz der vor und nach dem Schlaf richtig genannten Wörter. Es kam über den Schlaf unabhängig von der Bedingung zu einem Verlust von zuvor gelernten Wörtern.

Westerberg und Kollegen konnten im Gegensatz zu unserer Studie eine Verbesserung der Gedächtnisleistung bei gesunden älteren Probanden durch die Anwendung von so-tDCS während eines Naps zeigen (78). Möglicherweise sind Unterschiede im Set-up und Stimulationsprotokoll hierfür ursächlich. Im Unterschied zu dieser Studie, in welcher die Stimulationselektroden an den

Positionen F3 und F4 nach dem internationalen 10-20-System angebracht wurden, verwendeten Westerberg et al. die Positionen F7 und F8. Außerdem erfolgten die Stimulationen wie ursprünglich in der Studie von Marshall zur Untersuchung des Effektes von so-tDCS auf die Gedächtniskonsolidierung während des Nachtschlafs bei jungen gesunden Probanden (50, 74) in einem Block ohne Überprüfung der Schlafstadien zwischen den einzelnen Stimulationen.

Des Weiteren war die Schlafdauer in den beiden Studien unterschiedlich. In der Studie von Westerberg hatten die Probanden 90 Minuten nach Beginn des Einschlafens Zeit zu schlafen. Dadurch war die Zeit, welche im Bett verbrachte wurde länger als in unserer Studie (125 Minuten in NAP+ bzw. 122 Minuten in NAP- vs 90 Minuten in NAP+ und NAP-) (78). Die Schlafdauer in dieser Studie betrug im Durchschnitt 75 ($\pm 8,9$) Minuten in der NAP+ bzw. 70,5 ($\pm 20,3$) Minuten in der NAP- inklusive der Stimationszeit und war individuell abhängig von der Schlaflatenz. Eventuell war hier die Länge des Schlafs für die optimale Wirkung von so-tDCS nicht ausreichend, wodurch sich kein Effekt von so-tDCS auf die Gedächtnisleistung trotz Verstärkung der Power der langsamen Oszillationen feststellen ließ. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass es zumindest für jüngere Probanden Studien gibt, die zeigen, dass auch ein sehr kurzer Nap einen positiven Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung hat (59). Die reine Länge des Schlafs scheint daher nicht das ausschlaggebende Kriterium zu sein.

Für diese Studie wurden zur Überprüfung des deklarativen Gedächtnisses eine verbale Wortpaaraufgabe bestehend aus zwei Listen erstellt. Diese war an die von Marshall und Kollegen verwendete angelegt, unterschied sich jedoch in mehreren, wahrscheinlich entscheidenden Eigenschaften. Die hier genutzten Wortpaare waren stärker semantisch miteinander verbunden als die von Marshall et al. und Westerberg et al. verwendeten. Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten jedoch einen größeren Effekt von Schlaf auf schwach beziehungsweise nicht semantisch verbundene Wortpaare (108), besonders im Rahmen eines Naps (109). Dies kann möglicherweise die ausbleibenden Effekte erklären.

Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Studie auf emotionale Lerninhalte verzichtet. Da an der Konsolidierung emotionaler Lerninhalte andere Gehirnstrukturen beteiligt sind (zB. die Amygdala) als bei der Konsolidierung nicht emotionaler Inhalte, könnte auch diese Änderung in der verwendeten Aufgabe die nicht vorhandene Wirkung von so-tDCS auf das deklarative Gedächtnis erklären. Die Konsolidierung emotionaler Lerninhalte ist im Gegensatz zu nicht-

emotionalen Lerninhalten dabei stärker vom REM-Schlaf abhängig (47). Da jedoch zum einen der Anteil dieses Schlafstadiums unter beiden Bedingungen sehr gering und zum anderen das Ziel der Stimulation nicht die Verstärkung des REM-Schlafs war, erklärt diese Änderung wahrscheinlich nicht die mangelnde Wirkung von so-tDCS auf die Gedächtnisleistung in dieser Studie.

Die Probanden zeigten eine relativ unterschiedliche Lernleistung vor dem Schlaf. Der Anteil richtig genannter Wortpaare reichte von 40 bis 100 Prozent. Dementsprechend war die Ausgangslage der einzelnen Probanden vor dem Schlaf verschieden. Um interindividuelle Unterschiede mit zu berücksichtigen, wurde die Differenz (relative Veränderung) betrachtet. Bei einigen Probanden besteht die Möglichkeit, dass bedingt durch eine hohe Ausgangsleistung so-tDCS-Effekte durch mögliche Deckeneffekte überlagert wurden. Zukünftige Studien sollten daher alternative Prozeduren diskutieren.

Der Ablauf der Wortpaaraufgabe war für alle Probanden gleich und bestand aus einem Lerndurchlauf, einem Übungsdurchlauf, einem sofortigen Abruf vor und einem verzögerten Abruf nach dem Schlaf. Dies unterschied sich nur in einem Punkt von dem Ablauf in der Studie von Westerberg und Kollegen: Dort wurde den Probanden im Abruf vor dem Schlaf das jeweils richtige Wortpaar noch einmal gezeigt (78). Dadurch war der sofortige Abruf gleich dem Übungsdurchlauf und die Probanden sahen die vollständigen Wortpaare insgesamt dreimal. Dies könnte die, im Gegensatz zu unserer Studie, festgestellte bessere Leistung nach dem Schlaf im Vergleich zu der Leistung vor dem Schlaf erklären, nicht jedoch den positiven Effekt, welcher die Anwendung von so-tDCS während des Nachmittagsschlafs im Vergleich zur Placebostimulation hatte.

Der prozentuale Anteil richtig genannten Wörter vor dem Schlaf lag in dieser Studie bei 71,1% (NAP+) bzw. 72,2% (NAP-) und ist damit wesentlich höher als in der Studie von Westerberg, wo der Anteil richtiger Wörter 62,2 % vor dem Schlaf mit so-tDCS bzw. 63,9% vor dem Schlaf ohne Stimulation betrug (78). Für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf ist die Art der Enkodierung entscheidend. Dabei scheinen vor allem zuvor schwächer enkodierte Inhalte vom Schlaf zu profitieren (107). Es besteht daher die Möglichkeit, dass die hier verwendete Wortpaaraufgabe insgesamt zu "leicht" gewesen war und daher die Konsolidierung im Schlaf nicht durch die Anwendung von so-tDCS optimiert werden konnte.

Um Anhaltspunkte für einen möglichen Einfluss des Schwierigkeitsgrades der zu lernenden

Wortpaare auf die Wirkung von so-tDCS zu untersuchen, erfolgte die post-hoc Einteilung in schwere und einfache Wortpaare. Diese Aufteilung anhand der Schwierigkeit des Enkodierens zeigte keinen Unterschied bezüglich der Wirkung von so-tDCS. Die Differenz der richtig genannten Wortpaare vor und nach dem Schlaf war unter beiden Bedingungen für die einfachen Wörter größer, allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Die ausbleibenden Effekte von so-tDCS auf die Konsolidierung während des Schlafs scheinen daher nicht durch die Schwierigkeit des Erlernens bedingt zu sein. Zusätzlich zeigte sich in den post-hoc durchgeführten Analysen, dass in der hier verwendeten Aufgabe vor allem die Bildhaftigkeit und die Länge des Wortes einen Einfluss auf die Schwierigkeit der Enkodierung hatte. Dies entspricht den in der Literatur bekannten Fakten (110).

Eine weitere mögliche Erklärung für die ausbleibenden Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung trotz nachgewiesener Änderungen auf der Mikroebene könnte die Hypothese sein, dass die Gedächtniskonsolidierung mit steigendem Alter schlafunabhängig erfolgt. Dies könnte mit der allgemeinen Veränderung der Schlafparameter mit steigendem Alter im Zusammenhang stehen. Für diese Theorie sprechen beispielsweise pharmakologische Studien, in denen sich herausstellte, dass trotz nachweisbarer Vertiefung des Schlafs durch Medikamente keine positiven Änderungen in der Gedächtniskonsolidierung erfolgte (32, 64, 65). Ebenso zeigten Untersuchungen, dass Schlafentzug bei älteren Menschen im Gegensatz zu jüngeren kaum Auswirkungen auf das Gedächtnis hat, was für eine untergeordnete Rolle des Schlafs für die Gedächtniskonsolidierung im steigenden Alter sprechen könnte (31, 32, 111). Allerdings gibt es auch gegensätzliche Beobachtungen, die eine Verbesserung des Gedächtnisses durch Schlaf auch bei älteren Menschen zeigten (61, 62).

Des Weiteren ließ sich in Bezug auf die Wortpaaraufgabe feststellen, dass die weiblichen Probanden bessere Ergebnisse erzielten als die männlichen Probanden. Dabei zeigte sich ein statistischer Trend dahingehend, dass der Verlust von richtigen Wörtern über den Schlaf bei den männlichen Probanden wesentlich stärker ausgeprägt war unabhängig von der Anwendung von so-tDCS. Dies steht im Einklang mit verschiedenen Studien, die zeigen konnten, dass weibliche Probanden im Allgemeinen eine bessere Leistung in verbalen Gedächtnisaufgaben erbringen (112). Auch wenn das Geschlecht schlussendlich keinen statistisch signifikanten Einfluss für das

Ansprechen auf eine langsam oszillierende Stimulation hatte, so sollten doch geschlechterspezifische Unterschiede berücksichtigt werden, zum Beispiel durch ein ausgeglichenes Verhältnis von männlichen und weiblichen Probanden. In der Studie von Marshall, in welcher ein positiver Effekt von so-tDCS auf die Gedächtniskonsolidierung bei jungen gesunden Probanden nachgewiesen wurde, sind nur männliche Probanden eingeschlossen worden (74), wohingegen in der Studie von Westerberg und Kollegen von den 19 eingeschlossenen Probanden nur drei männlich waren (78). Für eine systematischere Betrachtung werden zudem höhere Fallzahlen erforderlich sein.

4.2.3 Kontrollvariablen

Da die Stimmung und das aktuelle Befinden nicht nur einen möglichen Einfluss auf die Wirkung von so-tDCS, sondern auch ganz allgemein auf die Leistung von Probanden in Gedächtnistests haben kann (113), wurden verschiedene Tests (PANAS, VAS, TSS) zur Erfassung der Stimmung und des aktuellen Befindens zu Beginn der Experimentetermine sowie nach dem Schlaf angewandt.

Die Probanden fühlten sich nach dem Schlaf müder als vor dem Schlaf. Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Zunahme der subjektiven Müdigkeit über den Schlaf unter Stimulation größer war als bei Schlaf ohne Stimulation. Möglicherweise ist eine Ursache hierfür, dass die Tiefschlafanteile unter Schlaf mit so-tDCS kleiner waren und der Schlaf daher die Müdigkeit weniger reduzierte. Weitere Unterschiede bezüglich der Kontrollvariablen wurden nicht festgestellt.

4.2.4 so-tDCS Responder und Non-Responder

Die Probanden wurden post-hoc anhand einer Zunahme oder Abnahme der Power der langsamen Oszillationen durch die transkranielle Stimulation in zwei Gruppen (Responder und Non-Responder) eingeteilt. Das unterschiedliche Ansprechen verschiedener Individuen auf eine transkranielle Hirnstimulation in Bezug auf kognitive Funktionen ist zuletzt vermehrt diskutiert worden (69, 70). Die uneinheitlichen Ergebnisse zur Wirkung von tDCS lassen darauf schließen, dass Menschen in verschiedener Weise auf eine transkranielle Stimulation reagieren. Eine Ursache

könnte die Über- oder Unterstimulation bestimmter Hirnbereiche durch die Applikation von tDCS sein. Verschiedene Parameter, wie das Geschlecht, das Alter, neuropsychologischer Zustand, Hormonspiegel und morphologische Unterschiede werden in diesem Zusammenhang diskutiert (71, 114). In dieser Studie zeigte sich, dass 5 der 18 Probanden (28%) nicht mit dem gewünschten Effekt, das heißt mit einer Verstärkung der Power der langsamen Oszillationen auf die Anwendung von so-tDCS reagierten.

Nachfolgend werden daher einige Faktoren diskutiert, die möglicherweise das Ansprechen auf so-tDCS beeinflussen können.

4.2.4.1 demographische Daten, neuropsychologische Tests und anatomische Maße

Das Alter eines Menschen hat einen wichtigen Einfluss auf die Gedächtnisleistung (115) und Schlafqualität (30). Aber auch für das Ansprechen auf tDCS scheint das Alter ein entscheidender Faktor zu sein (71, 72). In diese Studie wurden nur Probanden zwischen 50 und 80 Jahren eingeschlossen. Zwischen Respondern und Non-Respondern ließen sich keine Unterschiede im Alter feststellen. Ebenso fanden sich keine statistisch signifikanten Geschlechterunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern.

Im Rahmen der Baseline-Untersuchungen wurden eine Vielzahl von Tests zur Untersuchung kognitiver und nicht-kognitiver Eigenschaften durchgeführt. Während die Responder und Non-Responder bei der Mehrzahl der kognitiven Tests eine ähnliche Leistung zeigten, ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Kurzzeit- (Zahlenspanne vorwärts) und Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne rückwärts; exekutive Funktion) finden. Die Responder waren hier durch bessere Leistungen charakterisiert. Höhere Leistungen im Kurz- und Arbeitsgedächtnis könnten in diesem Zusammenhang für eine bessere Funktionalität des präfrontalen Kortex sprechen. Diese Region des Gehirnes hat sich in verschiedenen Untersuchungen als entscheidend für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf herausgestellt, da hier die langsamen Oszillationen generiert werden. Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer Abnahme der kortikalen Dicke und des Volumens der grauen Substanz im präfrontalen Kortex und einer Verringerung von langsamen Oszillationen und Tiefschlaf mit zunehmendem Alter herstellen (116).

In den weiteren kognitiven Tests, auch in solchen, die das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

überprüften (zum Beispiel VLMT, TMT, FWIT), fanden sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe der Responder und Non-Responder. Daher ist abschließend nicht eindeutig zu klären, in welchem Umfang die Funktion des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses für das Ansprechen von so-tDCS entscheidend ist. Möglicherweise war die Sensitivität der Tests zur Prüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, welche hier keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigten, nicht ausreichend genug. Vielleicht war die Stichprobe auch zu klein um Unterschiede in weiteren Tests festzustellen.

Der Hippocampus spielt eine wichtige und zentrale Rolle in der Gedächtnisbildung. Mit zunehmenden Alter kommt es zu hirmorphologischen Änderungen, wie zum Beispiel die Reduktion des Hippocampusvolumens (24). Die Probanden erhielten im Rahmen der Studie eine MRT- Untersuchung des Kopfes. Dies diente nicht nur dem Ausschluss von Erkrankungen, sondern auch der Bestimmung des Hippocampusvolumens. Rein deskriptiv zeigte sich ein vermindertes Hippocampusvolumen der Non-Responder. Da während der Konsolidierung im Schlaf Gedächtnisinhalte vom Hippocampus in die neokortikalen Bereiche transportiert werden, könnte das Nichtansprechen auf so-tDCS in Form der Nichtverstärkung der langsamen Oszillationen durch Veränderungen in den anatomischen Strukturen wie beispielsweise der Verminderung des Volumens des Hippocampus erklärt werden. Inwiefern es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Gedächtnis und dem Hippocampusvolumen bei älteren gesunden Menschen gibt, ist nicht eindeutig geklärt (117), auch wenn einzelne Studien einen direkten Zusammenhang der beiden Komponenten beschrieben haben (118). Es konnte auch keine Assoziation zwischen der Atrophie des Hippocampus und einer Abnahme der Aktivität der langsamen Oszillationen nachgewiesen werden (116). In der hier vorliegenden Studie waren zudem die Unterschiede im Volumen zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder nicht statistisch signifikant.

4.2.4.2 Schlafparameter

Beim Vergleich der Schlafparameter der Responder und Non-Responder miteinander sowie beim separaten Betrachten der Schlafparameter innerhalb der jeweiligen Gruppen wird deutlich, dass die Probanden auf die transkranielle Stimulation unterschiedlich reagierten.

Auf der Makroebene zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Respondern und Non-

Respondern. Während die Anwendung von so-tDCS bei den Respondern zu eher geringen Veränderungen der Schlafparameter führte, wurde der Schlaf der Non-Responder durch die Applikation von so-tDCS negativ beeinflusst. Die normale Schlafarchitektur scheint durch die Stimulation gestört worden zu sein, was sich in den höheren Anteilen von Wachphasen und Schlafstadium 1 widerspiegelt. Diese Änderungen waren bei den Respondern nicht zu beobachten. Hier könnten interindividuelle Unterschiede dazu geführt haben, dass die Stimulation nicht optimal wirken konnte.

In den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Respondern und Non-Respondern.

Neben der Makroebene ließen sich ebenso auf der Mikroebene Unterschiede zwischen den Gruppen finden. Die Power der langsamen Oszillationen war bei den Respondern in allen fünf Intervallen nach Stimulation größer als nach Placebo-Stimulation. In der Gruppe der Non-Responder gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der SO-Power in den stimulationsfreien Ein-Minuten-Intervallen nach Stimulation bzw. Pseudostimulation.

Vergleicht man Responder und Non-Responder miteinander, so zeigt sich, dass die Power der langsamen Oszillationen nach transkranieller Stimulation in der Gruppe der Responder erwartungsgemäß größer war. Ebenso stellte sich heraus, dass die SO-Power bei Nicht-Stimulation in der Gruppe der Non-Responder wesentlich höher war. Dies könnte möglicherweise dafür sprechen, dass die endogene Aktivität der langsamen Oszillationen in der Gruppe der Non-Responder im normalen Schlaf schon ausreichend war und so-tDCS diese nicht weiter unterstützte. Stattdessen wurde die natürliche Aktivität gestört. Hingegen war bei den Respondern die endogene Aktivität der langsamen Oszillationen ohne Stimulation vergleichsweise gering und die Power konnte durch die exogene Stimulation verstärkt werden. Jedoch zeigte sich in der Baseline-Messung, also der Bestimmung der SO-Power vor den Stimulationen bzw. Pseudostimulationen weder innerhalb der Gruppen noch beim Vergleich der Gruppen miteinander statistisch signifikante Unterschiede.

4.2.4.3 habituelles Schlafverhalten

Schlaf hat eine wichtige Funktion für das Gedächtnis (7). Die Qualität des Schlafs korreliert mit

der allgemeinen Gesundheit (33). Neben altersbedingten Änderungen in der Schlafarchitektur kommt es zu starken Veränderungen des Schlafs und der zirkadianen Rhythmik im Rahmen dementieller Erkrankungen, vor allem der Alzheimer-Krankheit (31, 34, 35).

Die subjektive Schlafqualität wurde im Rahmen dieser Studie mithilfe verschiedener Fragebögen erfasst. Hierbei ließ sich in einem der Fragebögen (Pittsburgh Sleep Quality Index) ein Trend dahingehend feststellen, dass die Responder ihren Schlaf subjektiv schlechter bewerteten als die Non-Responder. Ebenso gaben die Responder einen habituell kürzeren Schlaf als die Non-Responder an. Diese Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass nur solche Probanden von einer transkraniellen Stimulation in Form einer Erhöhung der SO-Power profitieren, deren normaler Schlaf für diesen Mechanismen nicht (mehr) ausreichend ist.

4.2.4.4 verbale Gedächtnisleistung

Bei der Einteilung der Probanden anhand der Veränderungen der Power der langsamen Oszillationen durch so-tDCS zeigten sich in Bezug auf die deklarative Gedächtnisaufgabe zwischen den Respondern und Non-Respondern keine statistisch signifikanten Unterschiede für das Nennen richtiger Wortpaare vor und nach dem Schlaf. Auch beim Verlust über den Schlaf unter beiden Bedingungen fanden sich keine relevanten Unterschiede. Lediglich für das Nennen von Inferenzen nach dem Schlaf bestanden statistisch signifikante Unterschiede. Allerdings muss bedacht werden, dass insgesamt nur eine geringe Anzahl von Inferenzen genannt wurde, sodass die Unterschiede in dieser Variable als nicht relevant einzuschätzen sind.

Neben der bereits im Kapitel 4.2.2 diskutierten Möglichkeit, dass die hier verwendete Aufgabe zur Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses nicht sensitiv genug war, ist ebenso möglich, dass bei älteren Menschen andere Mechanismen als der Schlaf für die Konsolidierung eine wichtige Rolle spielen.

Weder in der Gruppe der Non-Responder noch in der der Responder zeigte so-tDCS einen Effekt auf die Konsolidierung während des Schlafs. Die Unterteilung in Responder und Non-Respondern könnte daher ein Hinweis für eine untergeordnete Rolle des Schlafs für die Gedächtniskonsolidierung mit zunehmenden Alter sein, da trotz einer Verbesserung der für die Konsolidierung relevanten Parameter keine messbare Verbesserung der Gedächtnisleistung beobachtet werden konnte.

4.2.4.5 State Variablen

Da neben morphologischen Unterschieden auch der aktuelle Zustand (Stimmung, Wachheit etc) einen Einfluss für das Ansprechen auf tDCS (72) haben kann, wurden diese Faktoren vor dem Schlaf mit und ohne Stimulation zwischen den Gruppen verglichen. Während die Angaben der Probanden bezüglich der subjektiven Müdigkeit und Angespanntheit, dem Vorkommen mentaler und körperlichen Müdigkeitssymptomen und des positiven und negativen Affekts vergleichbar waren, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Schlafdauer in der Nacht vor dem Stimulationstermin. Die Responder schliefen dabei kürzer. Möglicherweise führte der längere Schlaf der Non-Responder in der Nacht zu einem leichteren Schlaf am Nachmittag, wodurch die Stimulation nicht optimal wirken konnte. Auch ist es möglich, dass der unterschiedlich lange Schlaf in der Nacht assoziiert ist mit einer veränderten zirkadianen Rhythmik, welche sich auf das Ansprechen auf tDCS auswirken kann (72). Allerdings war die Länge des Nachtschlafs vor dem Nap ohne Stimulation zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten einige Limitationen und Stärken bedacht werden.

4.3.1 Probandenpopulation

Durch die strikte Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine homogene Gruppe von Probanden gefunden, bei welcher Alter, Geschlecht und Bildungsdauer keinen Einfluss auf die hier dargestellten Ergebnisse hatte. Allerdings zeigte sich ein relativ hoher Anteil an Probanden (45%), die aus der Studie im Verlauf wieder ausgeschlossen werden mussten. Von den ursprünglich 33 Probanden, welche die Baseline-Untersuchungen absolvierten, konnten schlussendlich nur die Daten von 18 Probanden verwendet werden. Der Hauptausschlussgrund war ein für die Interventionsdurchführung ungenügender Schlaf. Es zeigten sich jedoch keine demografischen Unterschiede zwischen ein- und ausgeschlossenen Probanden. Die letztendliche Stichprobengröße ist mit 18 gering. Hierbei sollte aber bedacht werden, dass vergleichbare Studien zum Thema tDCS und Schlaf ähnliche Fallzahlen aufweisen (74, 76-78).

4.3.2 Adaption- und Interventionstermine

Der Ablauf der Termine war für alle Probanden und alle Termine gleich. Durch die Fragebögen konnte die Ausgangslage vor den Experimenten und mögliche Unterschiede festgestellt werden. Um einen ungestörten Schlaf zu gewährleisten wurde ein Adaptionstermin durchgeführt, in welchem sich die Probanden an den ungewöhnlichen Schlaf mit einer EEG-Kappe gewöhnen konnten. Störende Faktoren wurden im Anschluss mit den Probanden diskutiert und im weiteren Verlauf ausgeschlossen.

Die elektrische Stimulation kann zu taktilen Sensationen führen, welche bei der Pseudostimulation nicht auftreten. Um auszuschließen, dass die Probanden diese Stimulation während des Schlafs gespürt hatten und daher nicht weiter verblindet waren, wurden die Probanden nach dem zweiten Interventionstermin gefragt, ob sie die Stimulation bemerkt hätten. Lediglich ein Proband gab eine taktile Sensation an.

Da sich zeigte, dass die Probanden während des zweiten Naps grundsätzlich besser schliefen, wären möglicherweise mehr Gewöhnungstermine notwendig gewesen um diesen unspezifischen Fehler zu minimieren.

Eine weitere Limitation und mögliche Fehlerquelle der Studie besteht in den Stimulationen und dem Schlaf. Da die Zeit, in der sich die Probanden im Bett befanden, für alle Probanden mit 90 Minuten festgelegt war, war die Schlafzeit recht unterschiedlich. Vor allem gibt es Unterschiede zwischen den Probanden, die eine kurze Einschlafzeit hatten, daher früh das Schlafstadium 2 erreichten und die fünf Stimulationen erhielten, zu denen, die eine längere Latenz hatten bis das Schlafstadium 2 erreicht wurde und bei welchen daher weniger Stimulationen möglich waren. Dadurch ist die Zeit, welche die Probanden nach der Stimulation schliefen und in welcher sie von dieser möglicherweise profitierten, unterschiedlich.

4.3.3 deklarative Gedächtnisaufgabe

Der Effekt von so-tDCS auf die Gedächtniskonsolidierung wurde mithilfe einer verbalen Wortpaaraufgabe gemessen. Diese wurde im Rahmen einer Vorstudie erstellt und die Vergleichbarkeit der beiden Wortpaarlisten überprüft. In dieser Studie zeigte sich, dass dennoch nicht beide Listen gleich gut erlernt wurden. Bezüglich der für die Untersuchung des Effekts von so-tDCS auf die Konsolidierung entscheidenden Differenz über den Schlaf zeigten sich keine

statistisch signifikanten Unterschiede. Außerdem wurde die Aufgabe ebenfalls im Rahmen einer weiteren Studie verwendet, wo sich die hier aufgetretenen Unterschiede nicht darstellen ließen. Durch die durchgeführte Pseudorandomisierung erhielten zudem die selbe Anzahl der Probanden die jeweilige Wortpaarliste bei dem Interventionstermin mit Stimulation.

4.3.4 Messung der so-tDCS Effekte

Die Effekte von so-tDCS wurden nicht nur über die Leistung der Probanden in der Gedächtnisaufgabe gemessen. Als Kontrollvariablen nutzten wir verschiedene, etablierte Messinstrumente wie Fragebögen (TSS, VAS, PANAS) und das EEG als physiologisches Korrelat. Damit konnten nicht nur direkte Effekte von so-tDCS dargestellt werden, sondern dies erlaubte zusätzlich die Charakterisierung von Respondern und Non-Respondern und damit die genauere Betrachtung von interindividuellen Unterschieden.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie zeigte, dass so-tDCS bei Anwendung während des Nachmittagsschlafs bei älteren gesunden Probanden keinen Einfluss auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung in einer deklarativen Wort-Paar-Assoziationsaufgabe hatte. Damit konnten die Ergebnisse einer zuletzt veröffentlichten Studie nicht bestätigt werden. Mögliche Gründe hierfür wurden ausführlich diskutiert. Nachweisbar waren jedoch Änderungen in den Schlafparametern durch die Anwendung von so-tDCS.

Diese Studie untersuchte, wie auch vorherige Studien zum Thema so-tDCS und die Anwendung im Schlaf den kurzfristigen Effekt, den eine einmalige Stimulation auf das Gedächtnis hat. Interessant für zukünftige Studien ist die Frage, ob die Applikation von so-tDCS während des Schlafs einen langfristigen Effekt auf das Gedächtnis haben kann. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass so-tDCS regelmäßig angewandt bei jüngeren Menschen spätere Gedächtnisverschlechterung verhindern und andererseits bei Patienten mit dementiellen Syndromen die weitere Verschlechterung aufhalten kann. Zuletzt konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass Schlafentzug zu einer Erhöhung von beta-Amyloid im Gehirn führt. Ablagerungen von beta- Amyloid in der grauen Substanz sind ein für die Alzheimer Krankheit

charakteristischer Mechanismus (119). Möglicherweise kann durch die Anwendung von so-tDCS nicht nur direkt die Gedächtniskonsolidierung beeinflusst, sondern auch über weitere Mechanismen die Gedächtnisleistung verbessert bzw. aufrechterhalten werden (119). Diese Hypothese müsste in künftigen Studien noch weiter untersucht werden.

Die hier vorliegende Studie konnte zudem zeigen, dass nicht alle Probanden gleichermaßen auf eine Stimulation mit so-tDCS ansprechen, sondern dass es eine interindividuelle Variabilität gibt. Die Herausarbeitung von Faktoren, welche das Ansprechen auf tDCS modulieren, ist wichtig, um bei der Entwicklung individuell angepasster Stimulationsprotokolle zu helfen. In dieser Studie ließen sich keine Unterschiede im Geschlecht und Alter finden. Jedoch zeigte sich eine mögliche Relevanz der Leistung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses. Daher sollten zukünftige Studien stärker das individuelle Ansprechen von Probanden auf tDCS beachten. Dafür wird zudem ein systematischeres Vorgehen mit größeren Fallzahlen notwendig sein.

Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18.04.2015 in Berlin. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2015.
2. Robert Koch-Institut. Gesundheit und Krankheit im Alter. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut; 2009.
3. Bickel H. Die Häufigkeit von Demenz. Informationsblatt 1. Informationsblätter Berlin: Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.; 2010.
4. Weyerer S. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 28, Altersdemenz. Berlin: Robert Koch-Institut; 2005.
5. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*. 2013;29(4):737-52.
6. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*. 2009;461(7266):916-22.
7. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(2):114-26.
8. Baddeley AD, Hitch GJ. Working Memory. *The psychology of learning and motivation*. 1974;8:47-89.
9. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*. 2000;4(11):417-23.
10. Atkinson R, Schiffrin R. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. 1968;2:89-195.
11. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*. 2004;82(3):171-7.
12. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, editors. *Organization of memory*. New York: Academic Press; 1972. p. 381-403.
13. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(24):13515-22.
14. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation.

Sleep medicine. 2007;8(4):331-43.

15. Tulving E, Pearlstone Z. Availability versus Accessibility of Information in Memory for Words. *Journal of verbal learning and verbal behavior*. 1966;5:381-91.
16. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253(5026):1380-6.
17. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*. 1999;22(3):425-44; discussion 44-89.
18. Stark CE, Squire LR. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(20):7776-81.
19. Courtney SM, Petit L, Haxby JV, Ungerleider LG. The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998;353(1377):1819-28.
20. Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(8):637-48.
21. De Wied D, Croiset G. Stress modulation of learning and memory processes. *Methods Achiev Exp Pathol*. 1991;15:167-99.
22. McGaugh JL. Significance and remembrance: The Role of Neuromodulatory Systems. *Psychological Science*. 1990;1:15-25.
23. Ronnlund M, Nyberg L, Backman L, Nilsson LG. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging*. 2005;20(1):3-18.
24. Raz N, Rodrigue KM, Head D, Kennedy KM, Acker JD. Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology*. 2004;62(3):433-8.
25. Sperling RA, Bates JF, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(1):44-50.
26. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):730-48.
27. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(10):747-53.
28. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring

system for sleep stages of human subjects. Washington DC: US Government Printing Office, US Public Health Service; 1986.

29. Stickgold R. Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends in cognitive sciences*. 1998;2(12):484-92.
30. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-73.
31. Scullin MK. Sleep, memory, and aging: the link between slow-wave sleep and episodic memory changes from younger to older adults. *Psychology and aging*. 2013;28(1):105-14.
32. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*. 2015;10(1):97-137.
33. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of psychosomatic research*. 2004;56(5):497-502.
34. McCurry SM, Ancoli-Israel S. Sleep Dysfunction in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Current treatment options in neurology*. 2003;5(3):261-72.
35. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):587-93.
36. Jenkins JG, Dallenbach KM. Obliviscence during Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology*. 1924;35:605-12.
37. Barrett TR, Ekstrand BR. Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *Journal of experimental psychology*. 1972;96(2):321-7.
38. Yaroush R, Sullivan MJ, Ekstrand BR. Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *Journal of experimental psychology*. 1971;88(3):361-6.
39. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*. 1997;9(4):534-47.
40. Fogel SM, Smith CT, Cote KA. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural brain research*. 2007;180(1):48-61.
41. Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J. Early sleep triggers memory for early visual

- discrimination skills. *Nature neuroscience*. 2000;3(12):1335-9.
42. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Grassi Zucconi G, Vescia S. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural brain research*. 1995;69(1-2):157-66.
43. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science*. 2001;294(5544):1048-52.
44. Buzsaki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *Journal of sleep research*. 1998;7 Suppl 1:17-23.
45. Rasch B, Born J. Reactivation and Consolidation of Memory During Sleep. *Current Directions in Psychological Science*. 2008;17:188-92.
46. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Dequeldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004;44(3):535-45.
47. Wagner U, Born J. Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress*. 2008;11(1):28-41.
48. Born J, Rasch B, Gais S. Sleep to remember. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2006;12(5):410-24.
49. Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*. 2012;76(2):192-203.
50. Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006;444(7119):610-3.
51. Clemens Z, Fabo D, Halasz P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*. 2005;132(2):529-35.
52. Mander BA, Santhanam S, Saletin JM, Walker MP. Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Current biology : CB*. 2011;21(5):R183-4.
53. Mednick SC, McDevitt EA, Walsh JK, Wamsley E, Paulus M, Kanady JC, Drummond SP. The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: a pharmacology study. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(10):4494-504.
54. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(15):6830-4.
55. Jellicic M, Bosma H, Ponds RW, Van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J. Subjective sleep

problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(1):73-7.

56. Tucker MA, Fishbein W. Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*. 2008;31(2):197-203.

57. Mednick S, Nakayama K, Stickgold R. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature neuroscience*. 2003;6(7):697-8.

58. Gorfine T, Yeshurun Y, Zisapel N. Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation. *Journal of pineal research*. 2007;43(4):336-42.

59. Lahl O, Wispel C, Willigens B, Pietrowsky R. An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of sleep research*. 2008;17(1):3-10.

60. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Ancoli-Israel S, Jagust WJ, Walker MP. Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. *Cerebral cortex*. 2014;24(12):3301-9.

61. Aly M, Moscovitch M. The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memory*. 2010;18(3):327-34.

62. Wilson JK, Baran B, Pace-Schott EF, Ivry RB, Spencer RM. Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of aging*. 2012;33(5):991-1000.

63. Milner CE, Cote KA. Benefits of napping in healthy adults: impact of nap length, time of day, age, and experience with napping. *Journal of sleep research*. 2009;18(2):272-81.

64. Walsh JK, Randazzo AC, Stone K, Eisenstein R, Feren SD, Kajj S, Dickey P, Roehrs T, Roth T, Schweitzer PK. Tiagabine is associated with sustained attention during sleep restriction: evidence for the value of slow-wave sleep enhancement? *Sleep*. 2006;29(4):433-43.

65. Mathias S, Zihl J, Steiger A, Lancel M. Effect of repeated gaboxadol administration on night sleep and next-day performance in healthy elderly subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005;30(4):833-41.

66. Feld GB, Wilhelm I, Ma Y, Groch S, Binkofski F, Molle M, Born J. Slow wave sleep induced by GABA agonist tiagabine fails to benefit memory consolidation. *Sleep*. 2013;36(9):1317-26.

67. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the

- primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003;15(4):619-26.
68. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*. 2005;166(1):23-30.
69. Prehn K, Floel A. Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:355.
70. Passow S, Thurm F, Li SC. Activating Developmental Reserve Capacity Via Cognitive Training or Non-invasive Brain Stimulation: Potentials for Promoting Fronto-Parietal and Hippocampal-Striatal Network Functions in Old Age. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:33.
71. Krause B, Cohen Kadosh R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in systems neuroscience*. 2014;8:25.
72. Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:181.
73. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*. 2006;137(4):1087-106.
74. Marshall L, Molle M, Hallschmid M, Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(44):9985-92.
75. Sahlem GL, Badran BW, Halford JJ, Williams NR, Korte JE, Leslie K, Strachan M, Breedlove JL, Runion J, Bachman DL, Uhde TW, Borckardt JJ, George MS. Oscillating Square Wave Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Delivered During Slow Wave Sleep Does Not Improve Declarative Memory More Than Sham: A Randomized Sham Controlled Crossover Study. *Brain stimulation*. 2015;8(3):528-34.
76. Eggert T, Dorn H, Sauter C, Nitsche MA, Bajbouj M, Danker-Hopfe H. No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain stimulation*. 2013;6(6):938-45.
77. Passmann S, Kulzow N, Ladenbauer J, Antonenko D, Grittner U, Tamm S, Flöel A. Boosting Slow Oscillatory Activity Using tDCS during Early Nocturnal Slow Wave Sleep Does Not Improve Memory Consolidation in Healthy Older Adults. *Brain stimulation*. 2016;9(5):730-

- 9.
78. Westerberg CE, Florczak SM, Weintraub S, Mesulam MM, Marshall L, Zee PC, Paller KA. Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiology of aging*. 2015;36(9):2577-86.
79. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
80. Rabitsch S. Die CERAD-Testbatterie. Ergebnisse und ihre Auswirkungen im Patienten Alltag. *psychopraxis neuropraxis*. 2014;17:30-3.
81. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. 2 ed. Bern 1995.
82. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. . Weinheim: Beltz Test GmbH; 1981.
83. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT, Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH; 2001.
84. Petermann F, Lepach AC. Wechsler Memory Scale - Fourth Edition (WMS-IV), Manual zur Durchführung und Auswertung. Frankfurt/M: Pearson Assessment GmbH; 2012.
85. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Wechsler D, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Memory Scale - Revised-Edition, German Edition. Manual. Bern: Huber; 2000.
86. Buschke H. Cued recall in amnesia. *Journal of clinical neuropsychology*. 1984;6(4):433-40.
87. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
88. Bäumler G. Farb-Wort Interferenztest nach J.R.Stroop. Göttingen: Verlag für Psychologie; 1985.
89. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-14.
90. Gatterer G. Alters-Konzentrations-Test (AKT). Göttingen: Hogrefe; 1990.
91. van der Elst W, van Boxtel MP, van Breukelen GJ, Jolles J. The Letter Digit Substitution Test: normative data for 1,858 healthy participants aged 24-81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): influence of age, education, and sex. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2006;28(6):998-1009.
92. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B Manual. 4. überarbeitete

Auflage. Balingen: Spitta Verlag; 1999.

93. Krohne HW, Egloff B, Kohlmann CW, Tausch A. Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica*. 1996;42:139-56.
94. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-Inventars (BDI-II): Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Der Nervenarzt*. 2007;78:651-6.
95. Erdmann G, Janke W. Sressverarbeitungsfragebogen (SVF). Stress, Stressverarbeitung und ihre Erfassung durch ein mehrdimensionales Testsystem. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2008.
96. Angermeyer C, Kilian R, Matschinger H. Deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*. 2002;11:44-8.
97. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
98. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(3):737-40.
99. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
100. Frohnhofen H, Bibl M, Nickel B, Popp R. Der Essener Fragebogen Alter und Schläfrigkeit (EFAS) - ein neues Assessmentinstrument zur Messung von Tagesschläfrigkeit bei alten Menschen. *European Journal of Geriatrics*. 2010;12:84-90.
101. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.
102. Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehnert P. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*. 2001;5:71-80.
103. Gift AG. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. *Nursing research*. 1989;38(5):286-8.
104. Schulz H, Volk S, Yassouridis A. Measuring tiredness by symptoms. *Sleep Research*. 1991;20:515.

105. Ladenbauer J, Kulzow N, Passmann S, Antonenko D, Grittner U, Tamm S, Flöel A. Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *Neuroimage*. 2016.
106. Murdock B. The Serial Position Effect of Free Recall. *Journal of experimental psychology*. 1962;64(5):482-8.
107. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep medicine reviews*. 2009;13(5):309-21.
108. Drosopoulos S, Schulze C, Fischer S, Born J. Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J Exp Psychol Gen*. 2007;136(2):169-83.
109. Lo JC, Dijk DJ, Groeger JA. Comparing the effects of nocturnal sleep and daytime napping on declarative memory consolidation. *PLoS One*. 2014;9(9):e108100.
110. Paivio A. Abstractness, imagery, and meaningfulness in paired-associate learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1965;4(1):32-8.
111. Baran B, Mantua J, Spencer RM. Age-related Changes in the Sleep-dependent Reorganization of Declarative Memories. *Journal of cognitive neuroscience*. 2016;28(6):792-802.
112. Kramer JH DD, Daniel M. Sex differences in verbal learning. *Journal of Clinical Psychology*. 1988;44:907-15.
113. Bower GH. Mood and memory. *Am Psychol*. 1981;36(2):129-48.
114. Sarkar A, Dowker A, Cohen Kadosh R. Cognitive enhancement or cognitive cost: trait-specific outcomes of brain stimulation in the case of mathematics anxiety. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(50):16605-10.
115. Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR, editor. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL)2007.
116. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017;94(1):19-36.
117. Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2004;42(10):1394-413.
118. Hackert VH, den Heijer T, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage*. 2002;17(3):1365-72.
119. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rebecca de Boor, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Einfluss von so-tDCS auf die Gedächtniskonsolidierung im (Nap) Schlaf bei älteren gesunden Probanden: Exploration verschiedener Faktoren (Aufgabencharakteristika und interindividuelle Unterschiede) bezüglich der Ansprechbarkeit auf elektrische Hirnstimulation“ 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“) 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 der Betreuerin, 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

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Rebecca de Boor hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ladenbauer J, Ladenbauer J, Külzow N, *de Boor R*, Avramova E, Grittner U, Flöel A. Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *J Neurosci.* 2017;37(30):7111-24.

Beitrag im Einzelnen:

Mitwirkung bei der Erhebung des Primärdatensatzes, dazu gehörte unter anderem: Probandenrekrutierung, Durchführung neuropsychologischer und nicht kognitive Testung, MRT-Untersuchungen, EEG-Messungen, Schlaftermine

Mitwirkung beim Aufbau, der Korrektur und Aktualisierung der Datenbank

Mitwirkung bei der Auswertung der erhobenen Daten

Korrektur des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Ladenbauer J, Ladenbauer J, Kulzow N, *de Boor R*, Avramova E, Grittner U, Flöel A. Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *J Neurosci.* 2017;37(30):7111-24.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe verschiedener Menschen nicht entstanden. Für die zahlreiche Unterstützung möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Zunächst bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Bereitstellung des Themas und dem damit einhergehenden Vertrauen sowie für die kritische Beurteilung der Arbeit.

Besonders Danken möchte ich Dr. phil Nadine Külzow für die zahlreichen Hilfestellungen, Anmerkungen und Beantwortung sämtlicher Fragen während der Studiendurchführung und -auswertung, vor allem aber für die kritische Durchsicht der hier vorliegenden Arbeit und der offenen Diskussion.

Ebenso möchte ich mich bei Julia Ladenbauer für die Einarbeitung und Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken. Es war schön zu wissen, dass es für jedes mögliche Problem zu jeder Zeit eine kompetente Ansprechpartnerin gab.

Des Weiteren möchte ich mich bei der gesamten AG für die vielen netten Stunden bedanken.

Nicht vergessen darf ich meine Familie und Freunde, die mich auf dem langen Weg vom Suchen eines passenden Themas bis zur Verfassung und Fertigstellung dieses Dokuments begleitet und unterstützt haben. Auch ihnen gilt mein ganz besonderer Dank.