

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie  
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss transkranieller Elektrostimulation am Tag  
auf EEG und Schläfrigkeit bei gesunden Probanden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Reinhard Frank Weise

aus Dresden

Datum der Promotion: 27.02.2015

Meinen Eltern  
und Großeltern

---

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
Zusammenfassung .....	1
Abstract.....	2
1. Einleitung .....	4
1.1. Schlaf und Schlafstörungen .....	4
1.1.1. Schlafforschung und Schlafmedizin.....	4
1.1.2. Physiologie des Schlafes .....	4
1.1.3. Schlafstörungen.....	7
1.1.4. Insomnie .....	9
1.2. Transkranielle Elektrostimulation .....	12
1.2.1. Techniken nicht-invasiver Hirnstimulation .....	12
1.2.2. Transkranielle Elektrostimulation .....	13
1.2.3. Ethische Aspekte.....	21
1.3. Ziel der Arbeit.....	22
2. Methodik .....	23
2.1. Studiendesign .....	23
2.1.1. Probanden .....	23
2.1.2. Studienablauf .....	24
2.2. Messinstrumente .....	28
2.2.1. Fragebögen .....	28
2.2.2. Leistungs-, Schläfrigkeits- und Vigilanztests .....	29
2.2.3. EEG .....	31
2.3. Transkranielle Elektrostimulation .....	32
2.4. Datenauswertung.....	35
2.4.1. Probandendaten, Tests und Fragebögen.....	35
2.4.2. EEG .....	36
2.4.3. Statistische Auswertung .....	37
3. Ergebnisse .....	38
3.1. Studienabschnitt 1 .....	38
3.1.1. Studienpopulation .....	38
3.1.2. Tests und Fragebögen.....	39
3.1.3. EEG .....	42

---

3.1.4. Nebenwirkungen .....	48
3.2. Studienabschnitt 2 .....	49
3.2.1. Studienpopulation .....	49
3.2.2. Tests und Fragebögen.....	49
3.2.3. EEG .....	54
3.2.4. Nebenwirkungen .....	62
3.3. Studienabschnitt 1 und 2 im Vergleich .....	65
4. Diskussion.....	67
4.1. Wichtigste Ergebnisse .....	67
4.2. Diskussion der Methodik.....	67
4.2.1. Studiendesign.....	67
4.2.2. Messinstrumente .....	69
4.2.3. Stimulationsparameter.....	70
4.3. Diskussion der Ergebnisse.....	75
4.3.1. Studienabschnitt 1 .....	75
4.3.2. Studienabschnitt 2 .....	77
4.3.3. Nebenwirkungen und Verblindung.....	82
4.3.4. so-tDCS und Insomnie .....	84
4.4. Schlussfolgerungen .....	86
4.5. Ausblick: Transkranielle Elektrostimulation in der Schlafmedizin.....	87
5. Literaturverzeichnis .....	88
Abbildungsverzeichnis .....	98
Tabellenverzeichnis.....	100
Anhang.....	101
Eidesstattliche Versicherung.....	101
Lebenslauf.....	102
Publikationsliste .....	104
Danksagung.....	106

---

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	„Analysis of Variance“ – Varianzanalyse
BMI	„Body Mass Index“ – Körpermasseindex
CES	„Cranial Electrotherapy Stimulation“ – Kranielle Elektrostimulation
DSM-IV/5	„Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV/5“ – Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen IV/5
DSST	„Digit Symbol Substitution Test“ – Zahlen-Symbol-Test
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Schläfrigkeitsskala
FFT	„Fast Fourier Transform“ – Schnelle Fourier-Transformation
HADS	„Hospital Anxiety and Depression Scale“ – Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität
HIVE	„Hyper Interaction Viability Experiments“ – Name des EU-Projektes EU FP7 FET Open #222079
ICA	„Independent Component Analysis“ – Unabhängigkeitsanalyse
ICD-10	„International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision“ – Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICSD-2	„International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition“ – Internationale Klassifikation der Schlafstörungen, 2. Ausgabe
KSS	Karolinska Schläfrigkeitsskala
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N1-N3	NonREM-Schlafstadien 1, 2 und 3
otDCS	„Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation“ – Oszillatorische transkranielle Gleichstromstimulation
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex

---

PVT	„Psychomotor Vigilance Task“ – Psychomotorische Vigilanzaufgabe
REM	„Rapid Eye Movement“ – Schnelle Augenbewegung
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SD	„Standard Deviation“ – Standardabweichung
SO	„Slow Oscillations“ – Langsame Oszillationen
so-tDCS	„Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation“ – Langsam oszillierende transkranielle Gleichstromstimulation
SWA	„Slow Wave Activity“ – EEG-Aktivität im Bereich des Delta-Bandes (0,5-4 Hz)
SWS	„Slow Wave Sleep“ – Tiefschlaf
tACS	„Transcranial Alternating Current Stimulation“ – Transkranielle Wechselstromstimulation
tDCS	„Transcranial Direct Current Stimulation“ – Transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
tRNS	„Transcranial Random Noise Stimulation“ – Transkranielle Elektrostimulation mit Rauschen
tSOS	„Transcranial Slow Oscillation Stimulation“ – Transkranielle langsam oszillierende Stimulation
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

## Zusammenfassung

Transkranielle Elektrostimulation mit schwachen Strömen ist ein vielversprechender neuer Therapieansatz bei Erkrankungen wie Schlaganfall und Depression. Ihre Wirkung auf Schlaf und schlafbezogene Parameter wurde bisher kaum untersucht. Angesichts der hohen Prävalenz von Schlafstörungen wie der Insomnie liegt hier ein großes Potential. Studien zur Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation (so-tDCS) während des Schlafes und des Wachzustandes legen einen Einfluss auf schlafbezogene Parameter nahe, standen jedoch im Kontext der Gedächtnisforschung. Ausgehend von einer Studie zu so-tDCS im Wachzustand sollte daher untersucht werden, ob sich die beschriebenen EEG-Veränderungen replizieren lassen und ob es Auswirkungen auf Parameter für Schläfrigkeit gibt.

Es wurde eine teils doppelblinde, teils einfachblinde, sham-kontrollierte, randomisierte Crossover-Studie an 46 gesunden Probanden in 5 Gruppen durchgeführt. Jeder Proband erhielt im Abstand von mindestens 10 Tagen aktive und Sham-Stimulation in ruhigem Wachzustand. Die Stimulationsparameter basierten auf früheren Studien zu so-tDCS und wurden hinsichtlich der Anzahl der Stimulationen pro Versuchstag (1x, 3x), der elektrischen Stromdichte (0,009 mA/cm<sup>2</sup>, 0,018 mA/cm<sup>2</sup>, 0,350 mA/cm<sup>2</sup>) und der Stimulationsfrequenz (0,75 Hz, 5,5 Hz) variiert. Vor und nach der Stimulation wurden verschiedene Parameter für Schläfrigkeit erhoben (KSS, DSST, Digit Span-Test, PVT). Zudem wurde ein EEG abgeleitet.

Die vor allem im Theta-Band beschriebenen EEG-Veränderungen in Folge der Stimulation mit so-tDCS bei 0,75 Hz konnten in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden. Auch bei der Stimulation innerhalb des Theta-Bandes mit 5,5 Hz ergab das EEG keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Die Probanden wurden im Verlauf der Experimente subjektiv schläfriger, jedoch gab es bezüglich des Ausmaßes keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen. Die erhöhte subjektive Schläfrigkeit hatte keine Auswirkungen auf andere Parameter. Trotz geringer elektrischer Stromstärke konnten Missempfindungen unter den Elektroden nicht ausgeschlossen werden.

Die Stimulation mit den verwendeten Stimulationsparametern hatte keine mit dem Studiendesign messbaren Effekte. Als Hauptlimitationen müssen die geringe Probandenzahl, Abweichungen der Stimulationsparameter gegenüber früheren Studien und eine zur Messung von Schläfrigkeit kurze Versuchsdauer angesehen werden. Die vorliegende Studie untersuchte die Stimulation im Wachzustand. Dies schließt jedoch eine Wirkung während des Schlafes oder bei Insomnie-Patienten nicht aus. Im Hinblick auf so-tDCS sollte zukünftig eine exakte Replikation früherer Studien angestrebt werden. Dabei spielen höchstwahrscheinlich die Kurvenform des

Stimulationssignals und der Zustand der Probanden während der Stimulation eine zentrale Rolle. Darüber hinaus sollte der Anteil der Gleich- und Wechselstromkomponente am Stimulationseffekt untersucht werden. Schließlich wurde gezeigt, dass auch bei geringer elektrischer Stromstärke eine Sham-Stimulation einer Placebo-Stimulation vorzuziehen ist, da Missempfindungen während aktiver Stimulation nicht ausgeschlossen werden können.

## **Abstract**

Transcranial electrical stimulation with weak currents is a promising novel approach for the treatment of stroke and depression. Few studies have investigated its influence on sleep and sleep-related parameters. Considering the high prevalence of sleep disorders such as insomnia, research in this field is warranted. Previous studies on Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation (so-tDCS) during sleep and during waking suggest an influence on sleep-related parameters, but were focused on learning and memory. Based on a so-tDCS study during waking, this study was intended to replicate previous EEG findings and to investigate the influence on parameters of sleepiness.

A partly single-blind, partly double-blind, sham-controlled, randomized crossover trial with 46 healthy individuals was performed in 5 groups. Subjects received active and sham stimulation during quiet wakefulness with at least 10 days in between. Stimulation parameters were based on previous so-tDCS studies and varied regarding the number of stimulations per day (1x, 3x), current density (0.009 mA/cm<sup>2</sup>, 0.018 mA/cm<sup>2</sup>, 0.350 mA/cm<sup>2</sup>) and stimulation frequency (0.75 Hz, 5.5 Hz). Parameters of sleepiness were assessed before and after stimulation (KSS, DSST, Digit Span, PVT). EEG was recorded throughout the entire experiment.

The previously described EEG alterations mainly in the theta band after stimulation with so-tDCS at 0.75 Hz could not be replicated. Stimulation within the theta band at 5.5 Hz did not reveal significant differences in the EEG between active and sham stimulation either. Subjective sleepiness increased during the experiment, but did not differ in respect to the stimulation condition. The increase in subjective sleepiness did not have an influence on other parameters. Even stimulation with comparatively weak electrical currents was felt by many of the subjects.

The selected stimulation parameters did not elicit measurable effects. Major limitations were the small sample size, deviations of the stimulation parameters compared to previous so-tDCS studies and the short duration of the experiments in terms of measuring sleepiness. This study applied stimulation during waking. Possible effects during sleep or in insomnia patients cannot be excluded. In the future, previous so-tDCS studies should be replicated exactly. In this context, the wave shape of the stimulation signal and the state of the subjects during stimulation probably



---

play a major role. Furthermore, the extent to which the direct and alternating current components contribute to the stimulation effects should be investigated. Finally, even with weak electrical currents sham stimulation is preferable to placebo, because sensations under the electrodes during active stimulation cannot be excluded.

# 1. Einleitung

## 1.1. Schlaf und Schlafstörungen

### 1.1.1. Schlafforschung und Schlafmedizin

Jeder Mensch verbringt einen großen Teil seines Lebens im Schlaf. Dementsprechend haben die Themen Schlaf und Traum die Menschheit von jeher beschäftigt. Sah man Schlaf lange Zeit als einen passiven Zustand an, so weiß man heute, dass er weit mehr als nur die Abwesenheit von Wachheit ist und eine große Bedeutung für die körperliche und psychische Gesundheit hat (Dement, 2011, Vaughn und D’Cruz, 2011).

Der Bereich der Schlafforschung und Schlafmedizin ist eine relativ junge Disziplin. Ein entscheidender Schritt für ihre Entwicklung war die Beschreibung des Elektroenzephalogramms (EEG) im Jahre 1929 (Berger, 1929). Die neue Technik erlaubte die Ableitung der hirnelektrischen Aktivität sowohl im Schlaf als auch im Wachzustand und trug maßgeblich zur rasanten Entwicklung der Schlafforschung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts bei. So ermöglichte sie die Entdeckung des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes im Jahre 1953 ebenso wie die systematische Einteilung des Schlafes in verschiedene Schlafstadien im Jahre 1968 (Aserinsky und Kleitman, 1953, Rechtschaffen und Kales, 1968).

Inzwischen haben viele Erkenntnisse der Schlafforschung Eingang in den klinischen Alltag erhalten. Schlafmediziner können heute ein weites Spektrum an Erkrankungen zuverlässig diagnostizieren und therapieren. Bei allem Fortschritt gibt es jedoch noch erheblichen Forschungsbedarf. So ist beispielsweise die elementare Frage, warum der Mensch schlafen muss, keineswegs endgültig geklärt. Pathophysiologische Mechanismen sind in vielen Fällen noch nicht ausreichend verstanden und Therapiemöglichkeiten oft begrenzt.

### 1.1.2. Physiologie des Schlafes

Schlaf ist ein an den 24-Stunden-Rhythmus gekoppelter Prozess mit einem Erholungsoptimum in der Nachtphase (Peter et al., 2007). Seine Struktur lässt sich anhand von Biosignalen wie EEG, Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG) einteilen (Maurer et al., 2013). Vereinfachend kann man drei grundsätzliche Funktionszustände des Zentralnervensystems und der Körperfunktionen unterscheiden: Wachzustand, NonREM-Schlaf und REM-Schlaf. Der Wachzustand ist durch eine hohe motorische und kortikale Aktivierung gekennzeichnet. Im NonREM-Schlaf sind die motorische und die kortikale Aktivierung stark vermindert. Im REM-

Schlaf ist die motorische Aktivierung weiter verringert, die kortikale Aktivierung ist jedoch hoch und ähnelt der Aktivität im Wachzustand.

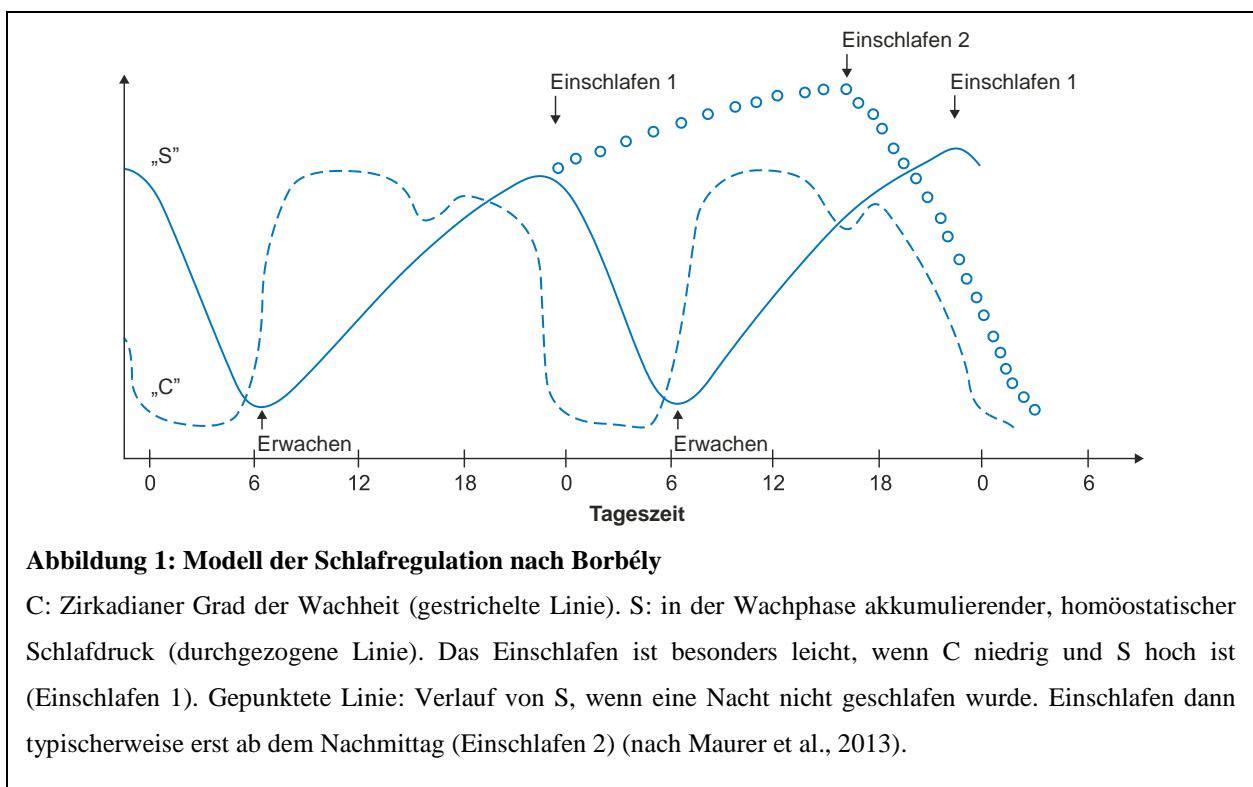
Während des Schlafes wechseln sich NonREM-Schlaf und REM-Schlaf regelhaft ab (Maurer et al., 2013). Man spricht von Schlafzyklen. Ein Schlafzyklus dauert etwa 90-110 Minuten. Während einer Nacht ungestörten Schlafes werden 4-7 Zyklen durchlaufen. Inklusive Wachzustand werden 5 Schlafstadien unterschieden (Iber et al., 2007). Nach dem Einschlafen durchläuft ein gesunder Erwachsener zunächst die 3 Stadien des NonREM-Schlafes (Maurer et al., 2013). Dem oberflächlichen Schlaf (N1) folgen der stabile Schlaf (N2) und daraufhin der Tiefschlaf (N3). Schließlich kann REM-Schlaf beobachtet werden. Damit ist ein Schlafzyklus abgeschlossen und ein neuer kann sich anschließen. Im Verlauf der Nacht nimmt der Anteil des Tiefschlafes kontinuierlich ab, während der des REM-Schlafes kontinuierlich zunimmt.

Das EEG stellt von der Kopfoberfläche abgeleitete, summierte Potentialschwankungen einer großen Anzahl von Zellen des Gehirns dar (Zschocke und Hansen, 2012). Für diese Potentialschwankungen wird in erster Linie die Aktivität der Neuronen als ursächlich angesehen. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse werden vor allem Vorgänge im Kortex repräsentiert. Die hirnelektrische Aktivität ist rhythmisch. Je nach Hirnregion und Zustand treten Aktivitäten in verschiedenen Frequenzbereichen auf. Deren Einteilung ist historisch gewachsen und hängt vom jeweiligen Autor ab. Man kann die Frequenzbereiche grob in das Delta- (0,5-4 Hz), Theta- (4-8 Hz), Alpha- (8-13 Hz), Beta- (13-30 Hz) und Gamma-Band (> 30 Hz) unterteilen. Verglichen mit dem Wachzustand, der im EEG durch das Auftreten hoher Frequenzen (Alpha und Beta) bestimmt wird, dominieren im NonREM-Schlaf langsamere Frequenzen (Peter et al., 2007). N1 ist dabei durch Theta-Wellen charakterisiert. In N2 treten bei weiterhin dominierendem Theta-Rhythmus sogenannte K-Komplexe (scharfe negative Auslenkung mit nachfolgender positiver Komponente) und Schlafspindeln (spindelförmig modulierte Gruppe von Wellen mit einer Frequenz von 12-14 Hz) auf. Charakteristisch für N3 sind langsame, hochamplitudige Delta-Wellen. Man bezeichnet dieses Schlafstadium in der englischsprachigen Literatur daher auch als „Slow Wave Sleep“ (SWS) und die in diesem Rahmen auftretende Delta-Aktivität als „Slow Wave Activity“ (SWA). Im REM-Schlaf treten im Vergleich zum NonREM-Schlaf wieder schnellere Frequenzen auf (Theta und Alpha).

Eine Vielzahl der biologischen Prozesse des menschlichen Körpers verlaufen in einem 24-Stunden-Rhythmus (Rodenbeck, 2011). Ein besonders enger Zusammenhang mit der Schlaf-Wach-Rhythmik zeigt sich bei der Sekretion von Hormonen wie Cortisol, Melatonin und Wachstumshormon sowie bei der Körperkerntemperatur und dem Blutdruck. Diese sogenannte zirkadiane Rhythmik wird durch einen endogenen Schrittmacher reguliert, der selbst einen

zirkadianen Rhythmus erzeugt. Beim Menschen befindet sich dieser im Nucleus suprachiasmaticus (SCN), einem Teil des Hypothalamus. Die intrinsische Tageslänge ist mit 24,5-25 Stunden etwas länger als ein tatsächlicher Tag. Daher muss täglich eine neue Synchronisation stattfinden, welche u. a. mittels Photorezeptoren für Blaulicht erfolgt.

Die vom SCN gesteuerten zirkadianen Prozesse sind nicht allein für das Auftreten von Wachen und Schlafen verantwortlich. Nach dem Zwei-Prozess-Modell spielt auch der homöostatische Schlafdruck eine Rolle (Borbély, 1982, Daan et al., 1984). Dieser kann als Bedürfnis zu schlafen aufgefasst werden und steigt mit zunehmender Wachheitsdauer an. Man unterscheidet damit den vor allem vom SCN gesteuerten zirkadianen Prozess C und den homöostatischen Prozess S. Der zeitliche Verlauf des Prozesses C ist relativ konstant, während der des Prozesses S von der Wachheitsdauer abhängt. Eine grafische Darstellung des Modells findet sich in der Abbildung 1.



Während der zirkadiane Prozess C gut mit dem zirkadianen Verlauf von Parametern wie der Körperkerntemperatur oder Konzentrationen von Melatonin und Cortisol abgebildet werden kann, gestaltet sich dies für den homöostatischen Prozess S schwieriger. Als Maß für den homöostatischen Schlafdruck gilt in erster Linie die von der Wachheitsdauer abhängige Stärke der Delta-Aktivität im NonREM-Schlaf (Borbély, 1982, Daan et al., 1984). Im EEG während des Wachzustandes kommt es mit zunehmender Wachheitsdauer vor allem frontal zu einem Anstieg der Theta-Aktivität (Finelli et al., 2000). Es wird angenommen, dass diese ebenfalls als Ausdruck für den Anstieg des homöostatischen Schlafdrucks aufgefasst werden kann.

Der erwachsene Mensch in der modernen westlichen Gesellschaft schläft durchschnittlich etwa 7 Stunden pro Tag (Peter et al., 2007). Die Schlafdauer und auch der Schlafbedarf variieren interindividuell erheblich und sind von einer Vielzahl von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Jahreszeit und Lebensumständen abhängig. Variationen in den Schlafzeiten zwischen 4 und 12 Stunden sind durchaus beobachtbar und nicht von vornherein als pathologisch einzustufen (Maurer et al., 2013). Die optimale Schlafdauer ist nicht bekannt. Entscheidend ist jedoch weniger die absolute Schlafmenge als das Befinden des Individuums am Tag.

Die Funktion des Schlafes ist nicht vollständig geklärt, allerdings scheint er offensichtlich der physischen und psychischen Regeneration zu dienen (Rodenbeck, 2011). Dafür sprechen z. B. die Zunahme des Wachstumshormonspiegels nach dem Einschlafen sowie die verstärkte Delta-Aktivität und verlängerte Schlafphase nach Schlafentzug (Maurer et al., 2013). Als gesichert gilt, dass Schlaf wichtig für die Gedächtniskonsolidierung ist (Stickgold und Walker, 2007). NonREM-Schlaf wird dabei vor allem eine Bedeutung für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zugeschrieben, während REM-Schlaf für die Konsolidierung räumlicher, prozeduraler und emotionaler Inhalte wichtig ist. Es gibt eine Fülle an Hypothesen für weitere Funktionen. So gibt es Hinweise, dass Schlaf für das Immunsystem von Bedeutung ist (Maurer et al., 2013). Zudem wird vor allem dem REM-Schlaf während der ersten Lebensmonate eine große Bedeutung bei der Ausdifferenzierung des Gehirns beigemessen. Nicht zuletzt könnte auch Energieeinsparung eine Rolle spielen.

### **1.1.3. Schlafstörungen**

Schlafstörungen sind vielgestaltig und häufig. In einer repräsentativen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland klagte etwa ein Drittel der Befragten über potentiell klinisch relevante Ein- oder Durchschlafstörungen während der letzten 4 Wochen, etwa ein Fünftel berichtete zusätzlich von einer schlechten Schlafqualität (Schlack et al., 2013).

Die Hauptbeschwerden im schlafmedizinischen Kontext betreffen zum einen das Schlafen selbst, zum anderen die eingeschränkte Leistungsfähigkeit und die vermehrte Tagesschläfrigkeit in Folge von nicht erholsamem Schlaf (Peter et al., 2007). Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen werden dabei als Insomnie, Schwierigkeiten, tagsüber Wachheit und Daueraufmerksamkeit aufrecht zu erhalten, als Hypersomnie bezeichnet. Bei vielen Schlafstörungen empfinden die Patienten den Schlaf nicht als gestört, sodass häufig kein Zusammenhang zu den am Tag auftretenden Beschwerden hergestellt werden kann. Die Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit am Tag können erheblich sein und zu großen Einschränkungen der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben führen (Penzel et al., 2005).

Die Betroffenen fühlen sich tagsüber unwohl, sind leicht reizbar und schläfrig. Die Konzentrationsleistung lässt nach, Reaktionszeiten werden länger und das Unfallrisiko steigt. Dabei können schon relativ geringe, dafür jedoch aufsummierte Schlafdefizite schwerwiegende Auswirkungen haben (van Dongen et al., 2003). Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden bereits eine zweiwöchige Reduktion der nächtlichen Schlafzeit auf 4-6 Stunden pro Nacht zu einer erheblichen Beeinträchtigung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit führt. Verlaufen Schlafstörungen chronisch, so bergen sie oftmals erhöhte Risiken für schwerwiegende Folgeerkrankungen wie beispielsweise kardiovaskuläre, metabolische und psychische Erkrankungen (Mayer, 2011, Riemann et al., 2011).

Die Schlafstörungen werden nach der International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition (ICSD-2) in 8 Hauptgruppen eingeteilt (AASM, 2005). Tabelle 1 gibt hierzu einen Überblick und nennt einige Beispiele.

**Tabelle 1: Einteilung der Schlafstörungen in 8 Hauptgruppen nach ICSD-2**

Hauptgruppen	Beispiele
Insomnien	Psychophysiologische Insomnie
Schlafbezogene Atmungsstörungen	Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen
Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs	Narkolepsie mit Kataplexie
Zirkadiane Rhythmus Schlafstörungen	Jetlag
Parasomnien	Schlafwandeln
Schlafbezogene Bewegungsstörungen	Restless-Legs-Syndrom
Isolierte Symptome, offensichtliche Normvarianten und ungelöste Probleme	Langschläfer, Kurzsschläfer, Schnarchen
Andere Schlafstörungen	Andere organische Schlafstörung

Die Ursachen von Schlafstörungen sind vielfältig. Sie beinhalten Umwelteinflüsse, verhaltensbedingte Faktoren und intrinsische Störungen, die aus dem Organismus selbst kommen (Penzel et al., 2005). Letztere können genetisch bedingt sein oder im Zusammenhang mit erworbenen organischen und psychischen Pathomechanismen stehen.

Ein großer Teil der Schlafstörungen kann durch eine gezielte Anamnese, gestützt durch spezielle Fragebögen und Schlaftagebücher, diagnostiziert werden (Heitmann et al., 2011). Bei Bedarf stehen objektive Messverfahren zur Verfügung. Zur direkten Messung des Schlafes werden Methoden wie die Polygraphie und die kardiorespiratorische Polysomnographie (kurz Polysomnographie, PSG) angewendet. Die PSG gilt dabei als Goldstandard. Im Rahmen einer PSG werden neben EEG, EMG und EOG weitere Biosignale wie Atmung, Herzschlag, Sauerstoffsättigung des Blutes, Schnarchgeräusche und Bewegungsparameter erfasst (Penzel et

al., 2005). Statt direkt den Schlaf zu messen, können auch die Auswirkungen des nicht erholsamen Schlafes auf den Tag erfasst werden. Von Interesse ist dabei in erster Linie eine erhöhte Schläfrigkeit. Für den Begriff der Schläfrigkeit gibt es viele Definitionen, die unterschiedliche Aspekte in den Vordergrund stellen (Shen et al., 2006, Sauter und Danker-Hopfe, 2013). Häufig wird unter Schläfrigkeit die Einschlafneigung verstanden. Eine objektive Messung erfolgt zumeist durch den Multiplen Schlaflatenztest. Die subjektive Einschlafneigung kann durch verschiedene Skalen zur Selbstbeurteilung erfasst werden. Andere Messverfahren versuchen, Schläfrigkeit über ihre Auswirkungen auf Parameter wie Aufmerksamkeit und kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen. Nicht zuletzt finden sich auch im EEG typische Anzeichen für Schläfrigkeit. So tritt bei starker Schläfrigkeit u. a. eine erhöhte Theta- und Alpha-Aktivität bei geöffneten Augen auf (Åkerstedt und Gillberg, 1990, Finelli et al., 2000).

In der Behandlung von Schlafstörungen gibt es medikamentöse, verhaltenstherapeutische und apparative Therapieprinzipien (Penzel et al., 2005). Jeder Patient sollte zunächst über grundsätzliche Mechanismen von Schlaf und Schlafstörungen aufgeklärt werden. Bei schlafbezogenen Atmungsstörungen werden häufig apparative Therapien wie spezielle Protrusionsschienen und nächtliche Überdruckbeatmung verwendet (Fietze und Penzel, 2011). In Einzelfällen sind auch operative Techniken indiziert. Andere Schlafstörungen wie beispielsweise Restless-Legs-Syndrom, Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Parasomnien und Narkolepsie sind medikamentös und verhaltenstherapeutisch gut zu behandeln. Für die chronische Insomnie gilt dies nur eingeschränkt. Werden Schlafstörungen frühzeitig richtig erkannt, so bestehen heute nicht selten gute Erfolgsaussichten für eine ursachengerichtete Prävention, Therapie und Rehabilitation (Penzel et al., 2005). Bleiben sie unversorgt oder werden sie nicht adäquat behandelt, so verursacht dies neben dem individuellen Leid häufig auch hohe gesellschaftliche Kosten, etwa durch Unfälle, Leistungseinschränkung, Krankschreibung und Frühverrentung.

#### **1.1.4. Insomnie**

Die Insomnien zählen zu den häufigsten Schlafstörungen (Mayer, 2011). In der Bevölkerung der westlichen Welt leiden nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) etwa 4-6 % an chronischen insomnischen Beschwerden (APA, 1994, Ohayon, 2002). Etwa 2-4 % leiden unter einer sogenannten primären Insomnie. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer und die Prävalenz steigt mit dem Alter.

Insomnische Beschwerden können komorbid mit fast jeder anderen Erkrankung auftreten. Die ICSD-2 listet 11 verschiedene Arten von Insomnien auf. Liegt eine Insomnie als eigenständiges Störungsbild vor, so spricht man nach DSM-IV von einer primären Insomnie (Mayer et al.,

2009). Die psychophysiologischen Insomnien nach ICSD-2 und die nicht-organischen Insomnien nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10), werden nahezu synonym dazu verwendet (WHO, 1992, Riemann et al., 2011). Im DSM-5 wurde die primäre Insomnie in Insomnie umbenannt (APA, 2013). Da sich die meisten Studien auf DSM-IV beziehen, wird im Rahmen dieser Arbeit der Begriff der primären Insomnie verwendet. Die primäre Insomnie ist nach DSM-IV durch Ein- oder Durchschlafstörungen oder einen nicht erholsamen Schlaf für die Dauer von mindestens einem Monat gekennzeichnet (Mayer et al., 2009). Damit verbunden müssen Auswirkungen auf die Tagesbefindlichkeit oder die Leistungsfähigkeit vorliegen. Die Insomnie darf zudem nicht durch körperliche oder psychische Erkrankungen oder durch eine Substanzeinnahme bedingt sein. Die ICD-10 fordert zusätzlich eine starke kognitive Beschäftigung der Patienten mit der Insomnie und eine Frequenz der Beschwerden von mindestens dreimal pro Woche.

Für die betroffenen Patienten bedeutet Insomnie, dass sie Schwierigkeiten haben zu schlafen, selbst wenn die äußeren Umstände dafür günstig sind (Riemann et al., 2011). Dadurch entsteht ein starker Leidensdruck. Viele Patienten zeigen vor allem nachts eine ausgeprägte kognitive Hyperaktivität (Riemann und Hajak, 2009). Dabei beziehen sich die oft negativen Gedanken nicht selten direkt auf den Schlafvorgang. Oftmals besteht zudem eine Fehlwahrnehmung des Schlafes. Nächtliche Wachzeiten werden überschätzt, während Länge und Qualität des Schlafes unterschätzt werden. Als vermeintlich schlaffördernde Strategien werden häufig ungünstige Schlafgewohnheiten entwickelt. Dazu zählen eine Ausdehnung nächtlicher Bettzeiten, Schlafen am Tag sowie schlafbehindernde Aktivitäten wie Fernsehen und Lesen im Bett. Typische Folgen am Tag sind erhöhte Schläfrigkeit, Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und eine beeinträchtigte Stimmung. Bei einer chronischen Insomnie besteht ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen wie Depression, Substanzmittelmissbrauch und -abhängigkeit (Mayer et al., 2009). Diskutiert werden zudem Studien und Experimente, die Insomnie bzw. Schlafentzug als einen möglichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Störungen der Blutzuckerregulation und der Immunfunktion sowie eine erhöhte Mortalität sehen.

Es existieren verschiedene Modelle zur Pathophysiologie der primären Insomnie (Perlis et al., 2011). Akute Insomnien sind häufig und können oft auf einen auslösenden Stressor zurückgeführt werden (Riemann et al., 2010). Nur bei einem kleinen Teil der betroffenen Patienten kommt es zu einer primären Insomnie, die sich unabhängig vom ursprünglichen Auslöser aufrechterhält. Das weit verbreitete neurokognitive Modell benennt prädisponierende, präzipitierende und perpetuierende Faktoren als bedeutend für eine derartige Chronifizierung (Perlis et al., 1997, Perlis et al., 2011). Als prädisponierende Faktoren kommen z. B. genetische



Einflüsse und psychische Eigenschaften in Frage. Präzipitierender Faktor ist typischerweise ein akuter Stressor. Perpetuierende Faktoren erhalten die Krankheit unabhängig davon aufrecht. Ein typisches Beispiel sind vermeintlich schlaffördernde Verhaltensweisen wie die Ausdehnung nächtlicher Bettzeiten. Das neurokognitive Modell geht darüber hinaus davon aus, dass das wiederholte gemeinsame Auftreten Schlaf-assoziiierter Stimuli und Insomnie-bedingter Wachheit im Sinne einer Konditionierung wirkt, die zu einer chronischen Überaktivierung führt. Diese wird auch als Hyperarousal bezeichnet und manifestiert sich auf somatischer, kognitiver sowie kortikaler Ebene. Dabei ist insbesondere die kortikale Ebene von Bedeutung. So findet sich etwa bei Insomnie-Patienten vor allem während des Einschlafens und während des frühen NonREM-Schlafes eine erhöhte Aktivität im Bereich schneller, für den Schlaf nicht typischer Frequenzbänder (Beta und Gamma) (Buysse et al., 2008). Durch die erhöhte kortikale Aktivität kommt es, so das Modell, zu einer vermehrten Verarbeitung externer und interner Stimuli während des Einschlafens und während des NonREM-Schlafes, was das gestörte Ein- und Durchschlafen und die Fehlwahrnehmung des Schlafes erklären könnte (Perlis et al., 2011).

Das neurokognitive Modell erscheint zwar plausibel und kann viele Aspekte der Insomnie integrieren, doch bleiben ursächliche Mechanismen auf neurobiologischer Ebene ohne Erklärung (Buysse et al., 2011). Es gibt Hinweise aus dem Tiermodell, dass bei Insomnie gleichzeitig Aktivitätsmuster auftreten, die für den Schlaf und für den Wachzustand typisch sind (Cano et al., 2008). Dies legt nahe, dass es bei der Insomnie ein Problem bei der Umschaltung zwischen Schlaf und Wachzustand geben könnte. Als Korrelat eines solchen Umschalters zwischen den beiden Zuständen wurde ein Flip-Flop-Modell vorgeschlagen (Saper et al., 2001). Es besagt, dass es eine inhibitorische Innervation zwischen schlaffördernden Kerngebieten wie dem ventrolateralen präoptischen Nucleus und wachheitsfördernden Kerngebieten wie dem Locus coeruleus, dem Nucleus tuberomammillaris und dem Nucleus raphes dorsalis gibt. Wenn entweder die wachheits- oder die schlaffördernden Kerngebiete mehr aktiviert werden, so kippt das Gleichgewicht zu dieser Seite und wird in der Position durch reziproke Inhibition stabilisiert. Ein Versuch, die gleichzeitige Aktivität beider Systeme bei der Insomnie zu erklären, besteht darin, dass beide Seiten maximal aktiviert werden, die wachheitsfördernde Seite durch Input aus dem Kortex und dem limbischen System und die schlaffördernde Seite durch Input aus dem zirkadianen Prozess C und dem homöostatischen Prozess S (Perlis et al., 2011). In der Folge kommt es zu einem instabilen Zustand des Flip-Flop-Schalters, der das gleichzeitige Auftreten von Aktivitätsmustern des Schlafes und des Wachzustandes erklären könnte.

Die Diagnose der primären Insomnie kann in der überwiegenden Zahl der Fälle mit Hilfe der klinischen Anamnese, Fragebögen und dem Führen eines Schlaftagebuchs gestellt werden

(Riemann et al., 2011). Eine PSG ist nur bei chronischen therapierefraktären Insomnien oder bei Verdacht auf eine spezifische organische Schlafstörung indiziert. Differenzialdiagnostisch müssen immer organische und psychische Erkrankungen als Auslöser ausgeschlossen werden.

In der Therapie der Insomnien gibt es medikamentöse und nicht medikamentöse Ansätze. Bei kognitiv-verhaltenstherapeutischen Strategien kommen u. a. Psychoedukation, Schlafhygiene, Entspannungs- und Achtsamkeitsübungen, Stimuluskontrolle und Schlafrestriktion zum Einsatz (Mayer, 2011). Dabei hat sich eine Kombination verschiedener Methoden und die Durchführung in der Gruppe als besonders effektiv erwiesen (Mayer et al., 2009). Dies gilt für die Kurz- und für die Langzeittherapie. In der medikamentösen Therapie sind Benzodiazepinrezeptoragonisten, Antihistaminika, pflanzliche Präparate, Opipramol, Chloralhydrat und ein Melatoninagonist offiziell zugelassen (Mayer, 2011). Zudem werden immer häufiger sedierende Antidepressiva und niedrigpotente Antipsychotika eingesetzt. Die Studienlage spricht am ehesten für die Effektivität einer kurzzeitigen Verwendung von Benzodiazepinrezeptoragonisten und sedierenden Antidepressiva. Zur häufig vorkommenden Langzeiteinnahme gibt es bisher kaum Studien (Mayer et al., 2009). Trotz relativ hoher Ansprechraten, insbesondere bei kognitiv-verhaltenstherapeutischen Strategien, erreichen bei weitem nicht alle Patienten zufrieden stellende Therapieergebnisse, sodass weiterhin ein erheblicher Forschungsbedarf besteht.

## **1.2. Transkranielle Elektrostimulation**

### **1.2.1. Techniken nicht-invasiver Hirnstimulation**

Die transkranielle Elektrostimulation zählt zu den Techniken nicht-invasiver Hirnstimulation. Unter nicht-invasiver Hirnstimulation kann man im weitesten Sinne die direkte Beeinflussung von Vorgängen im Gehirn durch die intakte Schädeldecke verstehen. In den letzten Jahrzehnten ist das wissenschaftliche Interesse an diesbezüglichen Techniken enorm gestiegen. Ein bedeutender Schritt war dabei die Beschreibung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) im Jahre 1985 (Barker et al., 1985). Neben TMS hat sich inzwischen insbesondere auch die transkranielle Elektrostimulation mit schwachem Gleichstrom (englisch: Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) als vielversprechend erwiesen. Sowohl TMS als auch tDCS können die Stimulation überdauernde Effekte bewirken und gelten als aussichtsreiche Ansätze in der Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen wie Schlaganfall, Depression und chronischem Schmerz (Lefaucheur, 2009, Nitsche und Paulus, 2011). Neben diesen schon vergleichsweise etablierten Verfahren sind auch neue Methoden wie etwa die Stimulation mit statischen Magnetfeldern (Oliviero et al., 2011) oder mit Laserlicht (Hashmi et al., 2010) in der Erprobung.

---

## **1.2.2. Transkranielle Elektrostimulation**

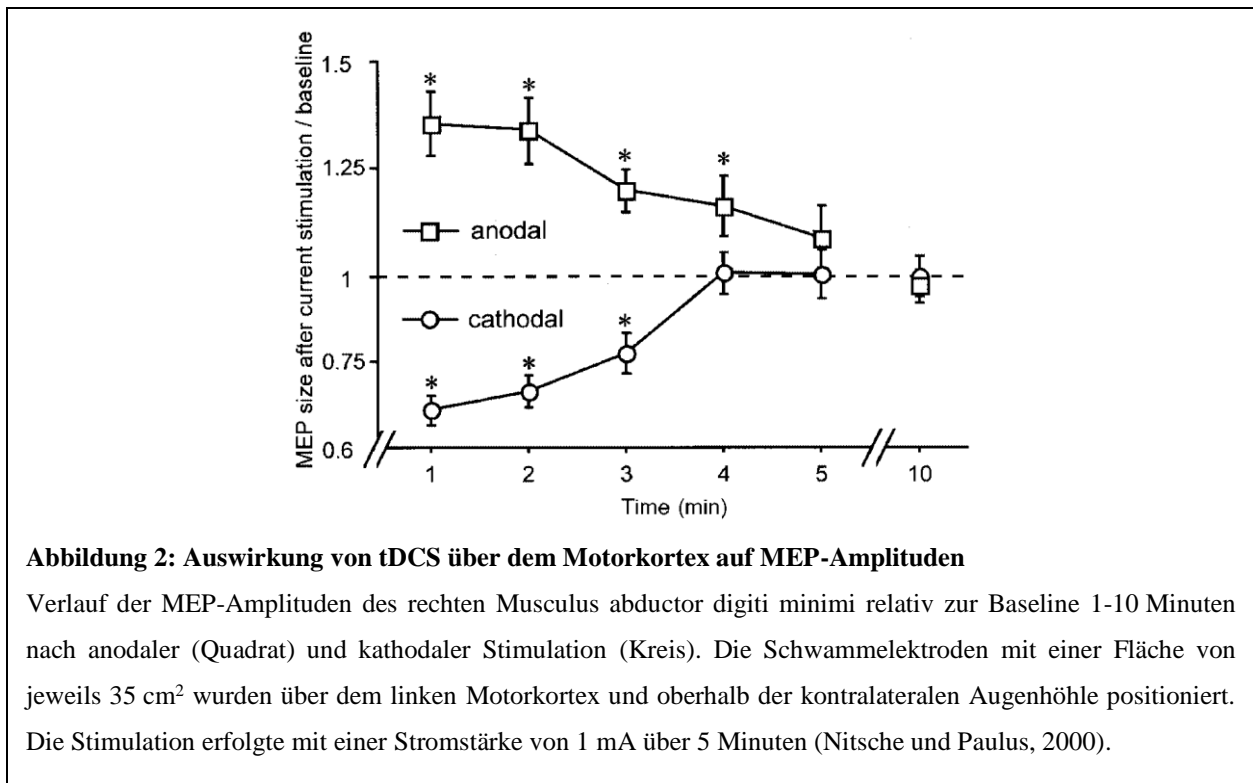
### **1.2.2.1. Hintergrund**

Die Idee, das Gehirn mit elektrischem Strom zu beeinflussen, ist nicht neu. Bereits in der Antike finden sich Beschreibungen, denen zu Folge durch das Auflegen von lebendigen elektrischen Fischen auf den Kopf chronische Kopfschmerzen gelindert werden konnten (Priori, 2003). Insbesondere in Folge der Arbeit von Galvani und Volta Ende des 18. Jahrhunderts rückte die Wirkung von elektrischem Strom auf den menschlichen Körper und in diesem Rahmen auch auf das Gehirn ins Interesse der Forschung. Demzufolge gab es bis zum ausgehenden 20. Jahrhundert bereits eine große Anzahl an Studien zu verschiedensten Varianten transkranieller Elektrostimulation. So wurde beispielsweise bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts unter den weit gefassten Oberbegriffen Elektroschlaf bzw. später Kranielle Elektrostimulation (englisch: Cranial Electrotherapy Stimulation, CES) die Wirkung im Hinblick auf Schlaf und Schlafstörungen erprobt (Guleyupoglu et al., 2013). Trotz der großen Bemühungen spielte transkranielle Elektrostimulation jedoch mit Ausnahme der Elektrokonvulsionstherapie bis zum Ende des 20. Jahrhunderts keine bedeutende Rolle (Priori, 2003). Als Ursachen können u. a. eine große methodische Inhomogenität der Studien, widersprüchliche Ergebnisse sowie das Aufkommen neuer Behandlungsmethoden wie z. B. der Psychopharmaka angesehen werden. Die transkranielle Elektrostimulation mit schwachen Strömen hat sich inzwischen zu einem Forschungsgebiet von großem Interesse entwickelt. Der Beginn der Wiederentdeckung und intensiven Weiterentwicklung dieser alten Technik lag im ausgehenden 20. Jahrhundert, nicht zuletzt auch deshalb, weil man inzwischen Methoden wie TMS hatte, um Effekte der Stimulation wie eine veränderte kortikale Erregbarkeit objektivieren zu können (Priori, 2003).

### **1.2.2.2. tDCS**

Bereits in Tierversuchen der 1960er Jahre konnte gezeigt werden, dass schwacher, über intrakranielle Elektroden applizierter Gleichstrom die Erregbarkeit des Kortex beeinflussen kann (Bindman et al., 1964). Diese Effekte konnten bei entsprechender Applikationsdauer die eigentliche Stimulation überdauern. Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen konnte später gezeigt werden, dass schon relativ schwache elektrische Ströme in der Lage sind, die intakte Schädeldecke zu penetrieren und so den Kortex zu erreichen (Nitsche et al., 2008). Vor nicht einmal 20 Jahren wurde am Beispiel des Motorkortex der Nachweis erbracht, dass solche nicht-invasiv applizierten schwachen elektrischen Ströme auch beim Menschen die kortikale Erregbarkeit beeinflussen können (Priori et al., 1998, Nitsche und Paulus, 2000). Dazu wurde

tDCS für einen definierten Zeitraum über dem Motorkortex appliziert und die Amplitude von per TMS ausgelösten motorisch evozierten Potentialen (MEP) vor und nach der Stimulation verglichen. Es zeigte sich, dass entgegengesetzte Polaritäten unterschiedliche Wirkungen haben und dass die erzielten Effekte die Stimulation überdauern können (Nitsche und Paulus, 2000). Die Positionierung der anodalen Elektrode über dem Motorkortex, in der Regel als anodale Stimulation bezeichnet, führte zu verstärkten, kathodale Stimulation zu verringerten MEP. Abbildung 2 vermittelt einen Eindruck der Ergebnisse.



Zur Erklärung der Effekte von tDCS geht man von einer neuromodulatorischen Funktion aus (Stagg und Nitsche, 2011). Im Gegensatz zu TMS induziert tDCS nicht direkt Aktionspotentiale. Dazu wären deutlich höhere Stromstärken erforderlich. Die Vorstellung ist, dass durch tDCS das Membranpotential von Neuronen beeinflusst werden kann und sich in Folge dessen die Erregbarkeit verändert. Dabei wird anodalem tDCS eine depolarisierende und kathodalem tDCS eine hyperpolarisierende Wirkung zugeschrieben. Während kurzzeitige Effekte auf diese Art und Weise erklärbar sind, wird für über die Stimulation hinaus andauernde Effekte eine Beeinflussung der Neuroplastizität als ursächlich angenommen. Experimente mit verschiedenen Rezeptoragonisten und -antagonisten deuten darauf hin, dass wahrscheinlich Mechanismen wie Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression eine Rolle spielen (Nitsche und Paulus, 2011). Inzwischen konnte gezeigt werden, dass tDCS nicht nur über dem Motorkortex Effekte hat. So ist z. B. auch die Beeinflussung der visuellen Wahrnehmung und kognitiver Prozesse bei

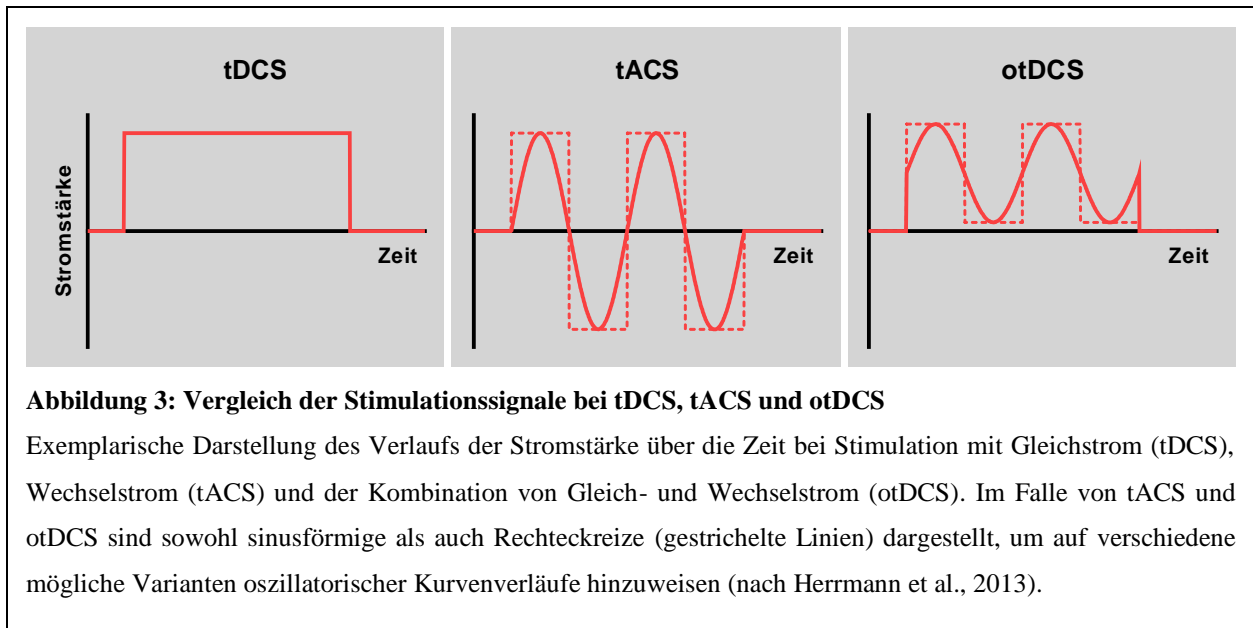
Stimulation des visuellen bzw. des dorsolateralen präfrontalen Kortex möglich (Antal et al., 2001, Fregni et al., 2005b). Da viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen mit einer pathologisch veränderten neuronalen Aktivität einhergehen, liegt es nahe, tDCS auch auf einen möglichen therapeutischen Nutzen hin zu untersuchen. In diesem Rahmen konnte bereits in mehreren Studien eine verbesserte motorische Funktion bei Schlaganfallpatienten in Folge von anodalem tDCS über dem Motorkortex der betroffenen Seite, aber auch bei kathodalem tDCS über der nicht betroffenen Seite gefunden werden (Fregni et al., 2005a, Hummel et al., 2005). Man geht davon aus, dass es in Folge eines Schlaganfalls kompensatorisch zu einer Überaktivität der nicht betroffenen Seite kommt, die gleichzeitig zu einer Hemmung der betroffenen Seite führt und damit deren Rehabilitations-Potential verschlechtert. Durch tDCS, so die Hypothese, wird u. a. dieser Dysbalance zwischen den beiden Hemisphären entgegen gewirkt. Des Weiteren gibt es vielversprechende Ergebnisse zu Depression (Boggio et al., 2008), chronischen Schmerzen (Fregni et al., 2006) und einer Reihe weiterer Erkrankungen (für eine Übersicht siehe z. B. Nitsche et al., 2008, Nitsche und Paulus, 2011).

Für die Wirkung von tDCS ist letztlich die räumliche Ausbreitung des elektrischen Feldes im Gehirn entscheidend. Welche Wirkungen es dort entfaltet, hängt von einer Vielzahl an Faktoren wie der Orientierung des elektrischen Feldes relativ zu den Neuronen, Zelltyp und Zellmorphologie sowie dem aktuellen Zustand des Gehirns ab (Miranda et al., 2013). Von Seiten der transkraniellen Elektrostimulation sind Position, Art und Größe der Elektroden sowie Polarität, Dauer und Intensität der Stimulation die wichtigsten Einflussfaktoren (Nitsche et al., 2008). Der Strom wird über zwei oder mehr Elektroden, wovon zumindest eine am Kopf positioniert ist, appliziert. In der Regel finden Gummi-Elektroden mit einer Fläche von 25 bis 35 cm<sup>2</sup> Verwendung, wobei der Kontakt zur Kopfhaut mit angefeuchteten Schwämmen hergestellt wird. Da es sich um Gleichstrom handelt, ist die Polarität von Bedeutung. Befindet sich die anodale Elektrode über der Zielstruktur, so spricht man von anodaler Stimulation. Jedoch gibt es immer auch eine kathodale Elektrode, um den Stromfluss zu gewährleisten. Diese zweite Elektrode wird häufig als Referenzelektrode bezeichnet, was jedoch nicht bedeutet, dass unter dieser Elektrode keine Effekte auftreten können (Nitsche et al., 2008). Als Maß für die Intensität der Stimulation wird in der Regel die Stromstärke pro Fläche angegeben, d. h. die elektrische Stromdichte. Die übliche Stromstärke beträgt 1-2 mA. Kleinere Elektroden haben bei identischer elektrischer Stromdichte im Vergleich zu größeren Elektroden eine höhere Fokalität (Nitsche et al., 2007). Im Vergleich zu anderen Techniken wie TMS ist sie jedoch trotzdem recht gering. Neue Ansätze zur Erhöhung der Fokalität sind kopffern befindliche Referenzelektroden und die Verwendung von mehreren kleinen Elektroden in einer definierten Anordnung (Nitsche

und Paulus, 2011). Die elektrische Stromdichte muss ein gewisses Mindestmaß erreichen, damit das elektrische Feld auf kortikaler Ebene stark genug ist, um einen Effekt zu erzielen. Damit ein solcher auch über die Stimulation hinaus andauert, muss mit aktuell verwendeten Stimulationsparametern mehrere Minuten lang stimuliert werden. Beim bereits erwähnten Experiment von Nitsche und Paulus etwa musste mindestens 3 Minuten lang stimuliert werden, um einen die Stimulation überdauernden Effekt zu erzielen (Nitsche und Paulus, 2000). Entscheidend ist somit nicht nur, mit welcher elektrischen Stromdichte stimuliert wird, sondern auch, wie viel Strom insgesamt appliziert wird. Sowohl bei der elektrischen Stromdichte als auch bei der Stimulationsdauer scheint es jedoch keinen linearen Zusammenhang zur Wirkung zu geben. Zwar lässt sich in einem gewissen Rahmen durch eine Erhöhung von Stimulationsdauer und elektrischer Stromdichte ein größerer Effekt bewirken (Nitsche und Paulus, 2001, Iyer et al., 2005), doch lässt sich dies nicht beliebig fortsetzen. Einerseits limitieren Nebenwirkungen die Erhöhung der Parameter, andererseits muss z. B. auch bedacht werden, dass mit Erhöhung der elektrischen Stromdichte andere Zellpopulationen aktiviert werden können und dass sich das elektrische Feld im Kortex nicht linear erhöht (Miranda et al., 2009, Stagg und Nitsche, 2011). Zudem scheint es einen Unterschied zu machen, ob man wiederholt stimuliert oder einen einzelnen Stimulationsblock immer weiter verlängert (Monte-Silva et al., 2010).

### **1.2.2.3. Stimulation mit oszillatorischer Komponente**

Rhythmische Aktivitäten spielen im Gehirn eine große Rolle. Es liegt daher nahe, dies auch in Überlegungen zur transkraniellen Elektrostimulation zu berücksichtigen. Dementsprechend wird neben der Stimulation mit Gleichstrom zunehmend auch die Stimulation mit oszillierenden Strömen untersucht. Der Ansatz erscheint vielversprechend. Statt wie bisher bestimmte kognitive Prozesse und dabei beobachtete Oszillationen miteinander zu korrelieren, bietet die Stimulation mit oszillatorischer Komponente potentiell die Möglichkeit, direkt kausale Zusammenhänge zwischen der Beeinflussung bestimmter endogener Oszillationen und dadurch veränderten kognitiven Prozessen zu zeigen (Herrmann et al., 2013). Die wohl einfachste Variante ist die Stimulation mit reinem Wechselstrom einer bestimmten Frequenz (englisch: Transcranial Alternating Current Stimulation, tACS). Andere Varianten bestehen in der Kombination von Gleich- und Wechselstrom (englisch: Oscillatory tDCS, otDCS) oder auch in der Stimulation mit vielen verschiedenen Frequenzen gleichzeitig, z. B. mit Rauschen (englisch: Transcranial Random Noise Stimulation, tRNS). Abbildung 3 zeigt schematisch eine Auswahl der erläuterten Stimulationssignale.



All den erwähnten Techniken ist die Vorstellung gemeinsam, dass man durch die Stimulation prinzipiell endogene Oszillationen des Gehirns frequenzabhängig beeinflussen kann (Reato et al., 2013b). Hinweise dafür, dass dies tatsächlich möglich ist, geben Studien am Tiermodell und am Menschen. So konnte etwa in Experimenten am Frettchen gezeigt werden, dass Neuronen synchron zu über Stimulationselektroden applizierten Wechselströmen feuern (Fröhlich und McCormick, 2010). Beim Menschen konnte in Folge von okzipitaler Stimulation mit tACS im Bereich der individuellen Alpha-Frequenz der untersuchten Probanden die Amplitude der Alpha-Wellen erhöht werden (Zaehle et al., 2010). Eine neuere, ähnlich geartete Studie zeigte die Stimulation überdauernde Effekte von mindestens 30 Minuten (Neuling et al., 2013). Inzwischen konnten auch in praktisch allen anderen EEG-typischen Frequenzbändern Hinweise auf frequenzabhängige Stimulationseffekte gefunden werden: von Frequenzen  $< 1$  Hz (Marshall et al., 2006a) über das Theta- (Polanía et al., 2012) und Beta-Band (Pogosyan et al., 2009) bis hin zum Gamma-Band (Strüber et al., 2014).

Bei Stimationsfrequenzen im Bereich des EEG-Spektrums geht man davon aus, dass die Effekte vor allem durch Mechanismen wie die Synchronisierung der Aktivität vieler einzelner Neuronen zu erklären sind (Antal und Paulus, 2013). Interessanterweise scheinen dabei neuronale Netzwerke Stimulationseffekte durch ihre Verschaltung sogar verstärken zu können und so im Gegensatz zu isolierten Neuronen empfindlicher für Wechselstrom als für Gleichstrom zu sein (Reato et al., 2013b). Bei Frequenzen, die oberhalb des EEG-Spektrums liegen und bei tRNS spielen wahrscheinlich andere Mechanismen eine Rolle (Antal und Paulus, 2013).

Genau wie tDCS, so könnte auch die transkranielle Elektrostimulation mit oszillatorischer Komponente in Zukunft eine Therapieoption darstellen. Abnormale oszillatorische Muster treten

z. B. bei Schizophrenie und Morbus Parkinson auf (Antal und Paulus, 2013). Daher könnten sich insbesondere diese Erkrankungen für eine Therapie mit oszillatorischer Stimulation eignen. Hier ist die Studienlage jedoch noch wesentlich weniger fortgeschritten als bei tDCS.

Es liegt nahe, dass bezüglich der Einflussfaktoren auf die Wirkung der Stimulation ähnliches gilt, wie für tDCS. Gibt es keine Gleichstromkomponente, so entfällt die Frage der Polarität. Zusätzlich sind jedoch aufgrund der oszillatorischen Komponente weitere Aspekte wie Frequenz und Phase des Stimulationssignals von Bedeutung (Antal und Paulus, 2013). Neben einer reinen Sinuskurve sind auch andere Stimulationssignale wie etwa Rechteck- und Trapezreize denkbar. Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen, dass die Kurvenform des Stimulationssignals und dabei insbesondere der Anstieg des Polaritätswechsels Auswirkungen auf die Effekte der Stimulation haben kann (Fröhlich und McCormick, 2010).

#### **1.2.2.4. so-tDCS**

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Variante von otDCS betrachtet werden, bei der mit einer Kombination von Gleichstrom und einer langsamen oszillatorischen Komponente von zumeist 0,75 Hz stimuliert wird. Diese Art der Stimulation wird als „Slow Oscillatory tDCS“ (so-tDCS) und als „Transcranial Slow Oscillatory Stimulation“ (tSOS) bezeichnet (Bergmann et al., 2009, Kirov et al., 2009). Im Folgenden wird der Begriff so-tDCS verwendet.

Die meisten Studien zu so-tDCS kommen aus der Gedächtnisforschung. Es gilt heute als wissenschaftlich gesichert, dass langsame Oszillationen (englisch: Slow Oscillations, SO) mit einer Frequenz  $< 1$  Hz während des NonREM-Schlafes und dabei insbesondere während des SWS von großer Bedeutung für die Gedächtniskonsolidierung sind (Marshall und Born, 2007). Die Grundidee hinter so-tDCS ist es, eben diese SO mittels Stimulation zu beeinflussen und dadurch gleichzeitig auf die Gedächtniskonsolidierung einzuwirken. Diesen Zusammenhang untersuchten erstmals Marshall und Kollegen, indem sie gesunde Probanden während des NonREM-Schlafes insgesamt 25 Minuten lang mit so-tDCS bei einer Frequenz von 0,75 Hz stimulierten (Marshall et al., 2006a). Im Vergleich zur Plazebo-Stimulation konnte unmittelbar in Folge der aktiven Stimulation eine erhöhte Aktivität im Bereich der frontalen SO und im Bereich der langsamen Spindeln (8-12 Hz) gefunden werden. Zudem zeigten die Probanden am nächsten Morgen eine verbesserte Leistung bei der Wiedergabe am Vorabend gelernter deklarativer Gedächtnisinhalte. Das Experiment wurde seitdem in 3 Studien in sehr ähnlicher Art und Weise wiederholt. Göder und Kollegen konnten bei Schizophrenie-Patienten eine geringere Vergesslichkeit bei einer deklarativen Gedächtnisaufgabe feststellen (Göder et al., 2013). Schlafparameter blieben unbeeinflusst. Eine Studie von Reato und Kollegen konzentrierte sich



auf EEG-Veränderungen (Reato et al., 2013a). Physiologischerweise ist der Anteil des SWS und damit auch die Ausprägung der SO vor allem am Anfang der Nacht am höchsten und wird im Verlauf der Schlafzyklen immer weniger. In der Studie von Reato und Kollegen konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass die Abnahmegeschwindigkeit der Ausprägung der SO in der Schlafzeit nach so-tDCS verlangsamt wird. Als ursächlich wird angenommen, dass während der Stimulation die SO verstärkt und damit gleichzeitig auch schneller abgebaut werden. Dies wiederum könnte Ausdruck dafür sein, dass der tagsüber angestaute homöostatische Schlafdruck während der Stimulation schneller abgebaut wird.

Im Gegensatz dazu war es in einer Studie mit älteren gesunden Probanden nicht möglich, die EEG-Veränderungen und die verbesserte Gedächtniskonsolidierung zu replizieren (Eggert et al., 2013). Dies wird zum einen auf eine verringerte Gedächtniskonsolidierung während des Schlafes mit zunehmendem Alter zurückgeführt. Zum anderen nimmt mit dem Alter der Anteil des SWS am Gesamt-Schlaf ab, was dazu geführt haben könnte, dass insgesamt weniger Stimulationszeit in Abschnitte mit SWS gefallen sein könnte.

In einer tagsüber durchgeführten Studie wurde während eines kurzen Schlafes am Nachmittag ebenfalls im NonREM-Schlaf stimuliert (Antonenko et al., 2013). Die Gedächtnisaufgaben begannen im Gegensatz zu den oben genannten Studien erst nach dem Schlaf. Im Einklang mit früheren Ergebnissen konnten ein vertiefter SWS und mehr SWA in Folge der Stimulation beobachtet werden. Zudem fand sich eine verbesserte Leistung bei Aufgaben des deklarativen Gedächtnisses. Dies wurde als Ausdruck dafür gesehen, dass SWS und die damit verbundene SWA nicht nur eine konsolidierende Funktion hat, sondern auch die Aufnahme neuer Informationen nach dem Schlaf erleichtert.

Neben den Untersuchungen während des Schlafes gibt es auch eine Studie, bei der so-DCS tagsüber im Wachzustand appliziert wurde. Kirov und Kollegen fanden in Folge der Stimulation eine frontal erhöhte SO-Aktivität (0,4-1,2 Hz), eine weit verbreitete erhöhte Theta-Aktivität (4-8 Hz) sowie zum Teil auch eine erhöhte Beta-Aktivität (15-25 Hz) (Kirov et al., 2009). Dabei war die spätere Wiedergabe während des Versuchstages gelernter deklarativer Gedächtnisinhalte besser, wenn während des Lernens und somit während der Enkodierung stimuliert wurde. Sie blieb unverändert, wenn nach dem Lernen und somit während der Konsolidierungsphase stimuliert wurde. Während SO und Theta-Aktivität sowohl bei der Stimulation während des Lernens als auch nach dem Lernen erhöht waren, war die Beta-Aktivität lediglich bei der Stimulation nach dem Lernen erhöht. Um unspezifische Wirkungen der Stimulation wie eine veränderte Schläfrigkeit auszuschließen, wurden zwar geeignete Kontrolltests verwendet, jedoch wurden diese jeweils in einem relativ großen zeitlichen Abstand zur Stimulation dargeboten. Für

die im Vergleich zu den Experimenten während des Schlafes abweichenden Ergebnisse wird der unterschiedliche Aktivitätszustand des Gehirns als ursächlich angesehen. Dabei spielt diesbezüglich offensichtlich nicht nur der Unterschied zwischen Wachzustand und NonREM-Schlaf eine Rolle, sondern auch, ob man während des Lernens und damit in einem aktiven Wachzustand oder nach dem Lernen und damit in einem ruhigen Wachzustand stimuliert.

#### **1.2.2.5. Sicherheit der Technik**

Der überwiegende Teil der Untersuchungen zur Sicherheit von transkranieller Elektrostimulation mit schwachen Strömen bezieht sich auf tDCS. Nach bisherigen Erkenntnissen handelt es sich bei der Stimulation mit den aktuell üblichen tDCS-Protokollen um eine sichere Technik.

Epileptische Anfälle bei Gesunden, wie sie als Nebenwirkung von TMS auftreten können, traten bisher weder im Tiermodell noch beim Menschen auf (Nitsche et al., 2008). Durch die Stimulation bedingte Nebenwirkungen sind meistens gering ausgeprägt und von kurzer Dauer. Am häufigsten sind nach einer Metaanalyse, die 209 Experimente ausgewertet hat, Empfindungen unter den Elektroden wie Jucken (39,3 %), Kribbeln (22,2 %), Brennen (8,7 %) und ein unangenehmes Gefühl (10,4 %) sowie Kopfschmerzen (14,8 %) (Brunoni et al., 2011). Andere Autoren beschreiben als weitere Nebenwirkungen moderate Schläfrigkeit, Übelkeit, Schwindel und Hautirritationen (Poreisz et al., 2007, Nitsche et al., 2008). Eine leichte Rötung unter den Elektroden ist relativ häufig und nicht von vornherein pathologisch. Sie ist womöglich durch eine stimulationsbedingte Vasodilatation bedingt (Durand et al., 2002). Pathologische Hautirritationen treten vor allem dann auf, wenn auf vorgeschädigter Haut stimuliert wird oder wenn der Übergangswiderstand zur Kopfhaut zu hoch ist (Palm et al., 2008, Frank et al., 2010, Loo et al., 2011). Letzteres kann durch Austrocknen der Elektroden bei längerer Stimulation oder durch Verwendung von Leitungswasser an Stelle von Kochsalzlösung bedingt sein.

Empfindungen unter den Elektroden, die mit Abstand häufigste Nebenwirkung, sind in der Regel am Anfang einer Stimulationssitzung am stärksten ausgeprägt (Nitsche et al., 2008). Es können auch Lichtwahrnehmungen, sogenannte Phosphene, auftreten. Zur Minimierung dieser Effekte empfiehlt es sich, am Anfang der Stimulation den Stromfluss über einige Sekunden bis zum Maximum zu steigern und am Ende wieder abfallen zu lassen. Trotzdem ist es häufig nicht möglich, Missempfindungen unter den Elektroden komplett auszuschließen. Um dennoch eine zuverlässige Verblindung der Probanden zu gewährleisten, wird statt einer echten Placebo-Stimulation, während der gar kein Strom fließt, häufig eine sogenannte Sham-Stimulation verwendet. Bei dieser fließt zu Anfang der gleiche Strom wie während der aktiven Stimulation. Jedoch wird er früher, beispielsweise nach 30 Sekunden, abgeschaltet. Da man sich in der Regel

recht schnell an die Empfindungen während des Stromflusses gewöhnt, wird das vorzeitige Abschalten meist nicht bemerkt. Verschiedene Studien belegen, dass auf diese Art und Weise eine zuverlässige Verblindung erreicht werden kann (Gandiga et al., 2006, Poreisz et al., 2007).

Heute übliche tDCS-Protokolle wurden in mehreren Studien im Hinblick auf verschiedene Sicherheitsparameter untersucht. Dabei fand man weder erhöhte Temperaturen unter den Elektroden und erhöhte Serumwerte für die Neuronenspezifische Enolase, noch EEG- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Veränderungen im Sinne einer Schädigung (Nitsche et al., 2008). Tierversuche unterstützen diese Ergebnisse. In einer Studie an Ratten traten Schädigungen des Gehirns erst bei einer applizierten Strommenge auf, die im Vergleich zu Studien am Menschen etwa um den Faktor 100 größer war (Liebetanz et al., 2009).

Auch wenn es sich allem Anschein nach um eine sichere Technik handelt, so gibt es immer noch viele unbekannt Variablen (Brunoni et al., 2011). Prinzipiell sollten möglichst alle Nebenwirkungen aktiv und systematisch erfasst werden. Insbesondere bei höherer Stromstärke und längerer Stimulationsdauer sollte zudem die Erfassung von Sicherheitsparametern erwogen werden (Nitsche et al., 2008). Dafür sind beispielsweise kognitive Tests, EEG- und MRT-Aufzeichnungen sowie Parameter für neuronale Schädigung im Blut geeignet.

### **1.2.3. Ethische Aspekte**

Die verschiedenen Techniken der nicht-invasiven Hirnstimulation stellen vielversprechende Methoden dar, die in absehbarer Zukunft Einzug in den klinischen Alltag halten könnten. Die Möglichkeiten scheinen momentan sehr weit gefächert zu sein.

Trotz oder vielleicht auch gerade wegen der großen Erwartungen sollten im Hinblick auf die weitere Forschung ethische Aspekte nicht vernachlässigt werden. Gegenstand der Forschung ist immerhin ausdrücklich die temporäre oder sogar die langzeitige Beeinflussung von Vorgängen im Gehirn. Es gibt viele Ansichten darüber, wie diese Vorgänge mit den vielen Aspekten, die eine Person ausmachen, zusammenhängen. Die wenigsten werden jedoch bestreiten, dass sie höchstwahrscheinlich in ganz elementarer Weise damit verbunden sind. In Anbetracht dessen lässt sich etwa die Frage stellen, inwieweit es sich hier tatsächlich um eine „nicht-invasive“ Technik handelt (Davis und van Koningsbruggen, 2013). Es mag bei pathologischen Vorgängen wie etwa bei einem Schlaganfall sinnvoll und intuitiv moralisch richtig sein, das Gleichgewicht zwischen den beiden Hemisphären wiederherzustellen. Allerdings sind auch andere Szenarien denkbar. So könnte etwa die Verbesserung und Optimierung von Denkprozessen beim Gesunden im Sinne eines sogenannten Neuroenhancement ein mögliches Ziel darstellen. Auch gibt es bereits Publikationen, die eine Beeinflussung des moralischen Urteils durch tDCS verkünden

(Fumagalli et al., 2010). Unerwartete Stimulationseffekte wie Verhaltensänderungen, die zu Konflikten mit dem Gesetz führen, mögen unwahrscheinlich sein, aber könnte man etwa einen Probanden in diesem Fall für seine Taten verantwortlich machen (Heinrichs, 2012)?

Die genannten Beispiele sollen die weitere Forschung zur nicht-invasiven Hirnstimulation keineswegs kategorisch ausschließen. Sie demonstrieren, dass es im Kontext dieses Forschungsgebietes eine Vielzahl ethisch relevanter Fragestellungen gibt. Es sollte daher ein verantwortungsvoller Umgang mit den neuen Techniken angestrebt werden und damit verbundene ethische Fragestellungen sollten Platz in einem breiten und offenen Diskurs finden.

### **1.3. Ziel der Arbeit**

Transkranielle Elektrostimulation mit schwachen Strömen ist eine vielversprechende neue Technik, die schon bald eine Therapieoption bei verschiedenen Erkrankungen wie Schlaganfall, Depression und chronischem Schmerz darstellen könnte. Ihr Einfluss auf Schlaf und Schlafstörungen ist bisher nur wenig untersucht worden. Ergebnisse bisheriger Studien zu so-tDCS als einer speziellen Form der transkraniellen Elektrostimulation geben Anlass zur Annahme eines solchen Einflusses. So konnten während des Schlafes SO und SWA beeinflusst werden, die im EEG ein typisches Merkmal von SWS darstellen. Bei Stimulation am Tag kam es vor allem zu einer erhöhten Theta-Aktivität, welche in verschiedenen Studien mit starker Schläfrigkeit und einem erhöhten homöostatischen Schlafdruck in Verbindung gebracht wurde.

Bisherige Untersuchungen zu so-tDCS legten den Fokus auf Lernen und Gedächtnis und beinhalteten fast ausschließlich eine Stimulation während des Schlafes. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte ausgehend von einer Studie mit Stimulation während des Wachzustandes eine Pilotstudie an gesunden Probanden durchgeführt werden, in der schlafbezogene Parameter im Vordergrund stehen. Ziel war dabei die Replikation der beschriebenen EEG-Veränderungen. Zudem wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Probanden in Folge aktiver Stimulation schläfriger werden als im Vergleich zur Sham-Stimulation, was anhand geeigneter Parameter erfasst werden sollte. Als möglicher ursächlicher Mechanismus wurde zum einen eine Erhöhung des homöostatischen Schlafdrucks und zum anderen eine allgemeine Verstärkung langsamer Frequenzen und damit eine Verschiebung des Aktivitätszustandes des Gehirns in Richtung Schlaf angenommen.

Der Hintergrund der Untersuchungen war dabei ein möglicher zukünftiger Nutzen im Hinblick auf das häufige und oft nur unzureichend zu therapierende Krankheitsbild der Insomnie. Sowohl bei der Stimulation während des Wachzustandes als auch während des Schlafes ist vorstellbar, dass Insomnie-Patienten von so-tDCS profitieren könnten.

## **2. Methodik**

### **2.1. Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss der Applikation von so-tDCS am Tag während des ruhigen Wachzustandes auf das EEG und Parameter für Schläfrigkeit bei gesunden Probanden untersucht werden. Dazu wurde eine zum Teil doppelblinde und zum Teil einfachblinde, sham-kontrollierte, randomisierte Crossover-Studie durchgeführt.

Die Studie war Teil des EU-Projektes „Hyper Interaction Viability Experiments“ (HIVE) und wurde in diesem Rahmen durch Mittel der Europäischen Kommission finanziert. Das Projekt lief von 2008 bis 2012 im Kontext des „7th Framework Programme – Information and Communication Technologies – Future and Emerging Technologies Open Scheme“ (EU-Projekt EU FP7 FET Open #222079).

Der Studienplan wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, vorgelegt und erhielt am 23.09.2010 ein positives Votum unter der Antragsnummer EA1/219/10. Zusätzlich wurden alle Experimente im Rahmen des HIVE-Projektes durch eine externe Ethikkommission begutachtet. Basierend auf den Ergebnissen des Studienabschnitts 1 schloss sich nach einer Reihe von Pilot-Experimenten der Studienabschnitt 2 an. Alle zusätzlichen Experimente wurden von der Ethikkommission in Form von Amendments akzeptiert. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki. Alle Probanden gaben nach Aufklärung über die Studie ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme und zur Erhebung der Daten. Sie erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung. Die Studienteilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden.

#### **2.1.1. Probanden**

Für die Studie wurden schlafgesunde Probanden im Alter von 18 bis 35 Jahren gesucht. Die Suche erfolgte über die E-Mail-Verteiler der Charité – Universitätsmedizin Berlin für Studien und für Studenten, per Mitteilung im Intranet und per Aushang. Um die Eignung der potentiellen Probanden für die Studie zu gewährleisten, wurden eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert, die während der Voruntersuchung im Rahmen einer schlafbezogenen Anamnese sowie anhand von Fragebögen untersucht wurden. Sie können der Tabelle 2 entnommen werden.

**Tabelle 2: Ausschlusskriterien**

Legende: BMI: Body Mass Index, ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

<b>Studienabschnitt</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>1</b>	Internistische Erkrankung Neurologische und psychiatrische Erkrankungen Schwangerschaft BMI > 30 ESS > 10 PSQI > 5 HADS Teil „Angst“ und/oder HADS Teil „Depressivität“ > 7 Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus Teilnahme an einer anderen Studie mit einem Abstand von $\leq 4$ Wochen
<b>2</b>	wie im Studienabschnitt 1, jedoch zusätzlich: weibliches Geschlecht Raucher

### 2.1.2. Studienablauf

Die Studie wurde im Auftrag des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin in mehreren Etappen vom 26.10.2010 bis zum 28.04.2014 in einem Berliner Schlaflabor durchgeführt. Alle potentiellen Probanden erhielten nach dem ersten Kontakt eine Teilnehmerinformation und bei weiterhin bestehendem Interesse wurde ein Termin zur Voruntersuchung vereinbart. Im Rahmen der Voruntersuchung wurden die potentiellen Probanden zunächst ausführlich über den Zweck der Studie, den genauen Studienablauf und zu erwartende Nebenwirkungen aufgeklärt. Verblieben nach Klärung aller auftretenden Fragen keine weiteren Bedenken, so erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Es wurde eine schlafbezogene Anamnese erhoben sowie Größe und Gewicht bestimmt. Zudem waren die Fragebögen ESS, PSQI und HADS auszufüllen. Waren alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, so konnte der Einschluss in die Studie erfolgen. Basierend auf Erfahrungen bei der Durchführung des Studienabschnitts 1, hatten die Probanden im Studienabschnitt 2 zusätzlich Gelegenheit, sich mit den an den Versuchstagen verwendeten Tests und Fragebögen vertraut zu machen, um Trainingseffekte zu minimieren.

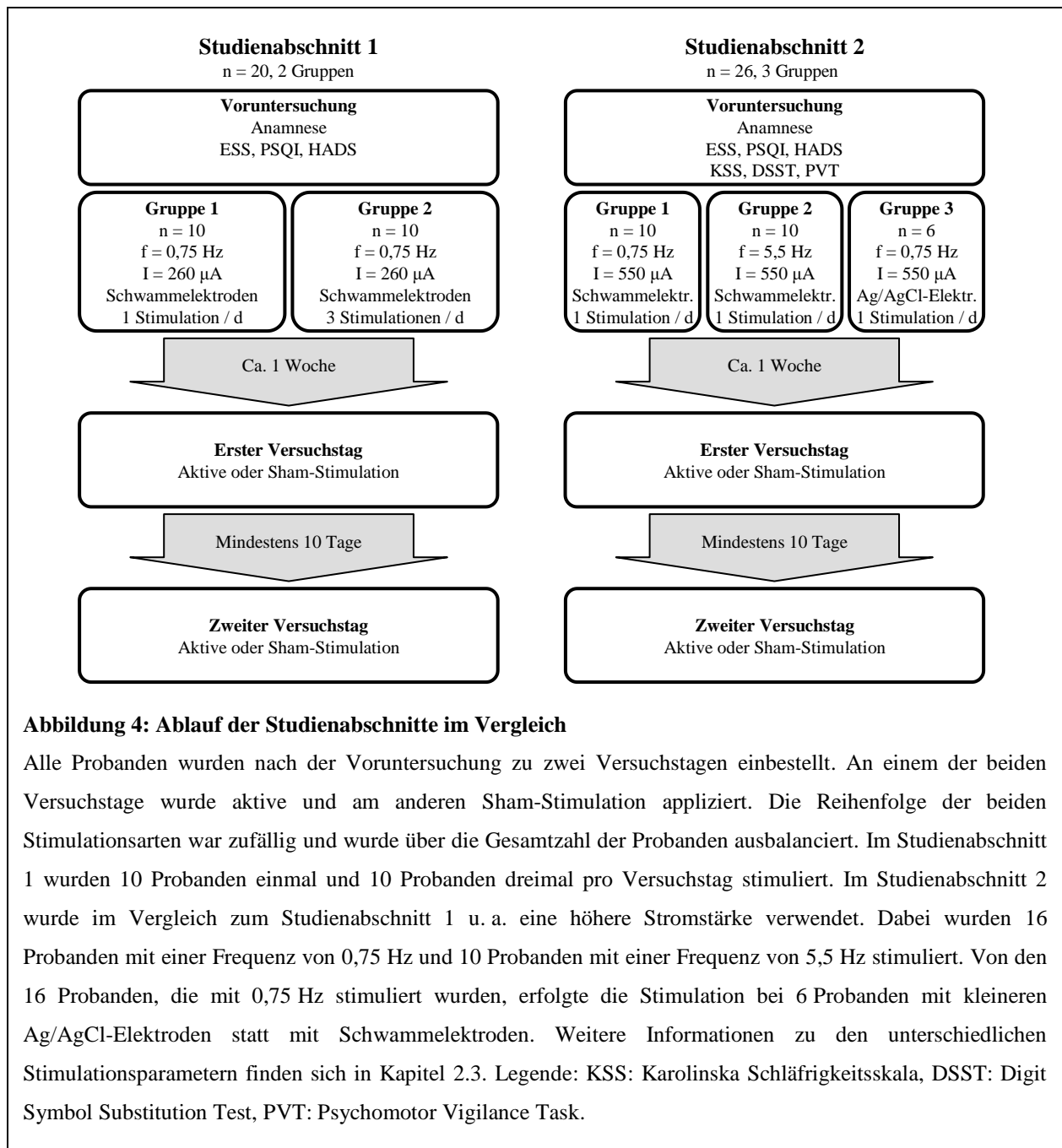
Es gab zwei Studienabschnitte, die wiederum in Gruppen unterteilt waren. Beide Studienabschnitte orientierten sich im Hinblick auf das Stimulationsparadigma an früheren Studien zu so-tDCS (Marshall et al., 2006a, Kirov et al., 2009). Im Studienabschnitt 1 wurde in

Gruppe 1 einmal und in Gruppe 2 dreimal pro Versuchstag stimuliert. Da die Zwischenergebnisse nicht die erwarteten Effekte erkennen ließen, wurden die Stimulationsparameter hinterfragt und basierend auf Simulationsrechnungen und Pilotexperimenten für den Studienabschnitt 2 modifiziert. Dabei wurde in erster Linie die Stromstärke erhöht. In Gruppe 1 und 3 wurde weiterhin die ursprüngliche Frequenz von 0,75 Hz verwendet. Allerdings kamen in Gruppe 3 zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu so-tDCS an Stelle der bisher verwendeten Schwammelektroden kleinere Ag/AgCl-Elektroden zur Anwendung. In Gruppe 2 erfolgte die Stimulation zwar wie in Gruppe 1 mit Schwammelektroden, jedoch wurde eine Frequenz von 5,5 Hz verwendet. Studienabschnitt 1 erfolgte mit doppelter Verblindung, während Studienabschnitt 2 aus technischen Gründen nur einfachblind durchgeführt werden konnte.

Der prinzipielle Ablauf war für beide Studienabschnitte nahezu identisch. Alle Probanden kamen an zwei verschiedenen Tagen zur Stimulation ins Schlaflabor. Jeder erhielt je einmal aktive und einmal Sham-Stimulation. Den Probanden wurde mitgeteilt, dass es sich um zwei verschiedene Stimulationsarten handle und in beiden Fällen ein schwacher Strom fließe. Die Reihenfolge der beiden Stimulationsarten war zufällig und über die Gesamtzahl der Probanden ausbalanciert.

Der erste Versuchstag fand in der Regel etwa eine Woche nach der Voruntersuchung statt. Die Probanden waren aufgefordert, vor den beiden Versuchstagen jeweils ausreichend zu schlafen. Am Tag der Stimulation waren Nikotin, Alkohol, koffeinhaltige Getränke sowie die Einnahme nicht angegebener Medikamente und anderer Substanzen untersagt. Zudem mussten während der Versuche alle elektronischen Geräte ausgeschaltet sein. Die Probanden erschienen 8.00 Uhr morgens im Schlaflabor und wurden zunächst verkabelt. Alle Versuche fanden in einem Raum mit ausschließlich künstlichem Licht statt. Die Raumtemperatur wurde in einem für den Probanden angenehmen Temperaturbereich konstant gehalten. Die Probanden saßen während des Versuchs auf einem gepolsterten Stuhl. Gemeinsam war allen Versuchen, dass vor und nach der Stimulationssitzung verschiedene Tests zu Leistung, Schläfrigkeit und Vigilanz absolviert werden mussten. Zudem wurde vor, während und nach der Stimulationssitzung mehrfach ein Ruhe-EEG aufgezeichnet. Der genaue Ablauf war vom jeweiligen Studienabschnitt abhängig.

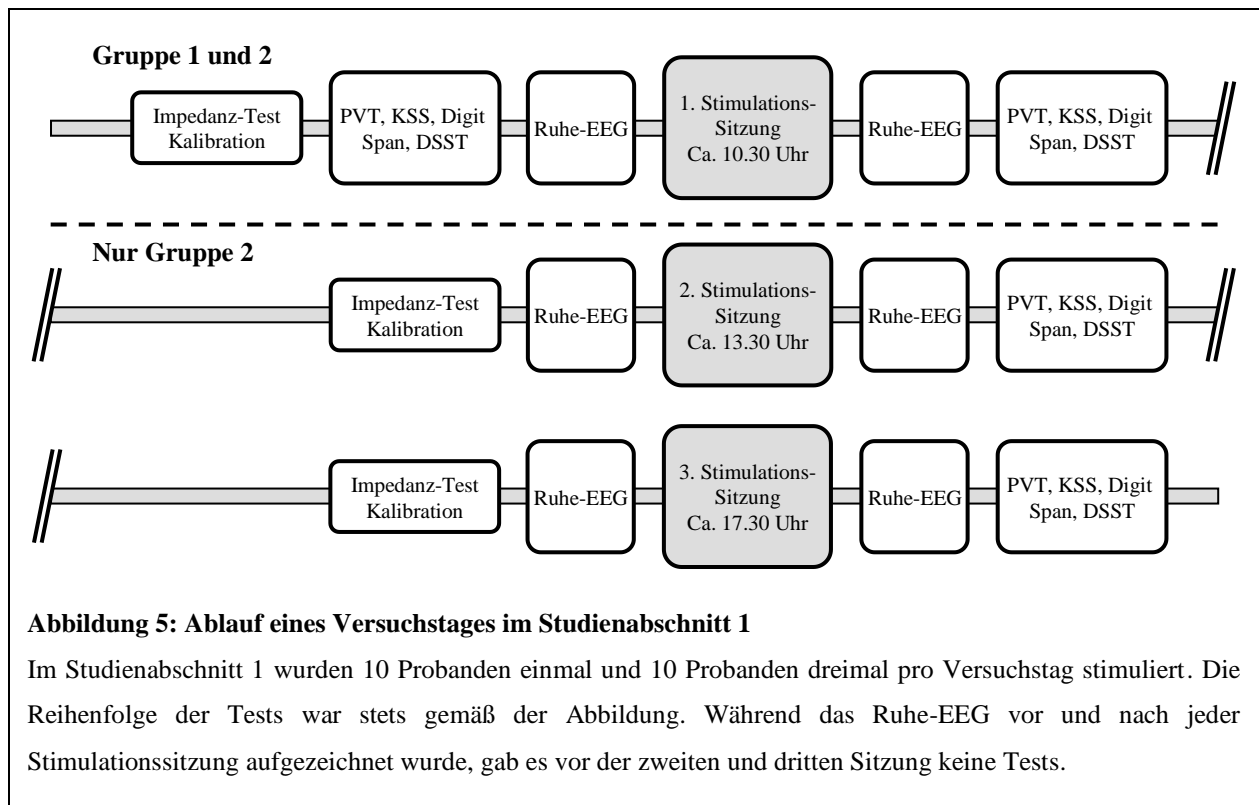
Zum Ausschluss von potentiellen Langzeiteffekten folgte der zweite Versuchstag nach einer Pause von mindestens 10 Tagen. Vom Ablauf war dieser für die Probanden identisch mit dem ersten Versuchstag. Die Abbildung 4 gibt einen Überblick über den prinzipiellen Ablauf in beiden Studienabschnitten und die wichtigsten Unterschiede zwischen den insgesamt 5 verschiedenen Gruppen.



### 2.1.2.1. Studienabschnitt 1

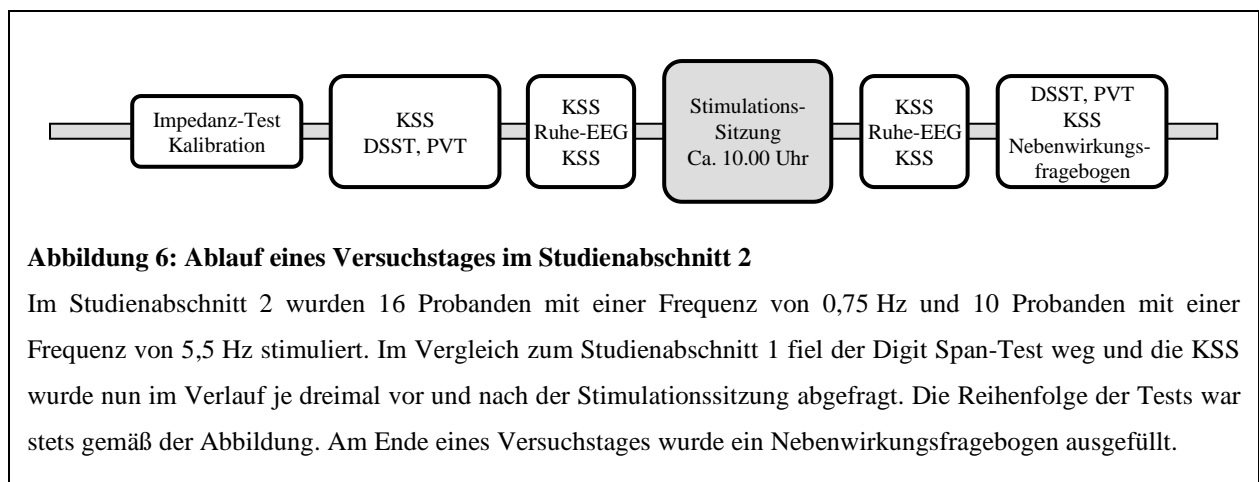
Im Studienabschnitt 1 wurden 20 Probanden untersucht. Stimuliert wurde mit so-tDCS bei einer Frequenz von 0,75 Hz. Die Probanden wurden in 2 Gruppen mit jeweils 10 Probanden unterteilt. Gruppe 1 erhielt pro Versuchstag eine Stimulationssitzung am Morgen. Gruppe 2 erhielt zusätzlich je eine weitere Stimulationssitzung am Mittag und am Abend und somit insgesamt 3 Stimulationssitzungen pro Versuchstag. In den Pausen durften die Probanden innerhalb des Schlaflabors frei über ihre Zeit verfügen, jedoch nicht schlafen. Abbildung 5 gibt einen Überblick über den Ablauf.





### 2.1.2.2. Studienabschnitt 2

Im Studienabschnitt 2 wurden 26 Probanden untersucht. Es erfolgte eine Einteilung in 2 Gruppen mit 10 (Gruppe 1 und 2) und eine Gruppe mit 6 Probanden (Gruppe 3). Die Gruppen 1 und 3 wurden mit einer Frequenz von 0,75 Hz und die Gruppe 2 mit einer Frequenz von 5,5 Hz stimuliert. In der Gruppe 3 wurden Ag/AgCl-Elektroden verwendet. Der Digit Span-Test wurde nach Trainingseffekten im Studienabschnitt 1 nicht mehr verwendet. Die KSS wurde nun im Verlauf des Versuchstages dreimal vor und dreimal nach der Stimulationssitzung dargeboten, um eventuelle Veränderungen besser zu erfassen. Am Ende des Versuchstages war ein Nebenwirkungsfragebogen auszufüllen. Einen Überblick über den Ablauf gibt die Abbildung 6.



## **2.2. Messinstrumente**

### **2.2.1. Fragebögen**

#### **2.2.1.1. Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS)**

Die ESS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Tagesschläfrigkeit (Johns, 1991, Weyer, 2005). Sie dient als Screeninginstrument bei Verdacht auf Schlafstörungen, insbesondere Hypersomnien. Der Proband wird zu 8 Alltagssituationen befragt, in denen unbeabsichtigtes Einschlafen typischerweise auftritt. Die Wahrscheinlichkeit, in der jeweiligen Situation einzunicken oder einzuschlafen, wird auf einer vierstufigen Skala von 0 („würde niemals einnicken“) bis 3 („hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) angegeben. Es können Werte von 0 bis 24 erreicht werden. Als klinisch auffällig gelten Werte  $> 10$  (Sauter et al., 2007).

#### **2.2.1.2. Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)**

Beim PSQI handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität in den letzten 4 Wochen (Buysse et al., 1989, Weyer, 2005). Er findet Verwendung als Screeninginstrument bei Verdacht auf Schlafstörungen und dient der Identifikation von „guten“ und „schlechten“ Schläfern. Der Fragebogen besteht aus 19 Fragen zur Selbstbeurteilung durch den Probanden und 5 Fragen zur Fremdbeurteilung. Frage 19 fragt nach dem Vorhandensein eines Partners bzw. Mitbewohners, der zur Fremdbeurteilung in der Lage sein könnte. Diese und die sich anschließenden Fragen zur Fremdbeurteilung gehen nicht mit in die quantitative Auswertung ein. Die 18 quantitativ auszuwertenden Fragen werden 7 verschiedenen Komponenten zugeordnet. Sie lauten Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Für jede der Komponenten ergibt sich gemäß einem standardisierten Auswertungsbogen ein Zahlenwert zwischen 0 und 3, wobei höhere Werte einer schlechteren Schlafqualität entsprechen. Addiert man die Einzelwerte, so erhält man einen Gesamtwert von 0 bis 21. Werte  $> 5$  gelten als auffällig, Werte  $> 10$  weisen auf eine klinisch relevante Schlafstörung hin (Peter et al., 2007).

#### **2.2.1.3. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

Die HADS ist ein Fragebogen zur Einschätzung der allgemeinen psychischen Beeinträchtigung anhand der beiden Kategorien „Angst“ und „Depressivität“ (Zigmond und Snaith, 1983, Herrmann et al., 1995). Sie ist insbesondere für den Bereich der somatischen Medizin konzipiert worden und dient vor allem als Screeninginstrument (Weyer, 2005). Der Fragebogen besteht aus

14 Fragen, die sich auf die zurückliegende Woche beziehen. 7 Fragen gehören zur Kategorie „Angst“ und 7 zur Kategorie „Depressivität“. Es gibt jeweils 4 Antwortmöglichkeiten, denen ein Wert von 0 bis 3 zugeordnet wird. Durch Addition der den Antworten zugeordneten Werte erhält man für beide Kategorien eine maximale Punktzahl von jeweils 21. Für beide Sub-Skalen gelten Werte ab 8 als klinisch auffällig (Hinz und Brähler, 2011).

#### **2.2.1.4. Karolinska Schläfrigkeitsskala (KSS)**

Bei der KSS handelt es sich um einen Fragebogen zur Bestimmung der aktuellen subjektiven Schläfrigkeit (Åkerstedt und Gillberg, 1990). Sie wies in Studien eine gute Korrelation mit objektiven Parametern von Schläfrigkeit wie z. B. der Alpha- und Theta-Aktivität im Wach-EEG bei geöffneten Augen auf (Åkerstedt und Gillberg, 1990, Kaida et al., 2006). Der Proband wird in dem Fragebogen dazu aufgefordert, den aktuellen Grad seiner Schläfrigkeit auf einer Skala von 1 („Extrem wach...“) bis 9 („Sehr schläfrig, kämpfe gegen den Schlaf...“) anzugeben. Für die Studie wurde eine eigene Übersetzung der englischen Version verwendet, die durch eine Rückübersetzung aus dem Deutschen ins Englische auf ihre Korrektheit überprüft wurde.

#### **2.2.1.5. Nebenwirkungsfragebogen**

Der Fragebogen wurde entwickelt, um Nebenwirkungen und Empfindungen des Probanden während und nach der Stimulation systematisch zu erfassen. Er wurde ursprünglich für tDCS konzipiert und fand bereits in zahlreichen Untersuchungen Verwendung (Poreisz et al., 2007). Der Fragebogen enthält insgesamt 38 Fragen. 7 Fragen sind allgemeiner Natur, während sich die übrigen Fragen auf Beobachtungen des Probanden während und nach der Stimulation beziehen. Abgefragt werden typische Nebenwirkungen wie etwa Empfindungen unter den Elektroden, Kopfschmerzen und Übelkeit. Als Antwort stehen „ja“ und „nein“ zur Auswahl. Wird eine Frage bejaht, so wird, wenn passend, der Schweregrad auf einer Skala von 1 („gering“) bis 5 („nicht aushaltbar/äußerst“) erfragt. Zusätzlich gibt es Raum für eigene Bemerkungen. Der Fragebogen wurde freundlicherweise von Prof. Dr. Andrea Antal zur Verfügung gestellt.

### **2.2.2. Leistungs-, Schläfrigkeits- und Vigilanztests**

#### **2.2.2.1. Digit Symbol Substitution Test (DSST)**

Beim DSST handelt es sich um einen Untertest des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIE) (von Aster et al., 2006). Er misst hauptsächlich die psychomotorische Geschwindigkeit und ist relativ unbeeinflusst von intellektuellen Fähigkeiten, Gedächtnis oder Lernen (Lezak et al., 2004). Der Proband muss anhand eines vorgegebenen Zuordnungsschlüssels den Ziffern von

0 bis 9 das jeweils richtige abstrakte Symbol zuordnen. Um sich mit der Aufgabe vertraut zu machen, werden zunächst 10 Ziffern zur Übung dargeboten. Ist die Aufgabe verstanden, so kann mit dem eigentlichen Test begonnen werden. Der Proband wird gebeten, auf Kommando mit der Lösung des Tests zu beginnen und dabei so schnell wie möglich zu arbeiten, ohne Fehler zu machen. Bei der durchgeführten Studie waren 90 Sekunden zur Lösung der Aufgabe vorgesehen. Bei der Auswertung werden alle richtig zugeordneten Symbole gezählt. Die Übung am Anfang wird nicht gewertet. Um Trainingseffekte zu vermeiden, wurden für die Studie verschiedene Versionen mit jeweils unterschiedlichen Zuordnungsschlüsseln verwendet.

#### **2.2.2.2. Zahlennachsprechen (Digit Span-Test)**

Das Zahlennachsprechen ist ein Untertest des WIE (von Aster et al., 2006). Es misst vor allem die Aufmerksamkeit und das Kurzzeitgedächtnis (Lezak et al., 2004). Der Untersucher liest dem Probanden länger werdende Ziffernfolgen mit einer Geschwindigkeit von etwa einer Ziffer pro Sekunde vor. Der Proband muss die Ziffern in der richtigen Reihenfolge wiederholen. Für jede Ziffernfolgenlänge gibt es zwei Versuche. Werden beide falsch beantwortet, so wird der Aufgabenteil abgebrochen. Im ersten Teil der Aufgabe soll die Ziffernfolge vorwärts, im zweiten Teil der Aufgabe rückwärts wiedergegeben werden. Vorwärts werden zwei- bis neunstellige Ziffernfolgen abgefragt, rückwärts zwei- bis achtstellige. Bei der Auswertung zählt jede richtige Antwort als ein Punkt. So können maximal 30 Punkte erreicht werden, vorwärts 16 Punkte und rückwärts 14. Um Trainingseffekte zu vermeiden, wurden verschiedene Versionen mit jeweils unterschiedlichen Ziffernfolgen verwendet.

#### **2.2.2.3. Psychomotor Vigilance Task (PVT)**

Beim PVT handelt es sich um eine wiederholte Reaktionszeitmessung über einen Zeitraum von 10 Minuten (Wilkinson und Houghton, 1982). Er misst schlafmedizinisch relevante Parameter wie phasische Aktivierung, Vigilanz und selektive Aufmerksamkeit (Peter et al., 2007). Der Proband erhält ein batteriebetriebenes Gerät, welches nach dem Zufallsprinzip in einem Abstand von 2 bis 10 Sekunden ein visuelles Signal darbietet, auf welches so schnell wie möglich mit einem Knopfdruck reagiert werden soll. Im Anschluss wird das Ergebnis in Millisekunden kurz auf dem Display angezeigt. Gezählt werden Ergebnisse zwischen 100 und 4000 Millisekunden. Alle Einzelergebnisse werden zur späteren Auswertung im Gerät gespeichert. Für die Studie wurden das Gerät „OSLER-2“ der Firma Stowood Scientific Instruments Limited (Oxford, UK) und die zugehörige Software „OSLER-2 Analysis Software Version 2.0.0“ verwendet.

### 2.2.3. EEG

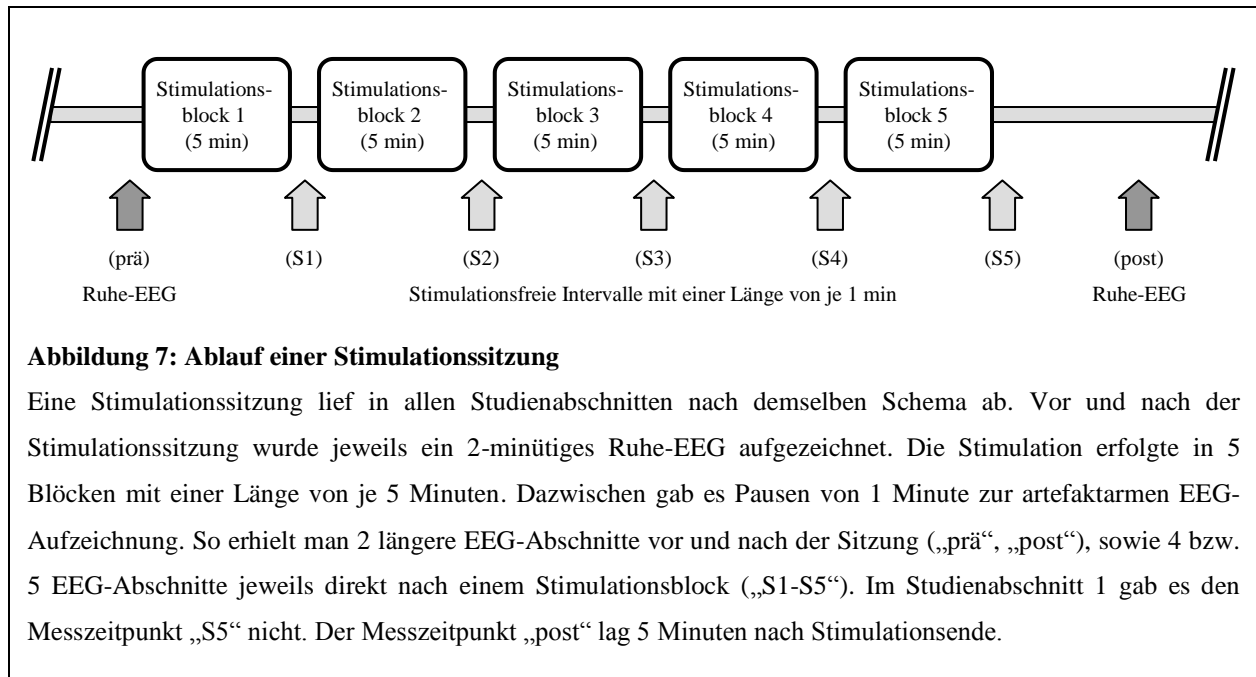
Die Ableitung des EEG erfolgte mit dem Verstärker „Embla N7000“ der Firma Natus Neurology Incorporated (Middleton, USA). Zur Aufzeichnung wurde die Software „Somnologica Studio Version 3.3.1.1529“ der Firma Medicare Flaga hf. (Reykjavík, Island) verwendet. Die Abtastrate betrug 200 Hz.

Zur Ableitung des EEG, EMG und EOG wurden Goldnapfelektroden mit einem Durchmesser von 10 mm verwendet. Ein parallel aufgezeichnetes Elektrokardiogramm (EKG) wurde mit 2 Einmal-Elektroden abgeleitet. Die Positionierung der EEG-Elektroden erfolgte nach dem 10-20-System (Jasper, 1958). Nach Vorbereitung der Kopfhautareale mittels abrasiver Reinigungspaste, wurden die Elektroden mit „EC2-Paste“ der Firma Natus Neurology Incorporated – Grass Products (Middleton, USA) sowie handelsüblichem Fixierpflaster am Kopf befestigt. Der höchste zulässige Wert für die Impedanz der EEG-Elektroden lag bei 10 k $\Omega$ . In Tabelle 3 finden sich Details zur Position der EEG-, EMG-, und EOG-Elektroden.

**Tabelle 3: Abgeleitete EEG-, EMG- und EOG-Elektroden**

	<b>Studienabschnitt 1</b>	<b>Studienabschnitt 2</b>
<b>Anzahl der EEG-Elektroden</b>	11	13
<b>Referenz</b>	O1, O2	beide Ohrläppchen
<b>Masse</b>	Stirn (Fpz)	Stirn (Fpz)
<b>Abgeleitete EEG-Elektroden</b>	F7, Fz, F8 T3, C3, Cz, C4, T4 P3, Pz, P4	F7, Fz, F8 T3, C3, Cz, C4, T4 P3, Pz, P4 O1, O2
<b>EMG</b>	4 Elektroden am Kinn	4 Elektroden am Kinn
<b>EOG</b>	2 Elektroden (diagonal)	2 Elektroden (diagonal)

Unmittelbar vor und 5 Minuten nach jeder Stimulationssitzung wurde ein 2-minütiges Ruhe-EEG mit geöffneten Augen aufgezeichnet. Dabei wurden die Probanden gebeten, ein auf Augenhöhe angebrachtes Kreuz zu fixieren und wenig zu blinzeln, um artefaktarmes EEG aufzeichnen zu können. Eine Stimulationssitzung bestand aus 5 Blöcken mit einer Länge von je 5 Minuten, zwischen denen 1-minütige stimulationsfreie Intervalle lagen. Auch während dieser stimulationsfreien Intervalle wurden die Probanden gebeten, das Kreuz zu fixieren. Auf diese Art und Weise erhielt man 6 (Studienabschnitt 1) bzw. 7 (Studienabschnitt 2) Messzeitpunkte für die spätere Auswertung der EEG-Daten. Abbildung 7 veranschaulicht den zeitlichen Ablauf.



### 2.3. Transkranielle Elektrostimulation

Die transkranielle Elektrostimulation erfolgte mit dem „DC-Stimulator Plus“ der Firma neuroConn GmbH (Ilmenau, Deutschland). Dabei handelt es sich um eine batteriebetriebene, mikroprozessorgesteuerte Stromquelle mit einem Kanal.

Mit Ausnahme des Studienabschnitts 2, Gruppe 3 wurden zur Stimulation 4 runde Schwammelektroden mit einer Fläche von jeweils 15 cm<sup>2</sup> verwendet. Dabei waren im anodalen und kathodalen Kanal je 2 Stimulationselektroden parallel geschaltet. Die Befestigung der Elektroden am Kopf erfolgte mit Hilfe von Gummibändern. Die beiden anodalen Elektroden wurden an den Positionen F3 und F4 nach dem 10-20-System befestigt, während die kathodalen Elektroden jeweils hinter dem Ohr über dem rechten und linken Mastoid positioniert wurden. Um einen möglichst geringen Übergangswiderstand zu erreichen und so Missempfindungen und Irritationen der Kopfhaut zu minimieren, wurden die Schwämme mit isotonischer Kochsalzlösung befeuchtet. Die Gesamt-Impedanz wurde so in der Regel unter 10 k $\Omega$  gehalten. Abbildung 8 vermittelt einen Eindruck von der Anordnung der Stimulationselektroden.

Studienabschnitt 2, Gruppe 3 nimmt eine Sonderstellung ein. Hier wurden kleinere Ag/AgCl-Elektroden mit einer Fläche von 0,8 cm<sup>2</sup> verwendet. Diese wurden mit handelsüblichem Elektrodengel gekoppelt und mit Fixierpflaster am Kopf befestigt. Die Impedanz lag bei maximal 3 k $\Omega$  je Elektrode. Zusätzlich wurde, wie bei Eggert und Kollegen, vor die 4 Elektroden jeweils ein Widerstand mit 20 k $\Omega$  geschaltet, um einen möglichst ausbalancierten Stromfluss auf beiden Seiten zu erreichen (Eggert et al., 2013).



**Abbildung 8: Kopfmodell mit Stimulationselektroden**

Kopfmodell mit anodalen Schwammelektroden über F3 und F4 (rosa) und kathodalen Schwammelektroden beidseits hinter dem Ohr über dem Mastoid (blau, links nicht sichtbar). Zur besseren Übersichtlichkeit fehlen die Verbindungskabel zum Stimulator.

Jede Stimulationssitzung bestand aus 5 Stimulationsblöcken mit einer Länge von 5 Minuten, jeweils gefolgt von 1-minütigen stimulationsfreien Intervallen (siehe auch Abbildung 7). Eine Stimulationssitzung dauerte somit insgesamt ca. 30 Minuten. Während der Stimulation saßen die Probanden auf einem gepolsterten Stuhl und wurden angewiesen, entspannt zu sitzen, nicht mit dem Versuchsleiter zu kommunizieren und nicht einzuschlafen.

Um eine doppelte Verblindung zu gewährleisten, wurde der Studienmodus des Stimulators verwendet. Die Gerätekonfiguration erfolgte dabei mittels Eingabe eines fünfstelligen Codes. Dieser wurde einer Liste entnommen, die durch einen nicht in die Studie involvierten Mitarbeiter erstellt worden war. Sie enthielt für jeden Probanden pro Versuchstag je einen Code, der entweder einer aktiven oder einer Sham-Stimulation zugeordnet war. Im Studienabschnitt 2 war die verwendete Sham-Stimulation nach Auskunft des Geräteherstellers inkompatibel mit der Nutzung des Studienmodus. Es erfolgte daher lediglich eine einfache Verblindung.

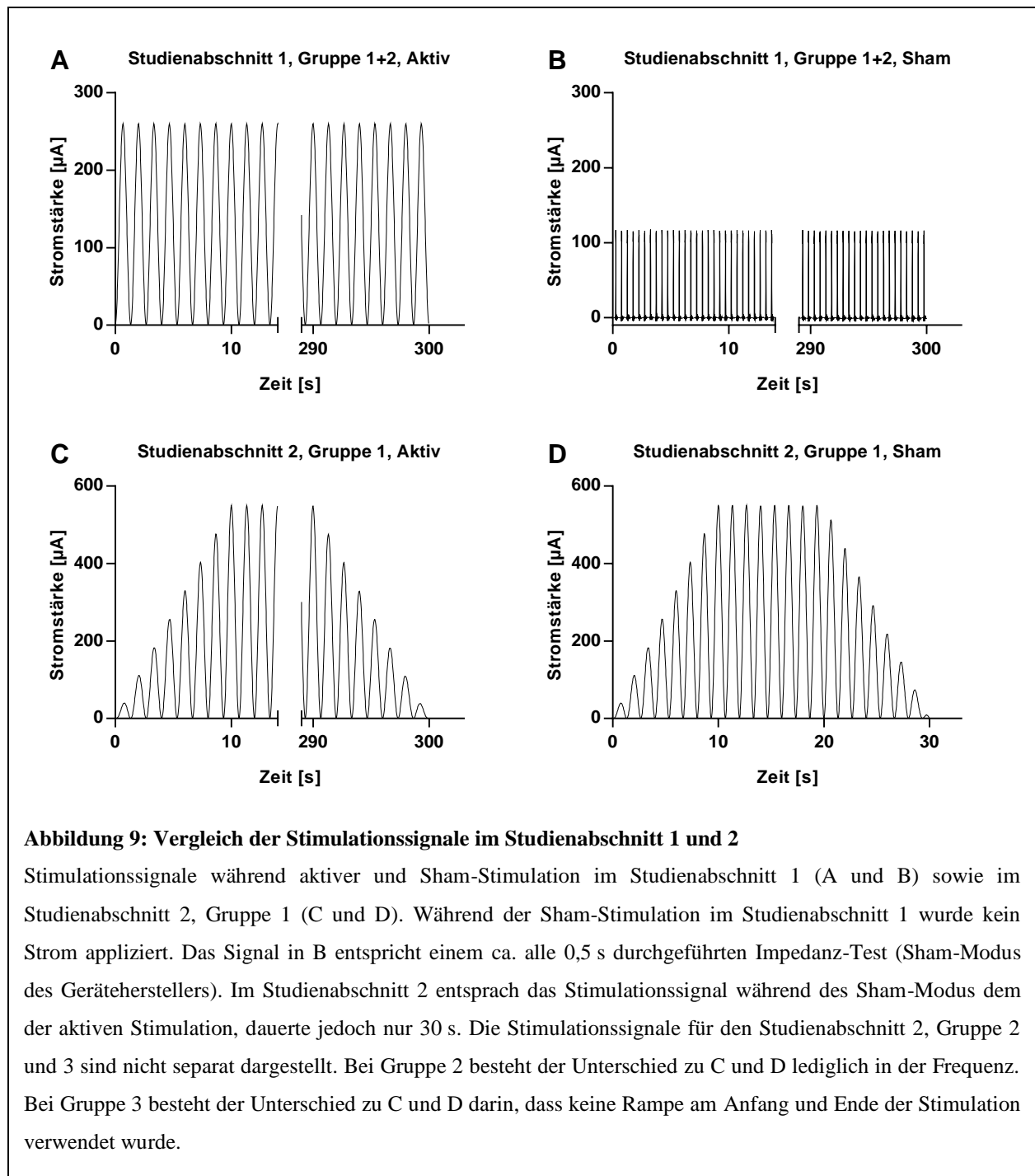
Die verwendeten Stimulationsparameter waren abhängig vom Studienabschnitt und der Gruppenzuordnung und basierten auf früheren Studien zu so-tDCS (Marshall et al., 2006a, Kirov et al., 2009). Nachdem die Auswertung des Studienabschnitts 1 keinen signifikanten Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation zeigte, wurden die Stimulationsparameter hinterfragt. Im Rahmen der Fehlersuche wurde deutlich, dass in den zu Grunde liegenden Studien mit 2 unabhängigen Kanälen mit einer Stromstärke von je 260  $\mu\text{A}$  stimuliert worden war und nicht, wie im Studienabschnitt 1, mit nur einem Kanal, der sich auf 2 Elektrodenpaare aufteilt. Gestützt auf Simulationsrechnungen durch Miranda und Kollegen, Partner im Rahmen des HIVE-

Projektes, und Pilotexperimente wurde die Gesamtstromstärke im Studienabschnitt 2 auf 550  $\mu\text{A}$  erhöht (Miranda et al., 2013). Zusätzlich wurde nun mit 5,5 Hz auch direkt im Theta-Band stimuliert, da die größten Effekte bei der Stimulation mit so-tDCS im Wachzustand in diesem Frequenzband gefunden wurden. Der Stromfluss wurde am Anfang der Stimulation über 10 Sekunden bis zum Maximum gesteigert und am Ende wieder verringert, um Missempfindungen unter den Elektroden zu reduzieren. Der Sham-Modus bestand nun aus einer kurzen Stimulation für 30 Sekunden, während er im Studienabschnitt 1 lediglich aus einem regelmäßigen, von der Wirkung her zu vernachlässigenden Impedanztest bestand. Studienabschnitt 2, Gruppe 3 nimmt erneut eine Sonderstellung ein. Hier wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien zu so-tDCS statt Schwammelektroden Ag/AgCl-Elektroden verwendet. Weiterhin wurde auf eine Rampe am Anfang und am Ende der Stimulation verzichtet. Die übrigen Stimulationsparameter stimmten mit der Gruppe 1 des Studienabschnitts 2 überein. Die Details zu den verwendeten Stimulationsparametern können der Tabelle 4 entnommen werden. Die verschiedenen Stimulationssignale sind in Abbildung 9 grafisch dargestellt.

**Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Stimulationsparameter**

	Studienabschnitt 1		Studienabschnitt 2		
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<b>Elektrodenposition Anode</b>	F3 und F4		F3 und F4		
<b>Elektrodenposition Kathode</b>	Mastoid beidseits		Mastoid beidseits		
<b>Elektrodenart</b>	Schwamm, rund		Schwamm, rund		Ag/AgCl, rund
<b>Elektrodenfläche</b>	15 cm <sup>2</sup>		15 cm <sup>2</sup>		0,8 cm <sup>2</sup>
<b>Frequenz</b>	0,75 Hz		0,75 Hz	5,5 Hz	0,75 Hz
<b>Wellenform</b>	Sinus		Sinus		
<b>Stromstärke</b>	260 $\mu\text{A}$ (130 $\mu\text{A}$ je Kanal)		550 $\mu\text{A}$ (275 $\mu\text{A}$ je Kanal)		
<b>Offset</b>	130 $\mu\text{A}$		275 $\mu\text{A}$		
<b>Phase</b>	270°		270°		
<b>Elektrische Stromdichte</b>	0,009 mA/cm <sup>2</sup>		0,018 mA/cm <sup>2</sup>		0,350 mA/cm <sup>2</sup>
<b>Stimulationsdauer pro Sitzung</b>	5 Blöcke à 5 Minuten		5 Blöcke à 5 Minuten		
<b>Fade in/out</b>	ohne		10 s		ohne
<b>Stimulationen pro Versuchstag</b>	1	3	1		
<b>Sham-Modus</b>	Keine Stimulation, Impedanztest alle 0,5 s		10 s Rampe nach oben 10 s volle Stromstärke 10 s Rampe nach unten		30 s volle Stromstärke





## 2.4. Datenauswertung

### 2.4.1. Probandendaten, Tests und Fragebögen

Die während der Voruntersuchung erhobenen relevanten Probandendaten wurden anonymisiert und zur Auswertung mit der Software „Excel 2003“ der Firma Microsoft Corporation (Redmond, USA) in eine Excel-Datei übertragen. Die Daten der Tests und Fragebögen wurden auf

Vollständigkeit geprüft, anonymisiert und entsprechend der jeweiligen Vorgaben ausgewertet. Die so erhaltenen Ergebnisse wurden ebenfalls zur Auswertung in eine Excel-Datei übertragen.

### **2.4.2. EEG**

Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte mit Hilfe der Software „MATLAB Version 7.6.0.324 (R2008a)“ der Firma The MathWorks Incorporated (Natick, USA). Innerhalb der Software kamen die unter einer freien Lizenz verfügbaren Erweiterungen „EEGLAB Version 9.0.4.4b“ und „FieldTrip Version 20110524“ zum Einsatz (Delorme und Makeig, 2004, Oostenveld et al., 2011). Mit Hilfe selbst geschriebener Skripte wurden die Abläufe so weit wie möglich automatisiert. Der Transfer der aufgezeichneten Daten zu MATLAB erfolgte für die EEG-Daten im standardisierten „European Data Format“ und für die während der Aufzeichnung gesetzten Markierungen als einfache Textdatei.

Nach dem Import der Daten in EEGLAB wurden die Bereiche der Ruhe-EEG-Aufzeichnung und der stimulationsfreien Intervalle identifiziert und extrahiert. Im Anschluss erfolgte eine Hochpassfilterung bei 0,1 Hz und eine Tiefpassfilterung bei 30 Hz. Dabei wurde ein Filter mit endlicher Impulsantwort verwendet. Alle extrahierten EEG-Abschnitte wurden in Segmente mit einer Länge von 5 Sekunden unterteilt, um eine ausreichende Datenmenge für die schnelle Fourier-Transformation (englisch: Fast Fourier Transform, FFT) im Hinblick auf niedrige Frequenzen zu haben. Die so erhaltenen EEG-Abschnitte wurden gesichtet und artefaktreiche Segmente verworfen. Mit den von groben Artefakten bereinigten EEG-Daten wurde eine Unabhängigkeitsanalyse (englisch: Independent Component Analysis, ICA) vorgenommen. Die ICA erfolgte unter Verwendung des Algorithmus „runica“ mit der Option „extended“. In einer zweiten Inspektion der EEG-Daten wurden nun, falls vorhanden, die Komponenten der Artefakte durch horizontale und laterale Augenbewegungen sowie EKG-Signale entfernt. Abschließend folgte der Transfer der Daten von EEGLAB zu FieldTrip, um eine FFT durchzuführen und so ein Frequenzspektrum des jeweiligen EEG-Abschnittes zu erhalten. Die FFT erfolgte unter Verwendung eines Hanning-Fensters und mit einer Frequenzauflösung von 0,2 Hz.

Die Ergebnisse für die einzelnen Frequenzen wurden in 6 verschiedenen Frequenzbändern gemittelt zusammengefasst und aufgrund großer interindividueller Unterschiede der Absolutwerte für die Power jeweils in Bezug auf das Ruhe-EEG vor der Stimulationssitzung normiert. Die Einteilung in die Frequenzbänder orientierte sich an der dieser Studie zu Grunde liegenden Veröffentlichung von Kirov und Kollegen (Kirov et al., 2009).

### 2.4.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software „IBM SPSS Statistics Version 21.0.0.0“ der Firma International Business Machines Corporation (Armonk, USA) sowie mit der Software „GraphPad Prism Version 6.03“ der Firma Graphpad Software Incorporated (La Jolla, USA). Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  angesehen.

Die Variablen wurden unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Wenn nicht anders angegeben, so wurden parametrische Tests durchgeführt. Dementsprechend werden in der Regel Mittelwert (MW) und Standardabweichung (englisch: Standard Deviation, SD) angegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte bis auf den Vergleich der Nebenwirkungen im Studienabschnitt 2 jeweils nur innerhalb der insgesamt 5 Gruppen. Es wurden sowohl die Werte innerhalb einer Stimulationsart als auch die Werte von aktiver und Sham-Stimulation miteinander verglichen. Für diejenigen Messinstrumente, bei denen es jeweils nur einen Wert vor und nach der Stimulationssitzung gab, konnte der Vergleich innerhalb einer Stimulationsart bei Normalverteilung paarweise mittels T-Test für verbundene Stichproben erfolgen. Um den T-Test auch für den Vergleich von aktiver und Sham-Stimulation anwenden zu können, wurde für beide Stimulationsarten die Differenz zwischen den Werten vor und nach der Stimulation gebildet und das so erhaltene Wertepaar verwendet. Lagen mehr als 2 Messzeitpunkte vor, so basierte die statistische Auswertung auf einer Varianzanalyse (englisch: Analysis Of Variance, ANOVA) mit den Faktoren Bedingung (aktive oder Sham-Stimulation) und Zeit. Wenn nötig, so erfolgte eine Korrektur der p-Werte nach Greenhouse-Geisser. Bei sich anschließenden Post-hoc-T-Tests werden stets die für eine Mehrfachtestung korrigierten p-Werte angegeben. Dabei erfolgte die Korrektur für Vergleiche innerhalb einer Stimulationsart nach Tukey und für Vergleiche zwischen aktiver und Sham-Stimulation nach Sidak.

Die Nebenwirkungen im Studienabschnitt 2 wurden innerhalb der Gruppen mit dem Wilcoxon-Test und zwischen den 3 Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Studienabschnitt 1

##### 3.1.1. Studienpopulation

Für den Studienabschnitt 1 wurden 25 potentielle Probanden (11 Frauen) zur Voruntersuchung einbestellt, wovon 21 (10 Frauen) randomisiert wurden. Ein Proband in Gruppe 2 brach die Studienteilnahme nach dem ersten Versuchstag aus Zeitgründen ab, sodass insgesamt 20 Probanden bis zum Schluss an der Studie teilnahmen. Bei einem der Probanden in Gruppe 1 stellte sich nach der Studienteilnahme heraus, dass er die Einschlusskriterien nicht erfüllte, weshalb er bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Es ergibt sich damit für Gruppe 1 eine Fallzahl von 9 Probanden. Detaillierte Merkmale der Probanden können der Tabelle 5 entnommen werden.

**Tabelle 5: Merkmale der Probanden im Studienabschnitt 1**

<b>Gruppe</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Stimulationsfrequenz</b>	0,75 Hz	0,75 Hz
<b>Anzahl der Stimulationen pro Versuchstag</b>	1	3
<b>Anzahl der Probanden</b>	9	10
<b>Geschlecht</b>		
männlich	4	5
weiblich	5	5
<b>Alter (SD)</b>	22,2 (3,4)	24,3 (3,5)
<b>BMI (SD)</b>	22,5 (3,0)	23,7 (5,0)
<b>Raucherstatus</b>		
Nichtraucher	6	8
Raucher	3	2
<b>ESS (SD)</b>	6,8 (1,7)	5,2 (2,9)
<b>PSQI (SD)</b>	2,7 (1,5)	3,5 (1,3)
<b>HADS „Angst“ (SD)</b>	3,9 (1,8)	2,9 (2,3)
<b>HADS „Depressivität“ (SD)</b>	1,3 (1,0)	1,1 (1,4)

### 3.1.2. Tests und Fragebögen

#### 3.1.2.1. Gruppe 1 (1 Stimulation pro Versuchstag)

Zur Auswertung wurden zum einen die Werte vor und nach der Stimulationssitzung innerhalb einer Stimationsart miteinander verglichen. Zum anderen wurden aus den Werten vor und nach der Stimulationssitzung jeweils Differenzen gebildet und die so erhaltenen Ergebnisse für aktive und Sham-Stimulation miteinander verglichen. Bei der subjektiven Schläfrigkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dagegen fand sich für den DSST ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation ( $p = 0,039$ ). Obwohl sich die Probanden in Folge aktiver Stimulation sowohl im Digit Span-Test ( $p = 0,006$ ) als auch im PVT ( $p = 0,042$ ) signifikant verbesserten, bestand in beiden Fällen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stimationsarten. Die genauen Werte können der Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 6: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 1, Gruppe 1**

Ergebnisse vor und nach der Stimulation („prä“ und „post“). Statistischer Vergleich von „prä“ und „post“ innerhalb einer Stimationsart und von aktiver und Sham-Stimulation anhand der Differenzen von „prä“ und „post“ (jeweils T-Test für verbundene Stichproben). Lediglich beim DSST fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Sowohl im Digit-Span-Test als auch im PVT verbesserten sich die Probanden in Folge aktiver Stimulation signifikant. Legende: n. s.: nicht signifikant

Test	Prä	Post	p-Wert (Vergleich prä - post)	Differenz post - prä	p-Wert (Vergleich sham - aktiv)
<b>KSS (SD)</b>					
Sham	4,6 (2,0)	4,1 (1,5)	n. s.	-0,5 (1,2)	n. s.
Aktiv	4,9 (1,1)	4,3 (1,3)	n. s.	-0,6 (1,0)	
<b>DSST (SD)</b>					
Sham	72,2 (14,4)	70,2 (11,0)	n. s.	-2,0 (5,7)	0,039
Aktiv	69,0 (7,7)	71,4 (10,3)	n. s.	2,4 (5,1)	
<b>Digit Span (SD)</b>					
Sham	22,0 (3,1)	23,4 (5,1)	n. s.	1,4 (2,9)	n. s.
Aktiv	21,7 (3,7)	23,6 (3,6)	0,006	1,9 (1,5)	
<b>PVT (SD)</b>					
Sham	241,81 (31,01)	231,72 (30,49)	n. s.	-10,09 (15,7)	n. s.
Aktiv	252,64 (37,32)	231,48 (22,63)	0,042	-21,16 (26,2)	

Der Ablauf der ersten Stimulationssitzung eines Versuchstages in Gruppe 1 und 2 war identisch. Daher erfolgte zusätzlich eine Auswertung, bei der die beiden Gruppen bezüglich der ersten Stimulationssitzung zusammengefasst und im Sinne von Gruppe 1 ausgewertet wurden. Dadurch vergrößerte sich die betrachtete Stichprobe auf eine Fallzahl von 19. Unter dieser Betrachtungsweise verbesserten sich die Probanden im Digit-Span-Test sowohl in Folge von aktiver ( $p = 0,001$ ) als auch in Folge von Sham-Stimulation ( $p = 0,029$ ). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Differenzen für aktive und Sham-Stimulation. Für KSS, DSST und PVT fanden sich keinerlei signifikante Unterschiede. Die genauen Werte sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 1, Gruppe 1 und 2 zusammengefasst**

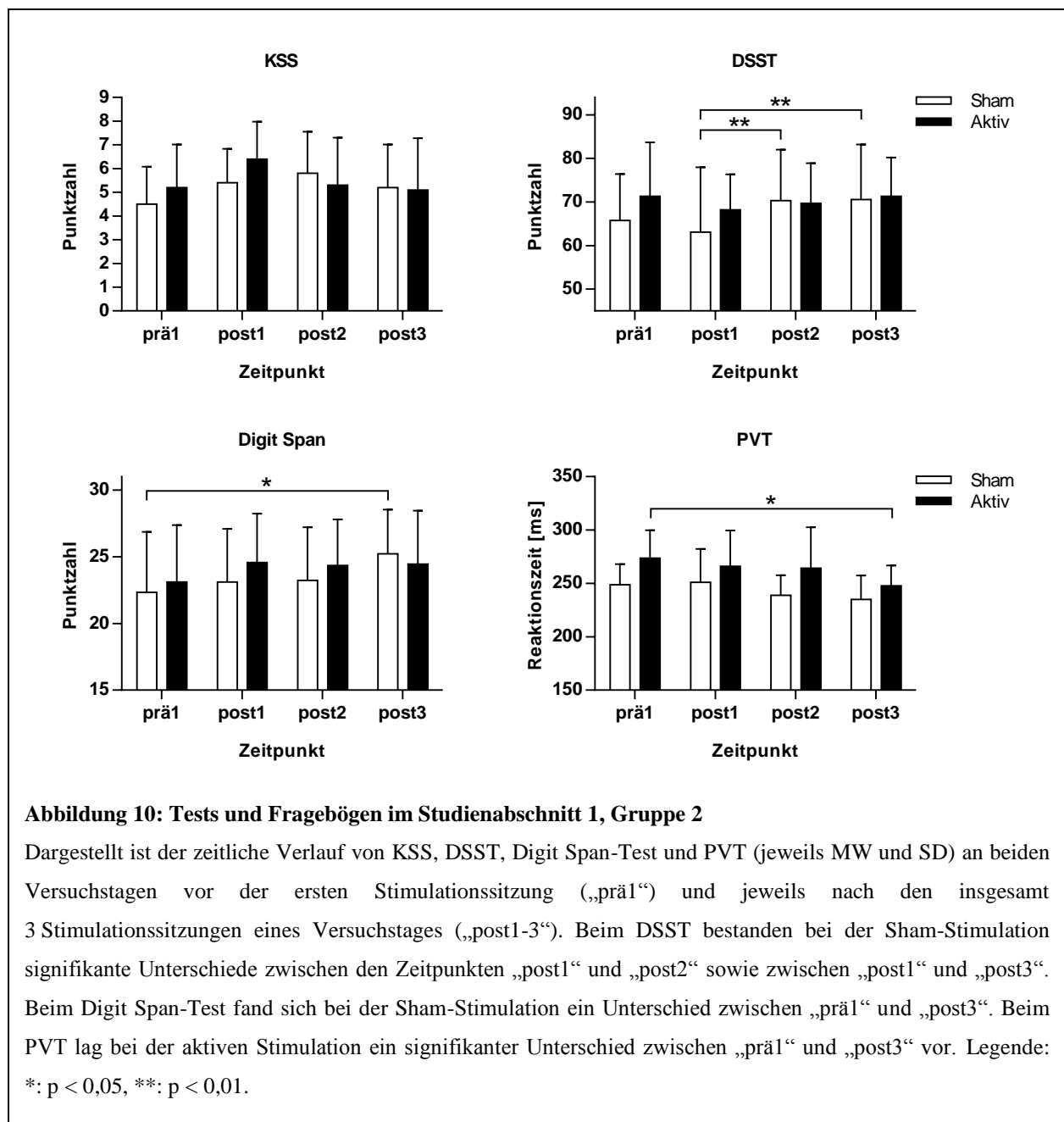
Ergebnisse vor und nach der Stimulation („prä“ und „post“). Statistischer Vergleich von „prä“ und „post“ innerhalb einer Stimulationsart und von aktiver und Sham-Stimulation anhand der Differenzen von „prä“ und „post“ (jeweils T-Test für verbundene Stichproben). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Beim Digit Span-Test kam es bei beiden Stimulationsarten zu einer signifikanten Verbesserung. Legende: n. s.: nicht signifikant

Test	Prä	Post	p-Wert (Vergleich prä - post)	Differenz post - prä	p-Wert (Vergleich sham - aktiv)
<b>KSS (SD)</b>					
Sham	4,5 (1,7)	4,8 (1,6)	n. s.	0,3 (1,7)	n. s.
Aktiv	5,1 (1,5)	5,4 (1,8)	n. s.	0,3 (1,7)	
<b>DSST (SD)</b>					
Sham	69,1 (12,4)	66,7 (13,2)	n. s.	-2,4 (6,2)	n. s.
Aktiv	70,7 (10,0)	70,1 (8,9)	n. s.	-0,6 (6,6)	
<b>Digit Span (SD)</b>					
Sham	22,1 (3,7)	23,3 (4,3)	0,029	1,2 (2,2)	n. s.
Aktiv	22,6 (3,9)	24,2 (3,5)	0,001	1,6 (1,7)	
<b>PVT (SD)</b>					
Sham	244,98 (24,61)	240,47 (30,88)	n. s.	-4,51 (19,6)	n. s.
Aktiv	261,77 (32,69)	248,56 (32,05)	n. s.	-13,21 (33,1)	

### 3.1.2.2. Gruppe 2 (3 Stimulationen pro Versuchstag)

Im Studienabschnitt 2 gab es 4 Messzeitpunkte: einmal vor der ersten Stimulationssitzung („prä1“) und insgesamt dreimal jeweils nach den 3 Stimulationssitzungen eines Versuchstages („post1-3“). Abbildung 10 stellt den zeitlichen Verlauf von KSS, DSST, Digit Span-Test und PVT grafisch dar. In der ANOVA ergab sich für keinen der Parameter ein signifikanter

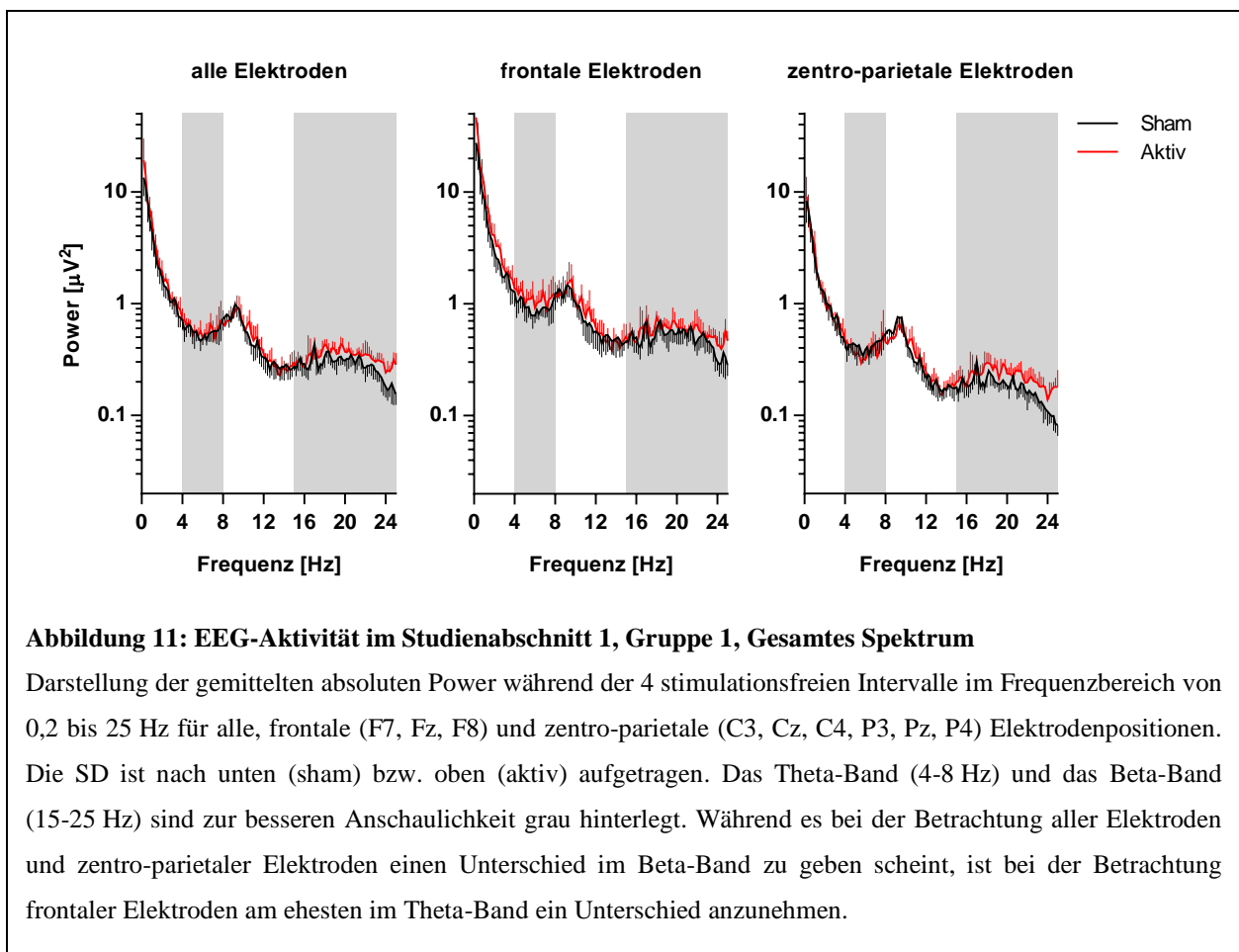
Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Jedoch fand sich beim DSST ( $p = 0,002$ ), beim Digit Span-Test ( $p = 0,029$ ) und beim PVT ( $p = 0,023$ ) ein Haupteffekt für den Faktor Zeit. Post-hoc-T-Tests ergaben für den DSST bei der Sham-Stimulation signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten „post1“ und „post2“ ( $p = 0,002$ ) sowie zwischen „post1“ und „post3“ ( $p = 0,002$ ). Beim Digit Span-Test fand sich bei der Sham-Stimulation ein Unterschied zwischen den Zeitpunkten „prä1“ und „post3“ ( $p = 0,020$ ). Schließlich konnte für den PVT bei der aktiven Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten „prä1“ und „post3“ gefunden werden ( $p = 0,042$ ).



### 3.1.3. EEG

#### 3.1.3.1. Gruppe 1 (1 Stimulation pro Versuchstag)

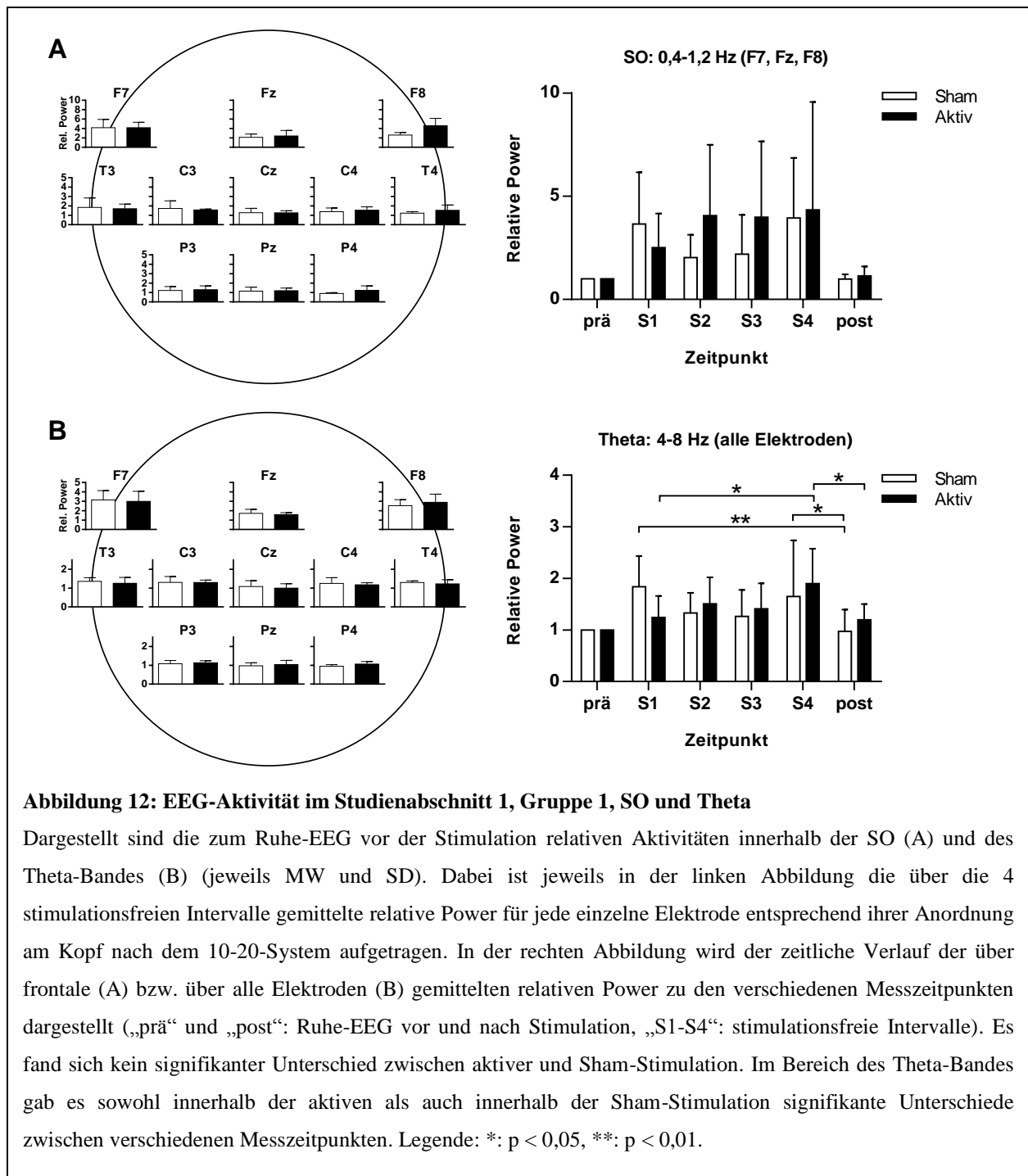
Zunächst wurde die gemittelte absolute Power während der 4 stimulationsfreien Intervalle bei aktiver und Sham-Stimulation im Frequenzbereich von 0,2 bis 25 Hz betrachtet (siehe Abbildung 11). Die Kurven der beiden Stimulationsarten liegen nah beieinander. Während es bei der Betrachtung aller Elektroden und zentro-parietaler Elektroden einen Unterschied im Beta-Band zu geben scheint, ist bei der Betrachtung frontaler Elektroden am ehesten im Theta-Band ein Unterschied zu vermuten.



Zur statistischen Auswertung wurden die EEG-Daten in Anlehnung an die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie von Kirov und Kollegen in 6 verschiedenen Frequenzbändern zusammengefasst (Kirov et al., 2009). Ausgehend von den in der genannten Studie veröffentlichten Ergebnissen waren vor allem die SO (0,4-1,2 Hz) und das Theta-Band (4-8 Hz) von Interesse. In Abbildung 12 werden die Aktivitäten in diesen beiden Frequenzbändern grafisch dargestellt. Dabei werden die Aktivitäten während der stimulationsfreien Intervalle

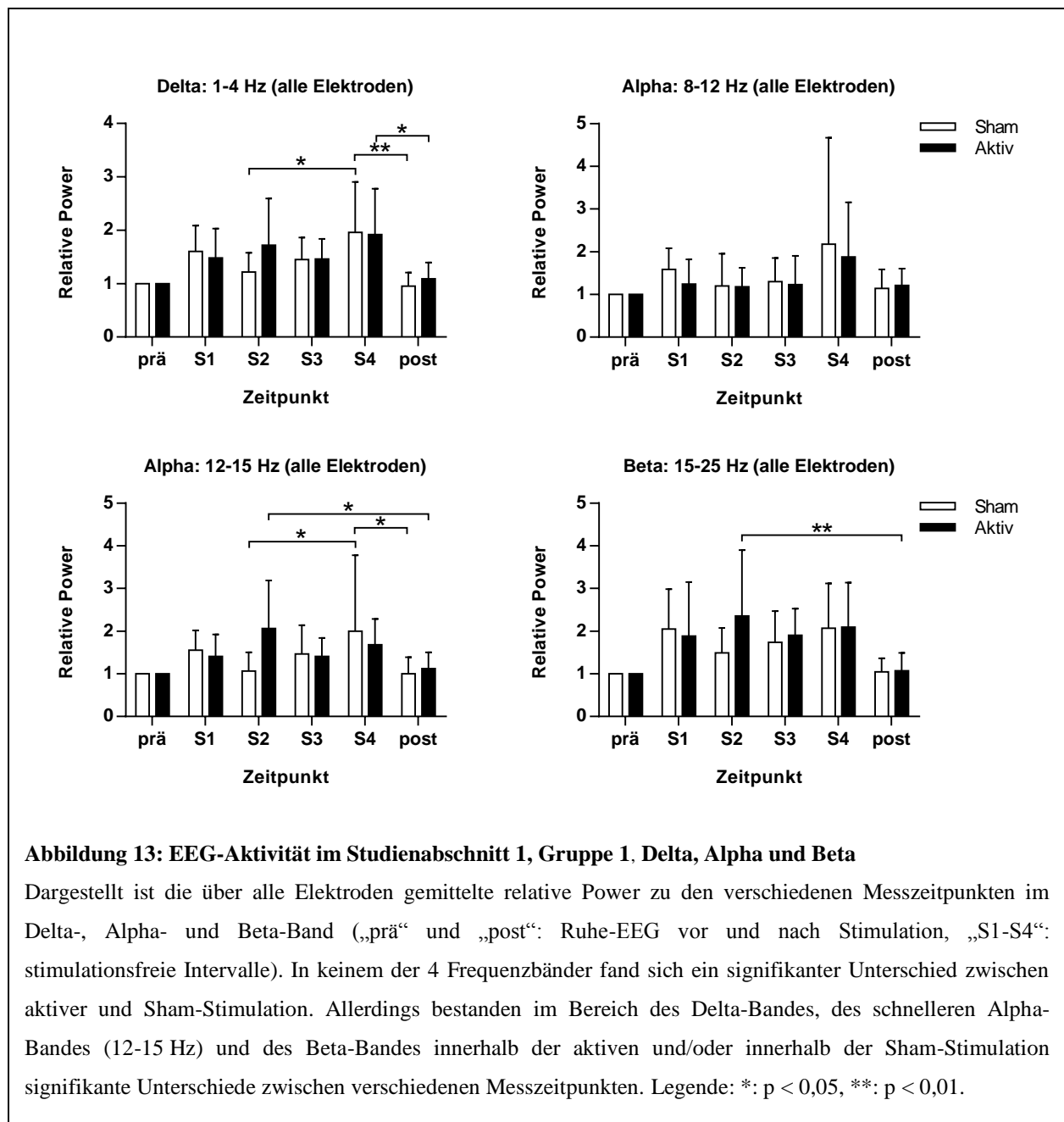


(„S1-S4“) und nach der Stimulation („post“) relativ zum Zeitpunkt „prä“ dargestellt, um der hohen interindividuellen Varianz der EEG-Daten gerecht zu werden. Es wurden zwei Ansätze zur Darstellung und zur Analyse der Ergebnisse verfolgt. Zum einen wurde die über die stimulationsfreien Intervalle („S1-4“) gemittelte Aktivität an den einzelnen Elektroden dargestellt. Zum anderen wurde über eine Auswahl an Elektroden gemittelt, um den zeitlichen Verlauf der Aktivität darzustellen. Bei der ersten Variante erfolgte die statistische Auswertung an jeder einzelnen Elektrode mit Hilfe von T-Tests für verbundene Stichproben, bei der zweiten wurde eine ANOVA angewendet. In der ANOVA wurde der Zeitpunkt „prä“ nicht berücksichtigt. In beiden Frequenzbändern, vor allem aber bei den frontalen SO, scheint es während der stimulationsfreien Intervalle eine im Vergleich zum initialen Ruhe-EEG erhöhte Aktivität zu geben. Bei der Betrachtung der einzelnen Elektroden fanden sich keinerlei signifikante Unterschiede, wenn auch es den Anschein hat, dass bei den SO an der Elektrode F8 ein Unterschied bestehen könnte. In der ANOVA ergab sich weder für das Theta-Band noch für die SO ein Haupteffekt für die Art der Stimulation. Allerdings fand sich sowohl für die SO ( $p = 0,010$ ) als auch für das Theta-Band ( $p = 0,001$ ) ein Haupteffekt für den Faktor Zeit. Während bei den SO Post-hoc-T-Tests keine signifikanten Unterschiede ergaben, fanden sich im Theta-Band bei der Sham-Stimulation signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten „S1“ und „post“ ( $p = 0,003$ ) sowie zwischen „S4“ und „post“ ( $p = 0,032$ ). Bei der aktiven Stimulation bestand ein Unterschied zwischen den Zeitpunkten „S1“ und „S4“ ( $p = 0,038$ ) sowie zwischen „S4“ und „post“ ( $p = 0,023$ ).



Auch die anderen 4 von Kirov und Kollegen verwendeten Frequenzbänder wurden statistisch ausgewertet. In Abbildung 13 ist ihr zeitlicher Verlauf jeweils über alle Elektroden gemittelt dargestellt. Auf eine Abbildung der über die stimulationsfreien Intervalle gemittelten Aktivität an den einzelnen Elektroden wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Wie in den bereits betrachteten Frequenzbändern, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Allerdings ergab sich für alle 4 Frequenzbänder ein Haupteffekt für den Faktor Zeit: für das Delta-Band ( $p < 0,001$ ), das langsamere Alpha-Band (8-12 Hz) ( $p = 0,030$ ),

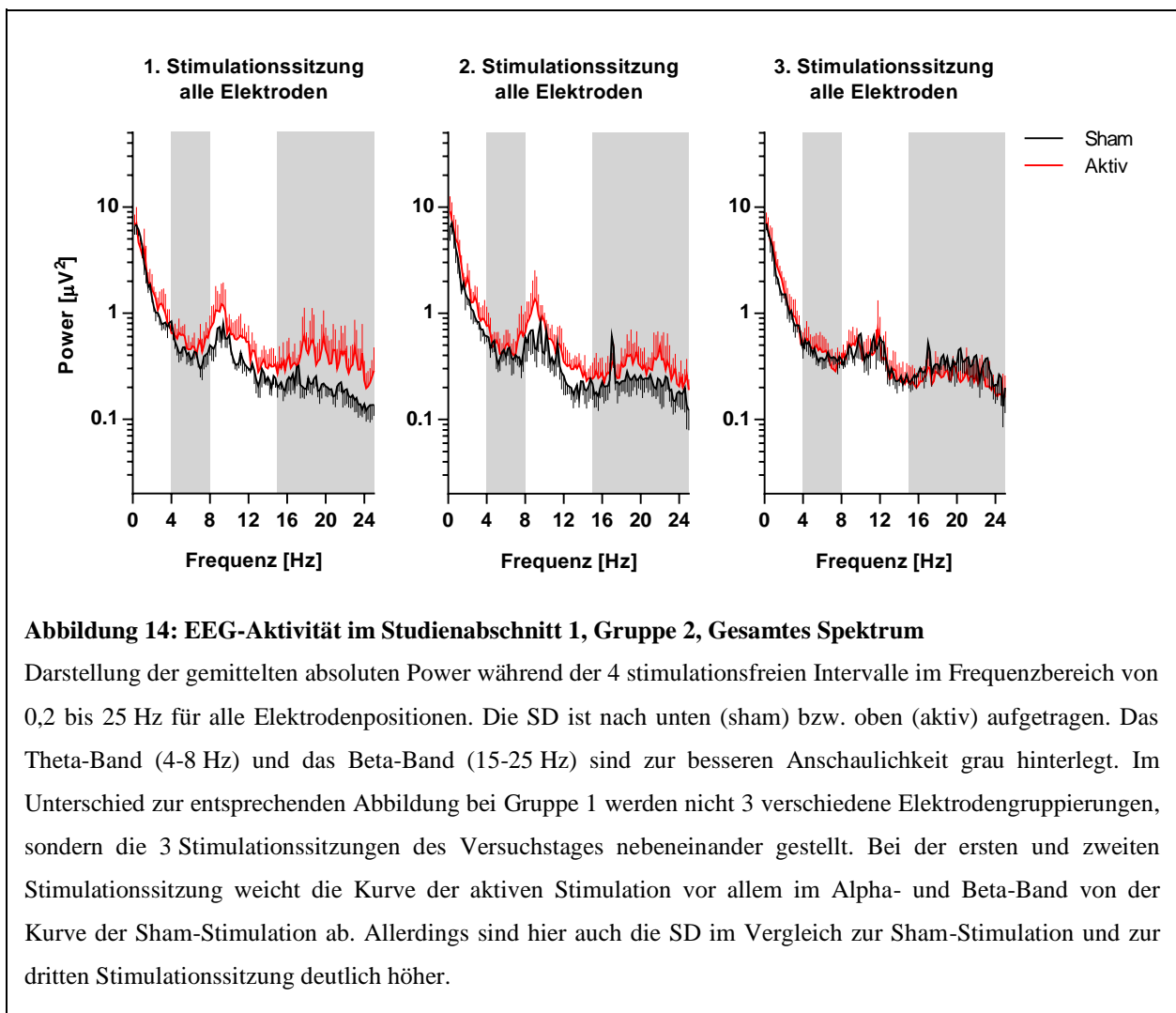
das schnellere Alpha-Band (12-15 Hz) ( $p = 0,022$ ) und das Beta-Band ( $p = 0,002$ ). Im Delta-Band bestand bei der Sham-Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten „S2“ und „S4“ ( $p = 0,033$ ) sowie „S4“ und „post“ ( $p = 0,001$ ). Bei der aktiven Stimulation bestand ein Unterschied zwischen „S4“ und „post“ ( $p = 0,013$ ). Im langsameren Alpha-Band ergaben Post-hoc-T-Tests keine Unterschiede. Im schnelleren Alpha-Band bestand bei der Sham-Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten „S2“ und „S4“ ( $p = 0,037$ ) sowie „S4“ und „post“ ( $p = 0,021$ ). Bei der aktiven Stimulation bestand ein Unterschied zwischen „S2“ und „post“ ( $p = 0,036$ ). Im Beta-Band bestand nur bei der aktiven Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten „S2“ und „post“ ( $p = 0,009$ ).



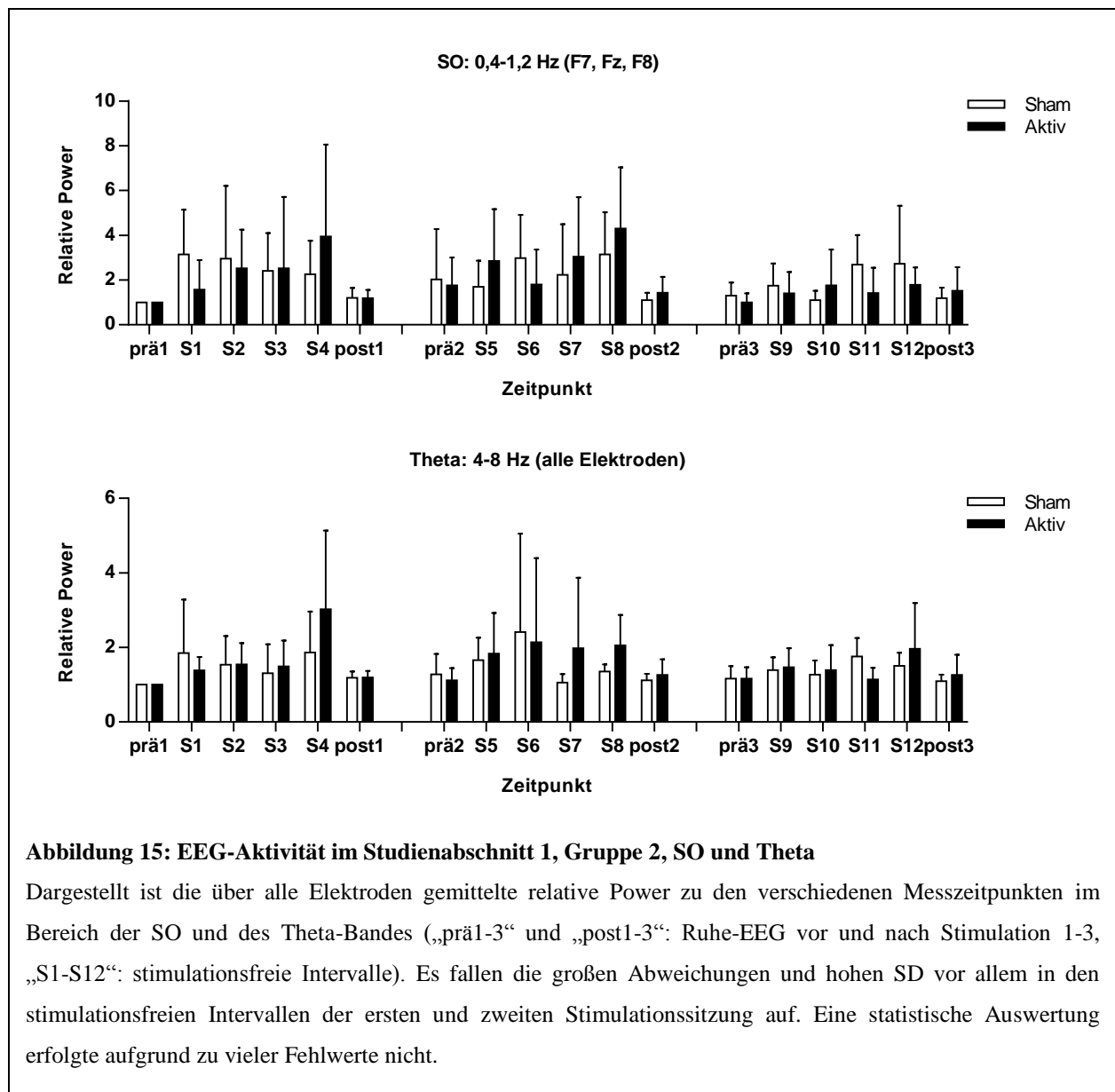
Wie auch bei der Auswertung der Tests und Fragebögen wurden die Gruppen 1 und 2 im Hinblick auf die erste Stimulationssitzung eines Versuchstages zusammengefasst ausgewertet. Trotz vergrößerter Fallzahl, ergaben sich hierbei keine abweichenden Ergebnisse, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wird.

### 3.1.3.2. Gruppe 2 (3 Stimulationen pro Versuchstag)

Auch bei der Gruppe 2 wurde zunächst die gemittelte absolute Power während der 4 stimulationsfreien Intervalle im Frequenzbereich von 0,2 bis 25 Hz betrachtet (siehe Abbildung 14). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird für jede der 3 Stimulationssitzungen nur das über alle Elektroden gemittelte Spektrum dargestellt. Vor allem bei der ersten, aber auch bei der zweiten Stimulationssitzung des Versuchstages weichen die Kurven von aktiver und Sham-Stimulation stark voneinander ab, wobei große SD beobachtet werden können. Bei der dritten Stimulationssitzung stimmen die Kurven dagegen weitestgehend überein. Auch die SD sind hier wesentlich geringer.

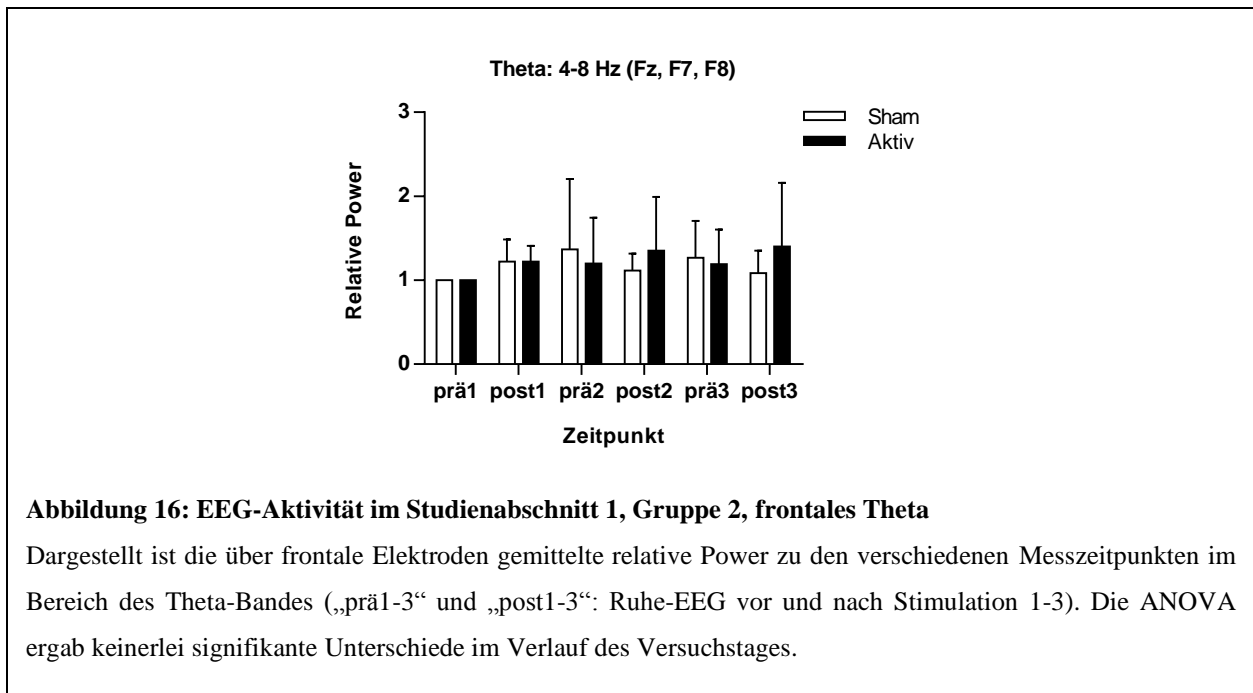


Bei der Gruppe 2 waren die stimulationsfreien Intervalle wesentlich artefaktreicher als bei der Gruppe 1. Viele Abschnitte waren für die Auswertung nicht verwendbar und mussten verworfen werden. Aus diesem Grund gab es für eine statistische Analyse auf Basis eines T-Tests und einer ANOVA zu viele Fehlwerte. Abbildung 15 vermittelt anhand der über frontale bzw. über alle Elektroden gemittelten zeitlichen Verläufe der Aktivität innerhalb der SO und des Theta-Bandes einen Eindruck von den erhobenen EEG-Daten. Wie auch im gesamten Spektrum fallen die großen Abweichungen und hohen SD vor allem in den stimulationsfreien Intervallen der ersten und zweiten Stimulationssitzung auf. Im Bereich des Delta-, des Alpha- und des Beta-Bandes sind ähnliche Verläufe zu beobachten, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wird.



Die Problematik der starken Artefakte betraf nahezu ausschließlich die stimulationsfreien Intervalle. Die Qualität der Ruhe-EEGs vor und nach den Stimulationen war dagegen für eine

weitere Auswertung geeignet. Da sich der Versuchstag von morgens 8.00 Uhr bis abends gegen 18.30 Uhr erstreckte, erschien unabhängig von der Stimulation auch der Tagesverlauf vor allem der frontalen Theta-Aktivität interessant. Abbildung 16 zeigt diesen und lässt dabei die stimulationsfreien Intervalle aus. Die so ermöglichte ANOVA ergab weder Haupteffekte für die Faktoren Stimulationsart und Zeit noch eine Interaktion. Auch in den anderen betrachteten Frequenzbändern fanden sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf des Tages.



### 3.1.4. Nebenwirkungen

Eine Probandin in der Gruppe 2 (3 Stimulationen pro Versuchstag) musste sich nach der dritten Stimulationssitzung übergeben. Es war Sham-Stimulation appliziert worden. Sie nahm weiter an der Studie teil. Davon abgesehen, berichteten die Probanden von sich aus keine Beschwerden bezüglich der Stimulation und es kam auch zu keinem Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen.

## 3.2. Studienabschnitt 2

### 3.2.1. Studienpopulation

Für den Studienabschnitt 2 wurden 42 potentielle Probanden zur Voruntersuchung einbestellt, wovon 27 randomisiert wurden. Ein Proband in Gruppe 1 brach die Studienteilnahme am ersten Versuchstag aufgrund von Nebenwirkungen ab, sodass insgesamt 26 Probanden bis zum Schluss an der Studie teilnahmen. Wegen ausgeprägter Artefakte in den EEG-Aufzeichnungen konnte sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 jeweils ein Proband nicht für die Auswertung berücksichtigt werden. Es ergibt sich so eine Fallzahl von jeweils 9 Probanden für diese beiden Gruppen. Detaillierte Merkmale der Probanden können der Tabelle 8 entnommen werden.

**Tabelle 8: Merkmale der Probanden im Studienabschnitt 2**

<b>Gruppe</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Stimulationsfrequenz</b>	0,75 Hz	5,5 Hz	0,75 Hz
<b>Anzahl der Stimulationen pro Versuchstag</b>	1	1	1
<b>Anzahl der Probanden</b>	9	9	6
<b>Geschlecht</b>			
männlich	9	9	6
<b>Alter (SD)</b>	24,2 (3,6)	27,6 (3,3)	25,2 (3,4)
<b>BMI (SD)</b>	22,8 (0,9)	22,6 (2,1)	24,9 (2,3)
<b>Raucherstatus</b>			
Nichtraucher	9	9	6
<b>ESS (SD)</b>	4,4 (2,5)	4,3 (3,1)	6,5 (2,1)
<b>PSQI (SD)</b>	2,9 (0,8)	2,6 (1,3)	3,0 (1,3)
<b>HADS „Angst“ (SD)</b>	2,7 (1,7)	2,4 (2,6)	3,2 (1,9)
<b>HADS „Depressivität“ (SD)</b>	1,0 (1,0)	0,7 (1,0)	2,5 (1,8)

### 3.2.2. Tests und Fragebögen

#### 3.2.2.1. Gruppe 1 (Stimulation mit 0,75 Hz)

Hinsichtlich der subjektiven Schläfrigkeit und des PVT zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Obwohl sich beim DSST die erreichte Punktzahl nach der aktiven Stimulation im Gegensatz zur Sham-Stimulation signifikant verbesserte ( $p = 0,030$ ), konnte auch an dieser Stelle kein signifikanter Unterschied zwischen den

jeweils für beide Stimulationsarten gebildeten Differenzen aus den Werten vor und nach der Stimulation festgestellt werden. Die genauen Werte können der Tabelle 9 entnommen werden.

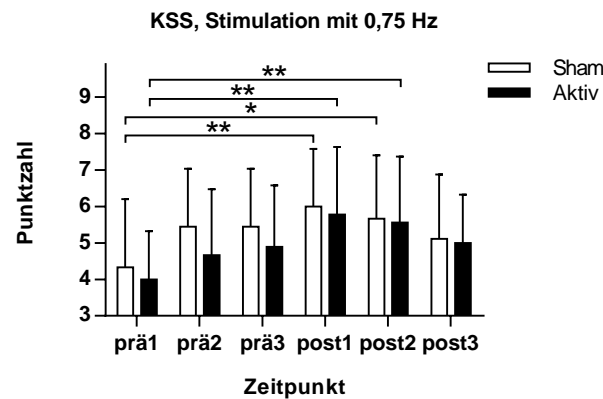
**Tabelle 9: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 2, Gruppe 1**

Ergebnisse vor und nach der Stimulation („prä“ und „post“). Statistischer Vergleich von „prä“ und „post“ innerhalb einer Stimulationsart und von aktiver und Sham-Stimulation anhand der Differenzen von „prä“ und „post“ (jeweils T-Test für verbundene Stichproben). Beim DSST verbesserten sich die Probanden in Folge aktiver Stimulation signifikant. Legende: n. s.: nicht signifikant

Test	Prä	Post	p-Wert (Vergleich prä - post)	Differenz post - prä	p-Wert (Vergleich sham - aktiv)
<b>KSS (SD)</b>					
Sham	5,4 (1,6)	6,0 (1,6)	n. s.	0,6 (1,2)	n. s.
Aktiv	4,9 (1,7)	5,8 (1,9)	n. s.	0,9 (1,4)	
<b>DSST (SD)</b>					
Sham	64,7 (10,8)	65,6 (10,3)	n. s.	0,9 (3,9)	n. s.
Aktiv	63,6 (8,7)	67,6 (9,6)	0,030	4,0 (4,6)	
<b>PVT (SD)</b>					
Sham	262,81 (39,82)	246,47 (27,38)	n. s.	-16,34 (28,69)	n. s.
Aktiv	264,49 (34,79)	251,55 (33,38)	n. s.	-12,94 (39,37)	

Im Rahmen des Studienabschnitts 2 wurde die subjektive Schläfrigkeit im Verlauf eines Versuchstages mehrfach abgefragt: vor Beginn des Experiments („prä1“), vor dem ersten Ruhe-EEG („prä2“), unmittelbar vor und nach der Stimulation („prä3“, „post1“), nach dem zweiten Ruhe-EEG („post2“) und nach dem Ende des Experiments („post3“). In Tabelle 9 wurden in Anlehnung an den Studienabschnitt 1 nur die Messzeitpunkte direkt vor und nach der Stimulation („prä3“, „post1“) berücksichtigt. Abbildung 17 stellt den zeitlichen Verlauf der KSS über alle 6 Messzeitpunkte dar. Zwar fanden sich in der ANOVA auch mit diesen zusätzlichen Messzeitpunkten keine Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation, jedoch fand sich ein Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $p < 0,001$ ). Post-hoc-T-Tests ergaben für die Sham-Stimulation einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten „prä1“ und „post1“ ( $p = 0,003$ ) sowie „prä1“ und „post2“ ( $p = 0,030$ ). Auch für die aktive Stimulation fand sich ein Unterschied zwischen den Zeitpunkten „prä1“ und „post1“ ( $p = 0,001$ ) sowie „prä1“ und „post2“ ( $p = 0,006$ ).





**Abbildung 17: KSS im Studienabschnitt 2, Gruppe 1**

Dargestellt sind MW und SD für die KSS an den 6 verschiedenen Messzeitpunkten im Verlauf eines Versuchstages. Gemessen wurde vor Beginn des Experiments („prä1“), vor dem ersten Ruhe-EEG („prä2“), unmittelbar vor und nach der Stimulation („prä3“, „post1“), nach dem zweiten Ruhe-EEG („post2“) und nach dem Ende des Experiments („post3“). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Jedoch bestand für beide Stimulationsarten ein signifikanter Unterschied zwischen „prä1“ und „post1“ sowie zwischen „prä1“ und „post2“. Legende: \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ .

### 3.2.2.2. Gruppe 2 (Stimulation mit 5,5 Hz)

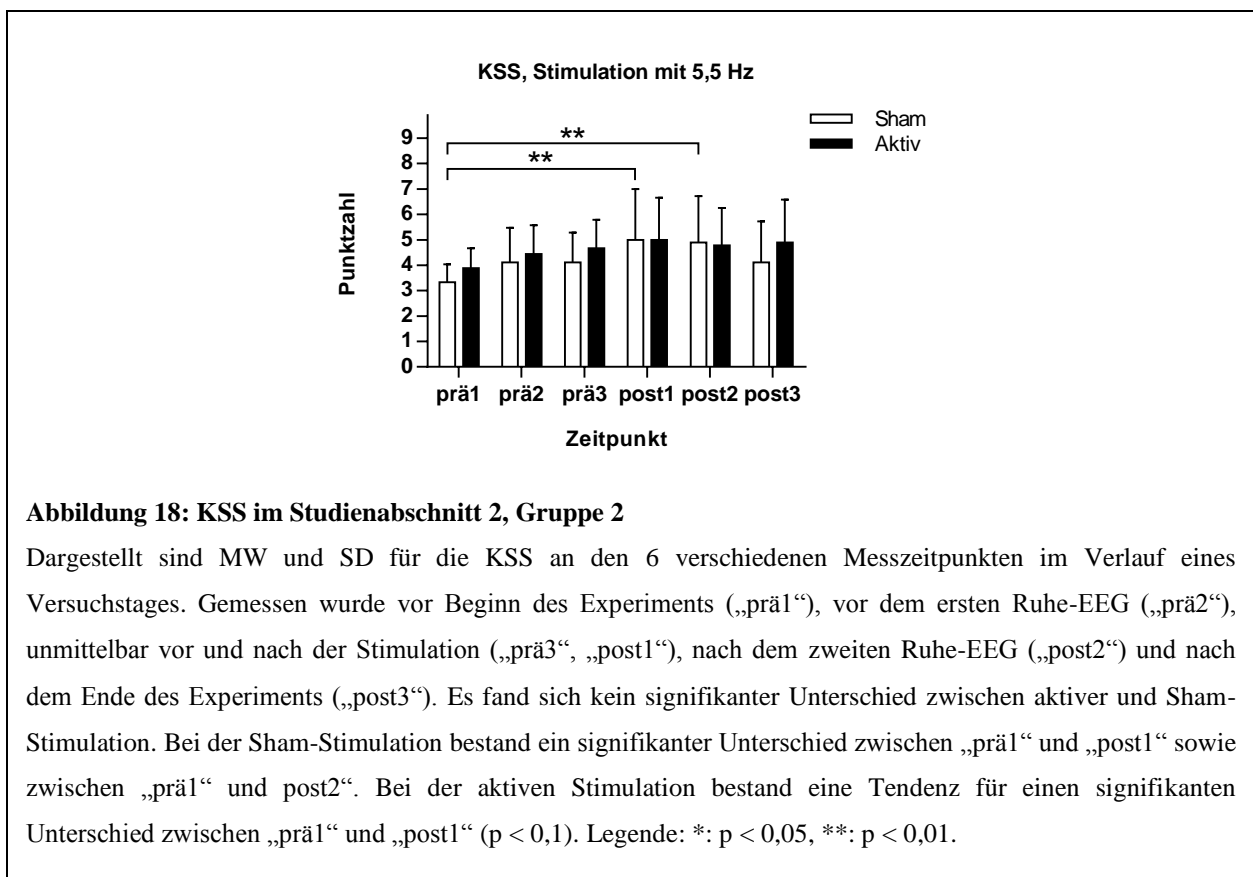
Es fanden sich weder bei der KSS noch beim DSST und PVT signifikante Unterschiede. Die genauen Werte können der Tabelle 10 entnommen werden.

**Tabelle 10: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 2, Gruppe 2**

Ergebnisse vor und nach der Stimulation („prä“ und „post“). Statistischer Vergleich von „prä“ und „post“ innerhalb einer Stimulationsart und von aktiver und Sham-Stimulation anhand der Differenzen von „prä“ und „post“ (jeweils T-Test für verbundene Stichproben). Es gab keine signifikanten Unterschiede. Legende: n. s.: nicht signifikant

Test	Prä	Post	p-Wert (Vergleich prä - post)	Differenz post - prä	p-Wert (Vergleich sham - aktiv)
<b>KSS (SD)</b>					
Sham	4,1 (1,2)	5,0 (2,0)	n. s.	0,9 (1,5)	
Aktiv	4,7 (1,1)	5,0 (1,7)	n. s.	0,3 (0,9)	n. s.
<b>DSST (SD)</b>					
Sham	62,9 (13,0)	64,8 (10,7)	n. s.	1,9 (7,4)	
Aktiv	66,2 (8,9)	68,0 (9,8)	n. s.	1,8 (3,5)	n. s.
<b>PVT (SD)</b>					
Sham	243,18 (34,21)	245,72 (44,51)	n. s.	2,54 (19,43)	
Aktiv	234,74 (42,11)	238,51 (40,16)	n. s.	3,77 (14,99)	n. s.

Wie in der Gruppe 1, so erfolgte auch in der Gruppe 2 nicht nur eine Auswertung der subjektiven Schläfrigkeit direkt vor und direkt nach der Stimulation, sondern auch der kompletten 6 Messzeitpunkte. In Abbildung 18 ist der zeitliche Verlauf der KSS während des Versuchstages grafisch dargestellt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Jedoch fand sich ein Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $p < 0,001$ ). Bei der Sham-Stimulation bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten „prä1“ und „post1“ ( $p = 0,001$ ) sowie „prä1“ und „post2“ ( $p = 0,004$ ). Bei der aktiven Stimulation bestand eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied zwischen „prä1“ und „post1“ ( $p < 0,1$ ).



### 3.2.2.3. Gruppe 3 (Stimulation mit 0,75 Hz)

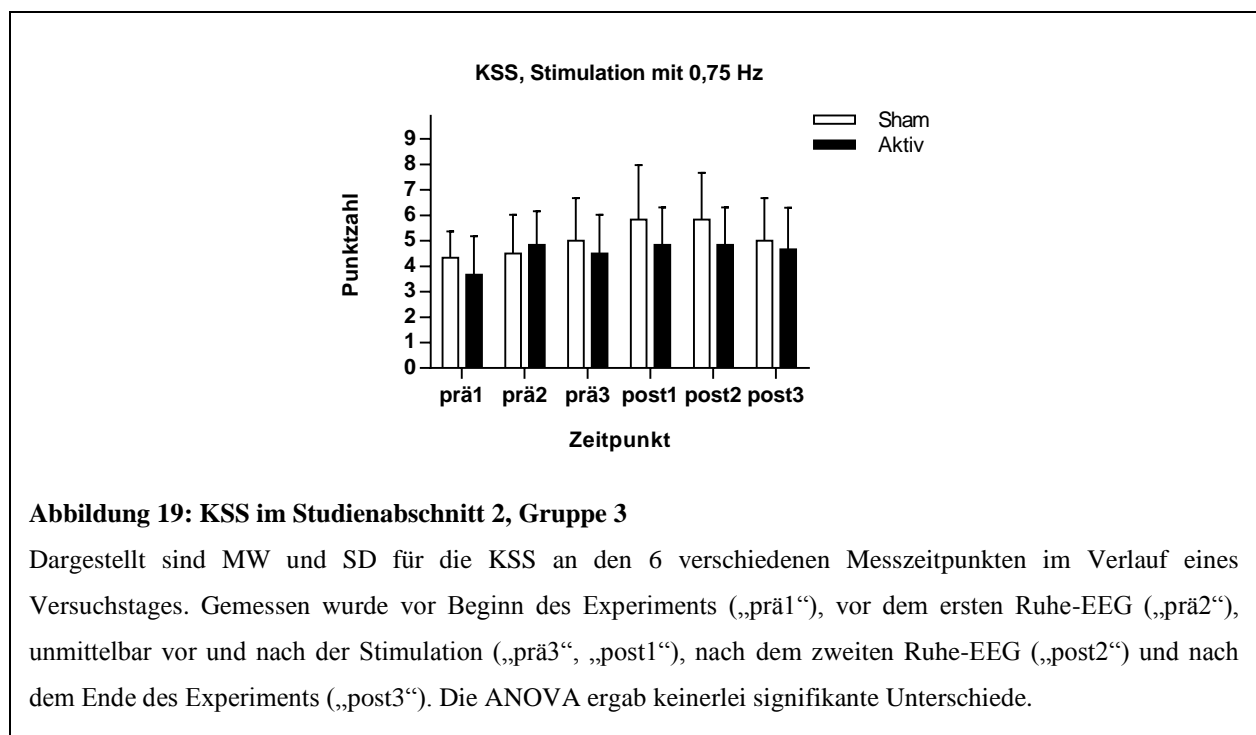
Während es bei der KSS und beim PVT keinerlei signifikante Unterschiede gab, fand sich beim DSST ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation ( $p = 0,001$ ). Die genauen Werte können der Tabelle 11 entnommen werden.

**Tabelle 11: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 2, Gruppe 3**

Ergebnisse vor und nach der Stimulation („prä“ und „post“). Statistischer Vergleich von „prä“ und „post“ innerhalb einer Stimulationsart und von aktiver und Sham-Stimulation anhand der Differenzen von „prä“ und „post“ (jeweils T-Test für verbundene Stichproben). Beim DSST bestand ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Legende: n. s.: nicht signifikant

Test	Prä	Post	p-Wert (Vergleich prä - post)	Differenz post - prä	p-Wert (Vergleich sham - aktiv)
<b>KSS (SD)</b>					
Sham	5,0 (1,7)	5,8 (2,1)	n. s.	0,8 (0,8)	n. s.
Aktiv	4,5 (1,5)	4,8 (1,5)	n. s.	0,3 (2,0)	
<b>DSST (SD)</b>					
Sham	67,2 (3,8)	68,5 (6,6)	n. s.	1,3 (4,0)	0,001
Aktiv	70,3 (6,2)	67,0 (8,6)	n. s.	-3,3 (3,5)	
<b>PVT (SD)</b>					
Sham	237,90 (27,37)	235,92 (29,94)	n. s.	-1,98 (9,86)	n. s.
Aktiv	242,15 (25,25)	238,44 (30,64)	n. s.	-3,71 (13,87)	

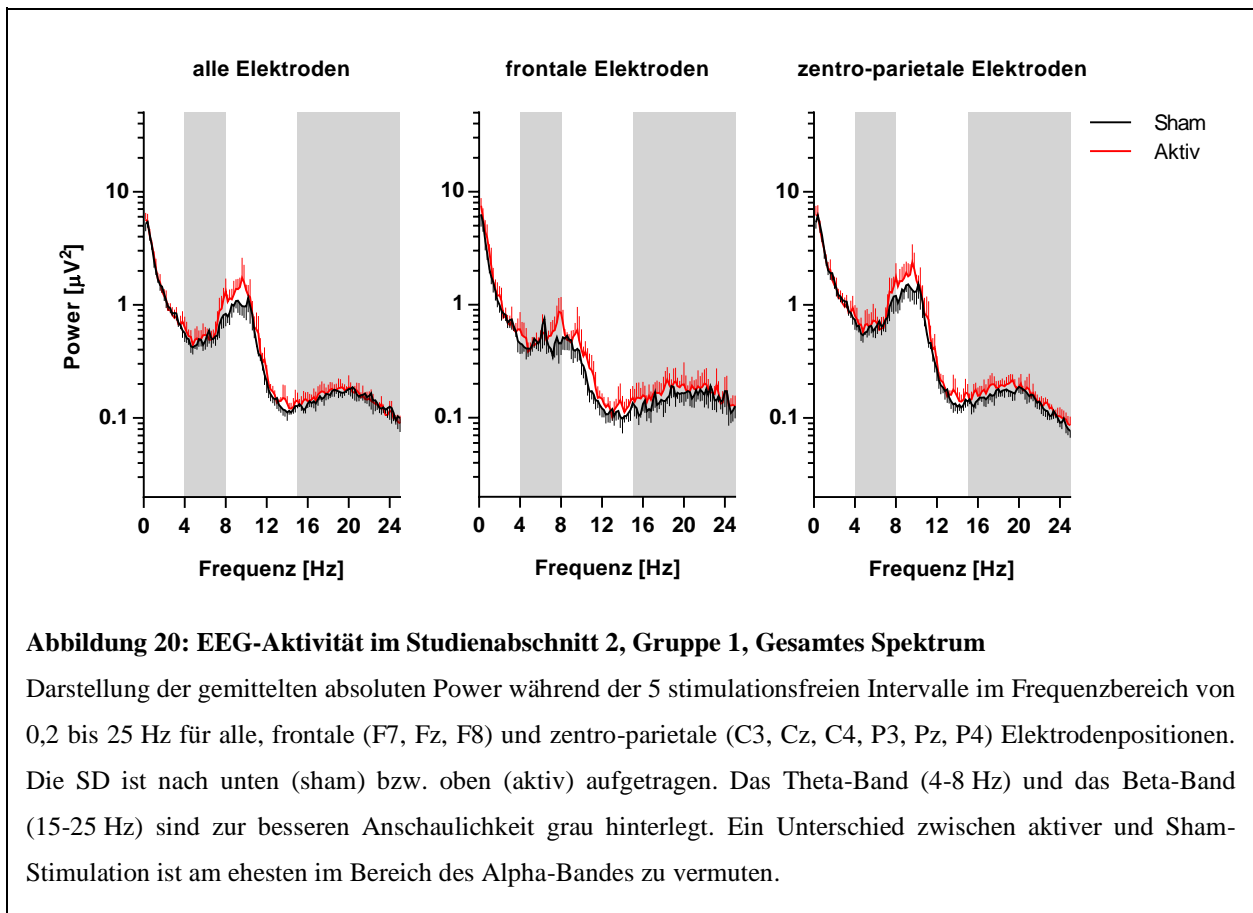
Wie in der Gruppe 1 und 2, so erfolgte auch in der Gruppe 3 eine Auswertung der KSS im Verlauf der kompletten 6 Messzeitpunkte (siehe Abbildung 19). Es fand sich kein Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Zwar bestand ein Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $p = 0,021$ ), jedoch ergaben Post-hoc-T-Tests keinerlei signifikante Unterschiede.



### 3.2.3. EEG

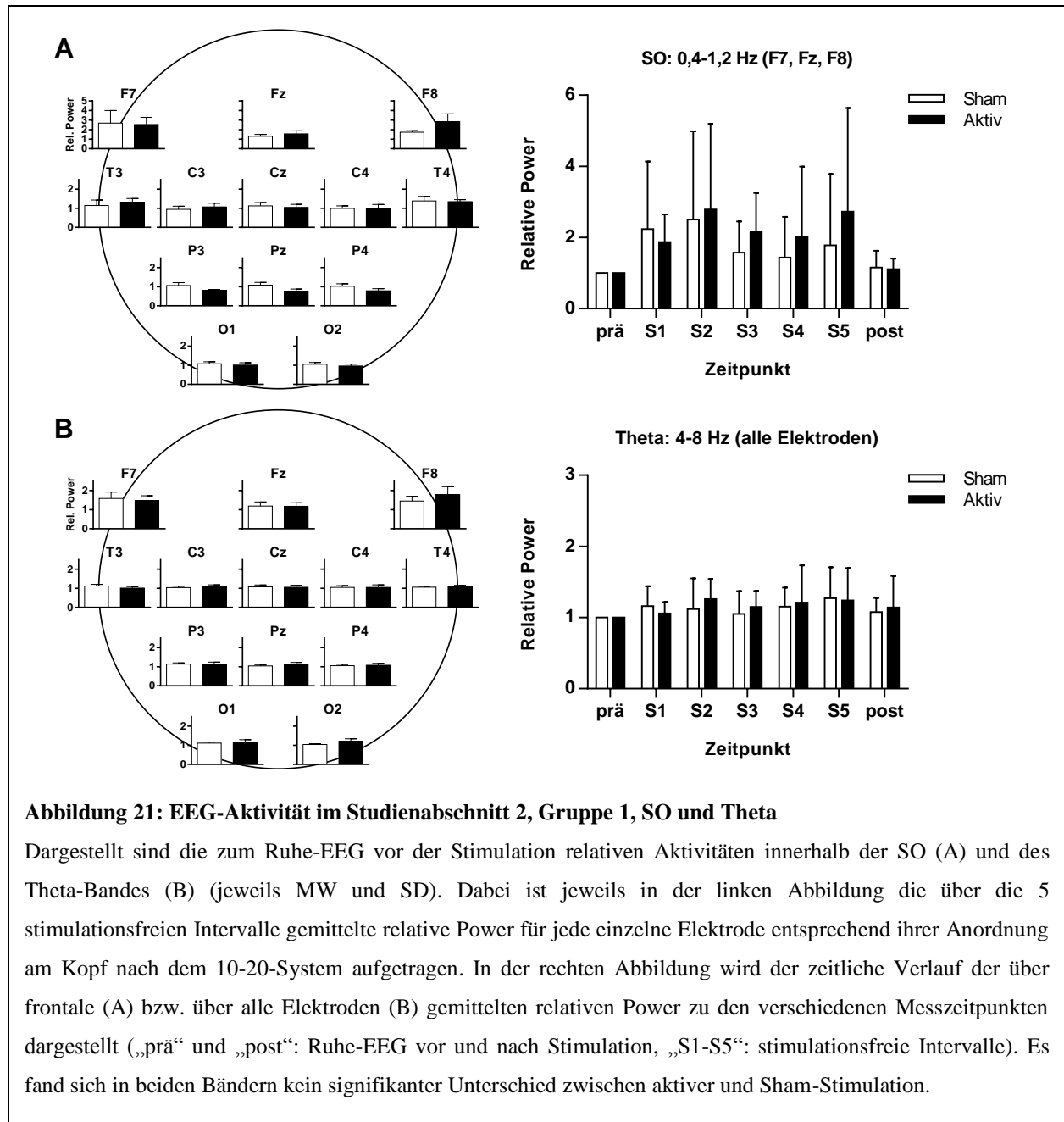
#### 3.2.3.1. Gruppe 1 (Stimulation mit 0,75 Hz)

Bei der Betrachtung der gemittelten absoluten Power während der 5 stimulationsfreien Intervalle im Frequenzbereich von 0,2 bis 25 Hz gibt es insbesondere im Bereich des Alpha-Bandes fragliche Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsarten (siehe Abbildung 20). Davon abgesehen liegen die Kurven von aktiver und Sham-Stimulation dicht beieinander.



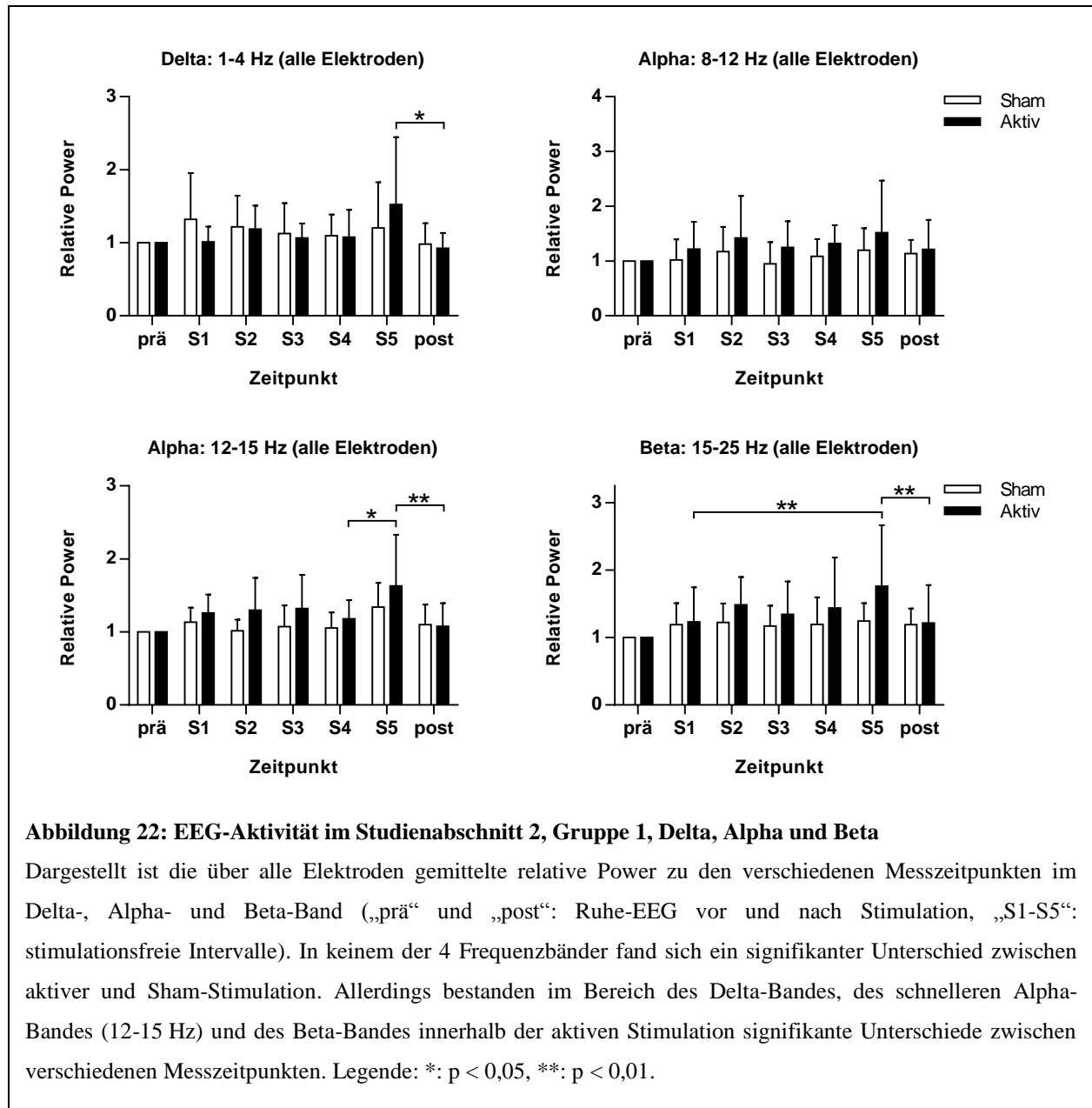
Bei der Auswertung der relativen Power der SO und des Theta-Bandes fällt schon an der Achsenskalierung auf, dass im Vergleich zum Studienabschnitt 1 die Unterschiede zwischen dem initialen Ruhe-EEG und den stimulationsfreien Intervallen kleiner sind (siehe Abbildung 21). Insgesamt scheint es weniger Varianz zu geben. Das betrifft insbesondere das Theta-Band. Bei den SO hat es wie schon im Studienabschnitt 1, Gruppe 1 bei der Elektrode F8 den Anschein einer erhöhten Aktivität während der stimulationsfreien Intervalle in Folge aktiver Stimulation. Trotz der im Vergleich zum Studienabschnitt 1 mehr als verdoppelten Stromstärke fanden sich allerdings weder bei der an den einzelnen Elektroden über die stimulationsfreien Intervalle

gemittelten, noch bei der über frontale bzw. alle Elektroden gemittelten relativen Power signifikante Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation.



In Abbildung 22 sind die anderen 4 betrachteten Frequenzbänder aufgetragen. Es lässt sich erkennen, dass es in allen 4 Bändern sowohl bei aktiver als auch bei Sham-Stimulation nur geringe Abweichungen in der Power im Vergleich zum initialen Ruhe-EEG gibt. Die statistische Testung bestätigt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation gibt. Dennoch fand sich in der ANOVA im Delta-Band ( $p = 0,044$ ), im schnelleren Alpha-Band (12-15 Hz) ( $p = 0,001$ ) und im Beta-Band ( $p = 0,039$ ) ein Haupteffekt für den Faktor Zeit. Im Delta-Band bestand bei der aktiven Stimulation ein signifikanter Unterschied

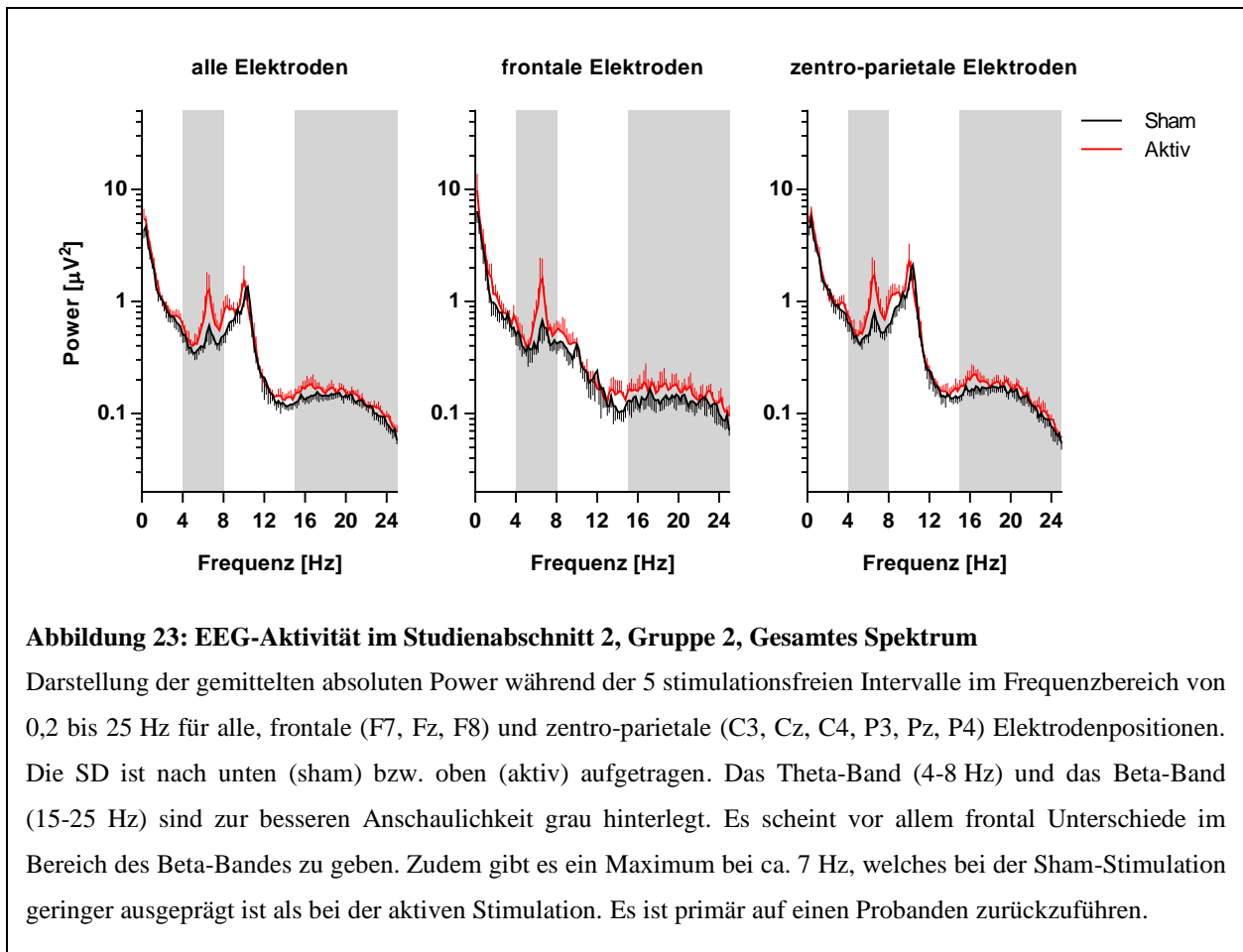
zwischen den Zeitpunkten „S5“ und „post“ ( $p = 0,014$ ). Im schnelleren Alpha-Band fand sich, ebenfalls bei der aktiven Stimulation, ein Unterschied zwischen den Zeitpunkten „S4“ und „S5“ ( $p = 0,011$ ) sowie zwischen „S5“ und „post“ ( $p = 0,001$ ). Im Beta-Band zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten „S1“ und „S5“ ( $p = 0,005$ ) sowie zwischen „S5“ und „post“ ( $p = 0,004$ ).



### 3.2.3.2. Gruppe 2 (Stimulation mit 5,5 Hz)

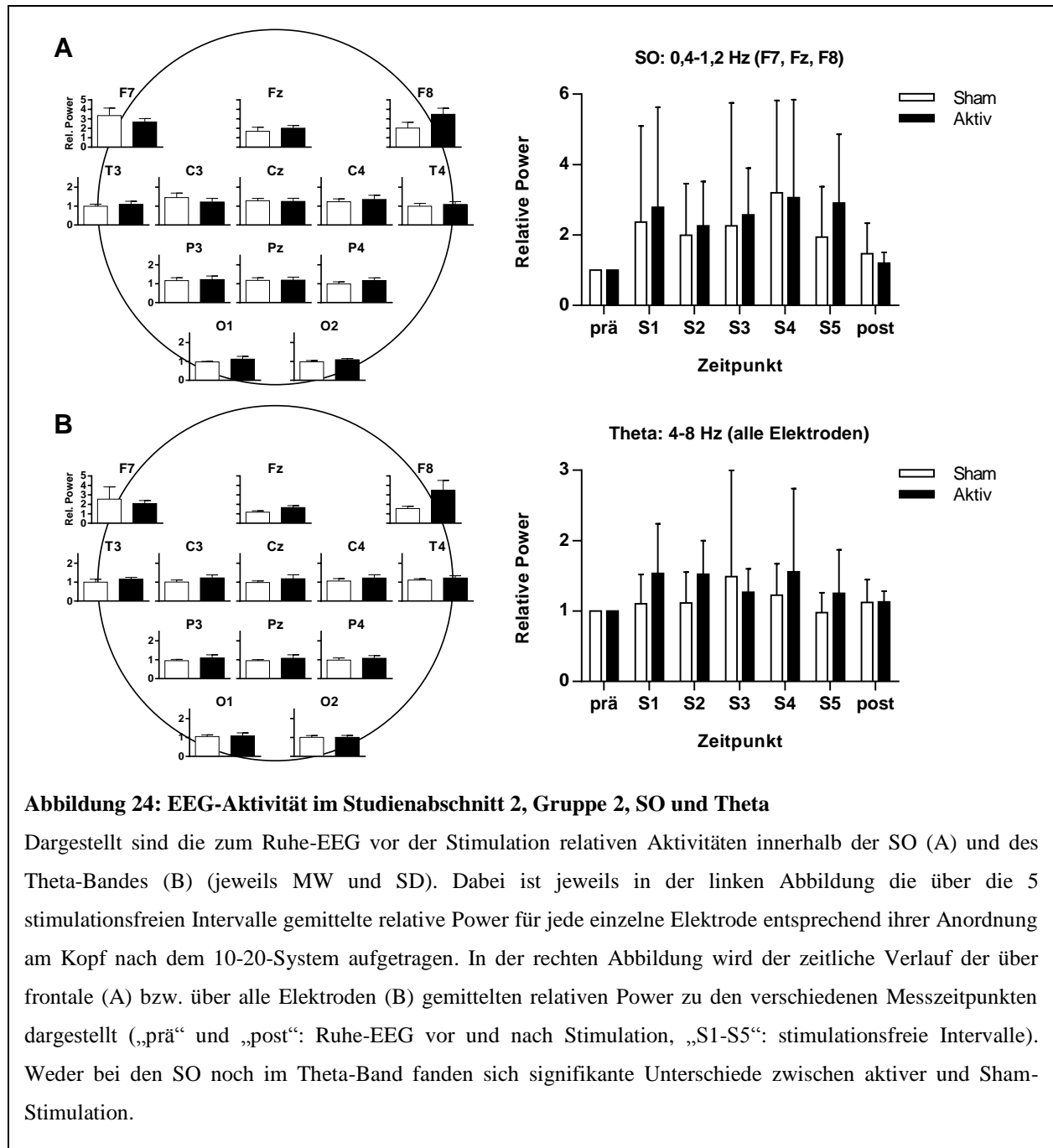
Bei der Betrachtung der gemittelten absoluten Power während der 5 stimulationsfreien Intervalle im Frequenzbereich von 0,2 bis 25 Hz fallen vor allem im Theta- und im Alpha-Band Unterschiede auf (siehe Abbildung 23). Insbesondere frontal scheint es Unterschiede im Bereich

des Beta-Bandes zu geben. Das Maximum bei ca. 7 Hz geht hauptsächlich auf einen einzigen Probanden zurück und verschwindet dementsprechend, wenn dieser nicht berücksichtigt wird. Da es in der statistischen Auswertung keinen Unterschied machte, ob er ausgeschlossen wurde oder nicht, wurde er in allen Berechnungen berücksichtigt.



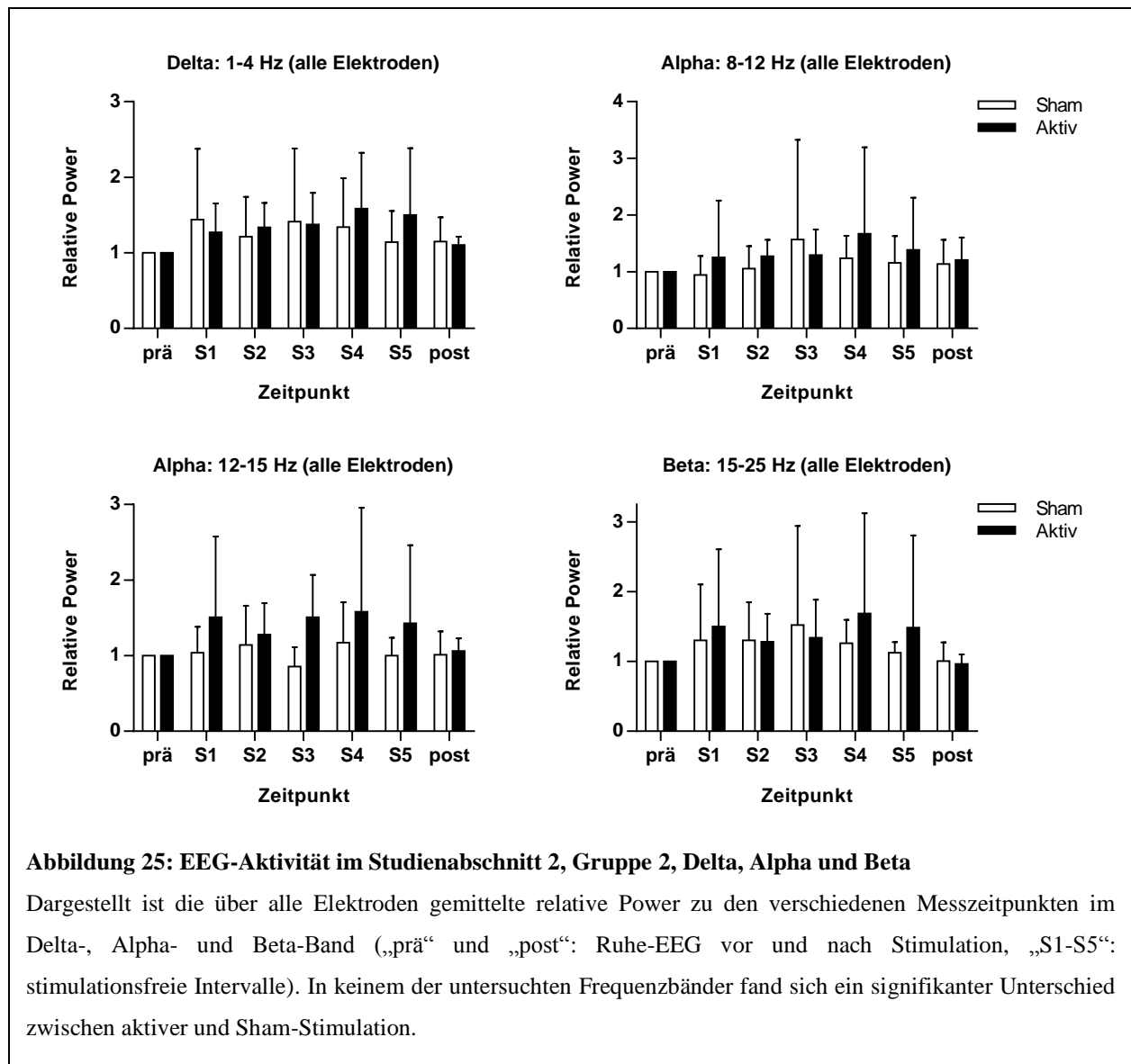
Erneut wurde zunächst die relative Power der SO und des Theta-Bandes untersucht (siehe Abbildung 24). Aus der bloßen Anschauung können insbesondere bei den frontalen SO eine erhöhte Power jedoch auch relativ große SD während der stimulationsfreien Intervalle beschrieben werden. Dies gilt sowohl für die aktive als auch für die Sham-Stimulation. Für die Power im Bereich des Theta-Bandes finden sich im Verlauf von aktiver und Sham-Stimulation nur geringfügige Veränderungen im Vergleich zum initialen Ruhe-EEG. Bei der Darstellung der einzelnen Elektroden fällt in beiden Frequenzbändern die Elektrode F8 auf, bei der während der stimulationsfreien Intervalle bei der aktiven Stimulation eine höhere Aktivität aufzutreten scheint. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand jedoch weder an F8 noch an den anderen betrachteten Elektroden. Auch die ANOVA ergab für beide Frequenzbänder keinen signifikanten Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Allerdings fand sich für die

SO ein Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $p = 0,001$ ). In Post-hoc-T-Tests fanden sich jedoch keinerlei signifikante Unterschiede.



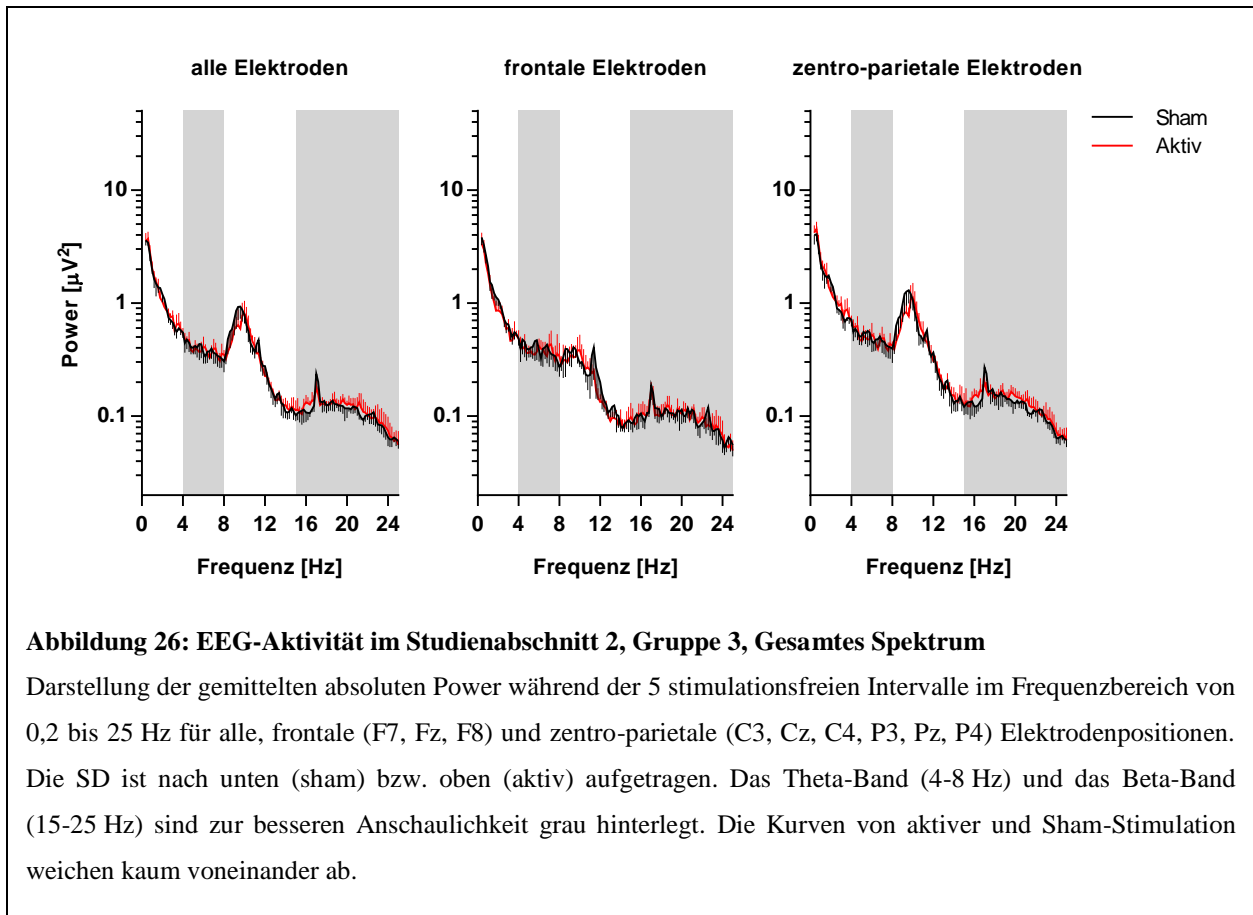
In Abbildung 25 sind die weiteren 4 betrachteten Frequenzbänder aufgetragen. Die durchgeführte ANOVA bestätigte den Eindruck, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation gibt.



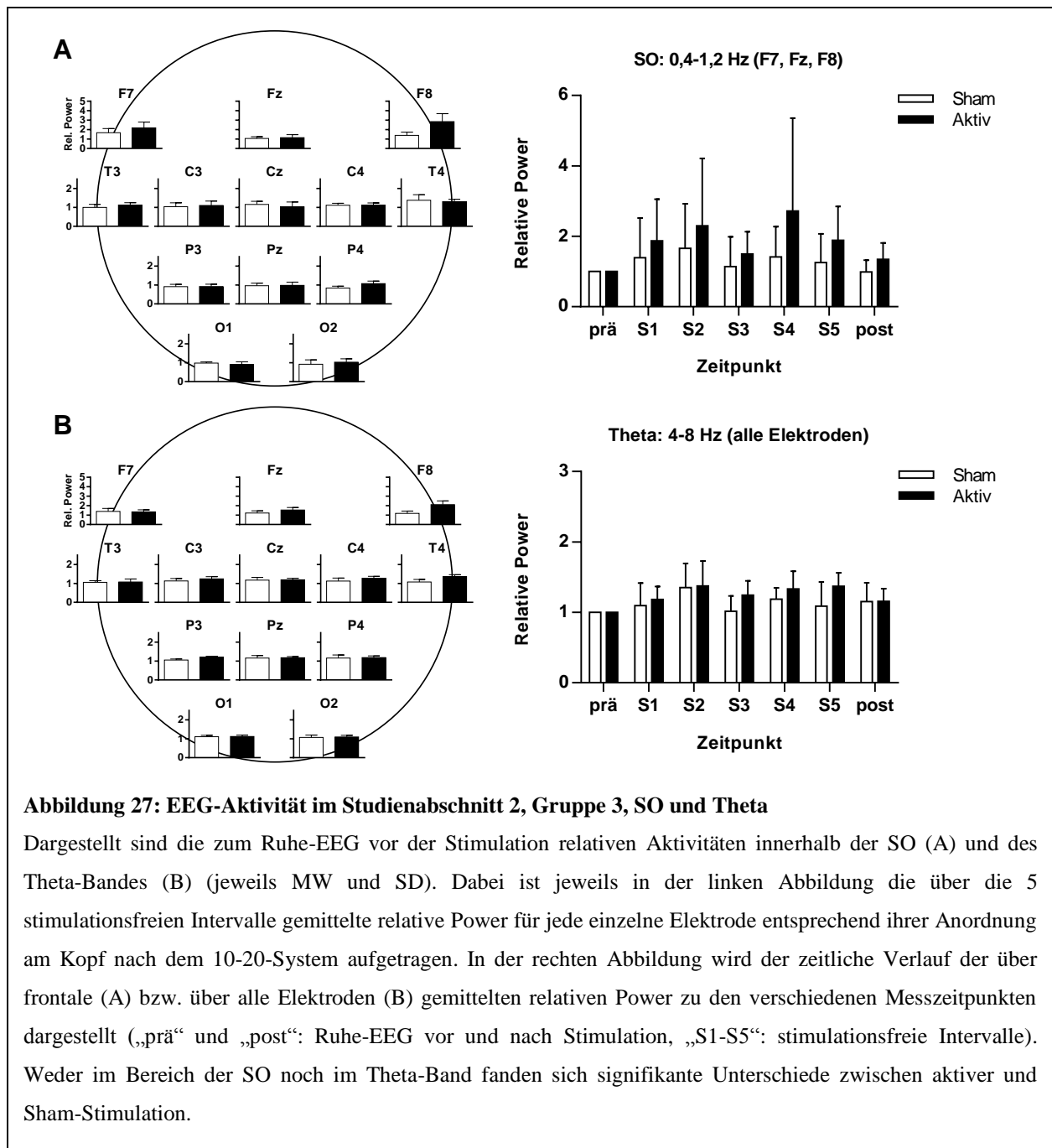


### 3.2.3.3. Gruppe 3 (Stimulation mit 0,75 Hz)

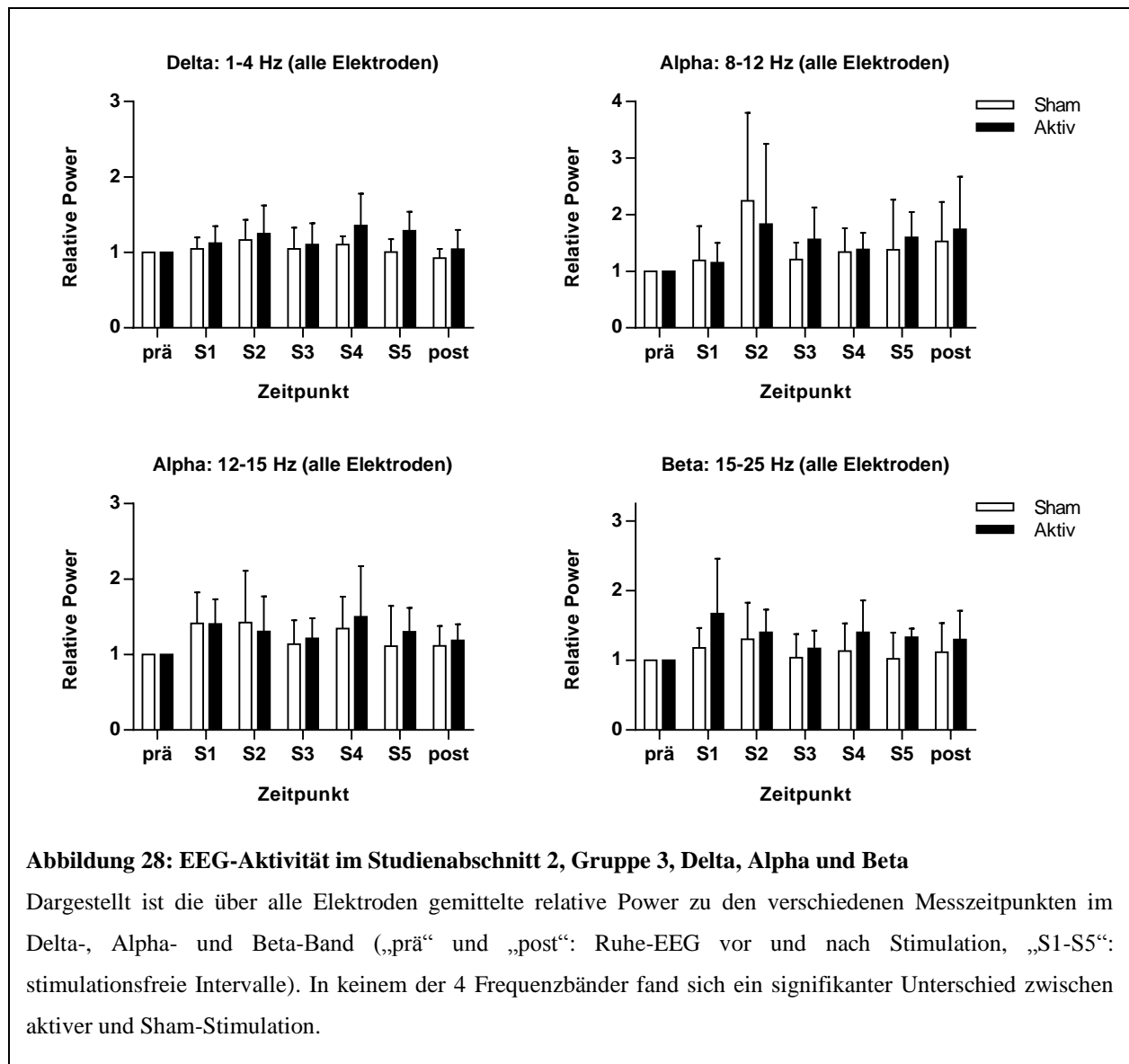
Wird die gemittelte absolute Power während der 5 stimulationsfreien Intervalle im Frequenzbereich von 0,2 bis 25 Hz aufgetragen, so liegen die Kurven von aktiver und Sham-Stimulation sehr dicht beieinander (siehe Abbildung 26).



Auch in der Gruppe 3 erfolgte zunächst die Untersuchung der relativen Power der SO und des Theta-Bandes. In Abbildung 27 findet sich eine grafische Darstellung der Ergebnisse. Im Bereich der SO überwiegend, vor allem aber im Theta-Band gibt es nur sehr geringe Abweichungen im Vergleich zum initialen Ruhe-EEG. In der Darstellung der einzelnen Elektroden fällt wie schon in Gruppe 2 in beiden Frequenzbändern die Elektrode F8 auf. Es fanden sich weder bei der Betrachtung der einzelnen Elektroden noch bei der Untersuchung des zeitlichen Verlaufs an frontalen bzw. allen Elektroden signifikante Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation.



In Abbildung 28 sind die anderen 4 betrachteten Frequenzbänder aufgetragen. Es ist erkennbar, dass es in allen 4 Bändern sowohl bei aktiver als auch bei Sham-Stimulation nur geringe Abweichungen in der Power im Vergleich zum initialen Ruhe-EEG gibt. In der ANOVA fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Obwohl es im langsameren Alpha-Band (8-12 Hz) einen Haupteffekt für den Faktor Zeit gab ( $p = 0,042$ ), fanden sich in Post-hoc-T-Tests keinerlei signifikante Unterschiede.



### 3.2.4. Nebenwirkungen

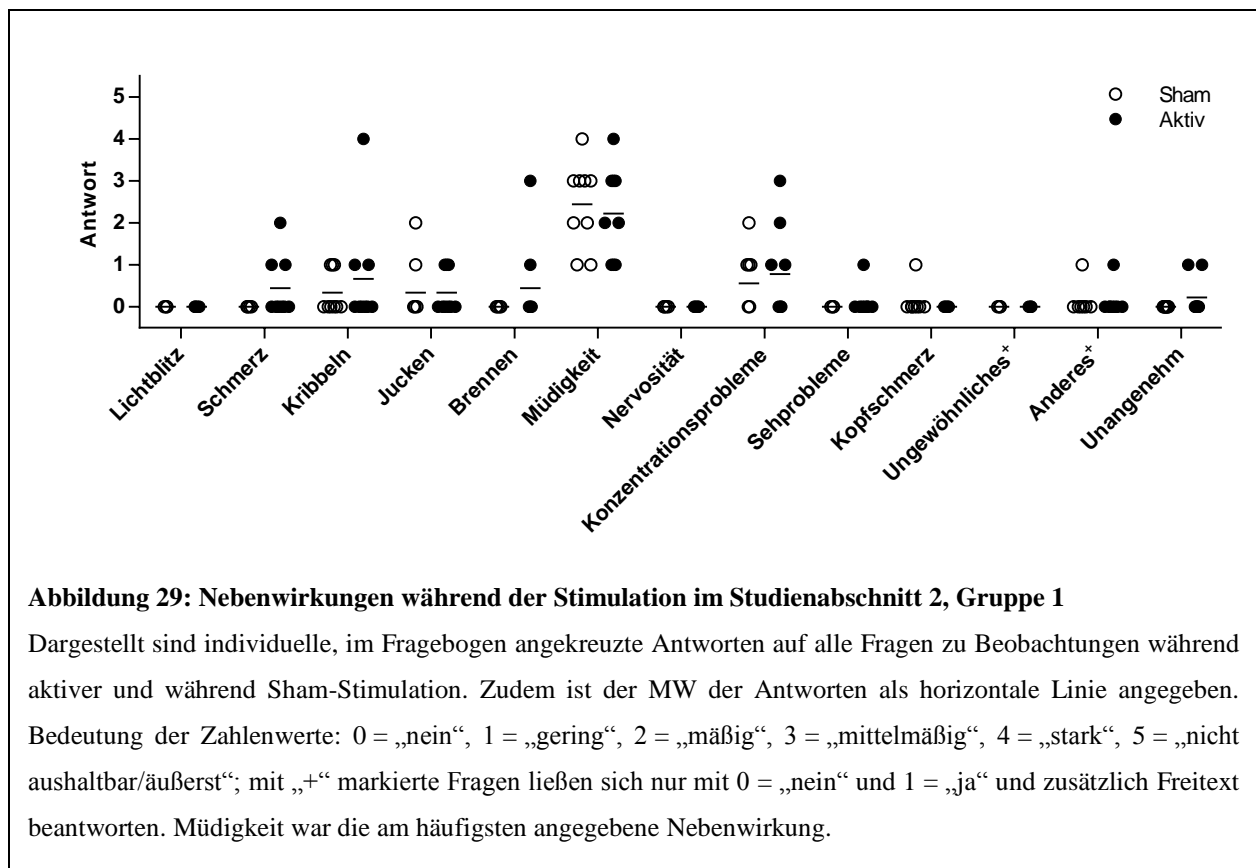
#### 3.2.4.1. Gruppe 1 (Stimulation mit 0,75 Hz)

Ein Proband brach die Versuchsteilnahme nach 2 Stimulationsblöcken aufgrund von „mittelmäßigen“ Kopfschmerzen (3 auf einer Skala von 1 bis 5) vorzeitig ab. Bei ihm war Sham-Stimulation appliziert worden. Da keine weitere Studienteilnahme erfolgte, wurde er bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Beim Vergleich der Antworten der Probanden zu den Beobachtungen während und nach der Stimulation ergaben sich unter Verwendung des Wilcoxon-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. In Abbildung 29 sind alle im Fragebogen abgefragten Nebenwirkungen während der Stimulation dargestellt. Man erkennt, dass Müdigkeit von den Probanden am häufigsten angegeben wurde. Auch in der Zeit nach der Stimulation

erreichte Müdigkeit die höchsten Punktzahlen, während Empfindungen wie Schmerzen, Kribbeln, Jucken und Brennen nahezu ausschließlich während der Stimulation empfunden wurden.

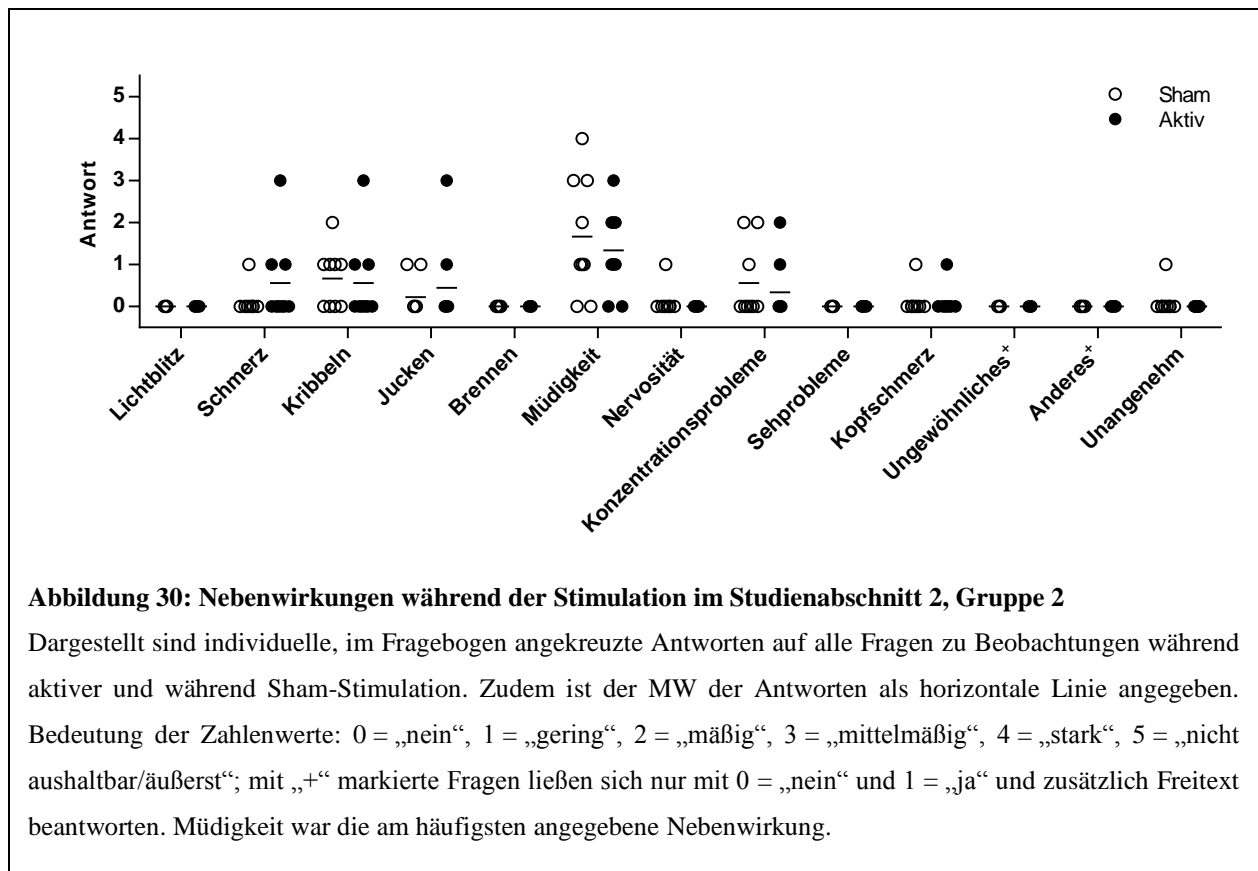
2 der 9 Probanden gaben an, dass sie zwischen den Stimulationen an den beiden Versuchstagen einen Unterschied bemerkt haben. Im Detail befragt, worin genau der Unterschied bestand, erkannte lediglich einer der beiden Probanden zutreffend die kürzere Stimulationsdauer während der Sham-Stimulation. Der andere Proband gab an, die Sham-Stimulation wesentlich stärker gespürt zu haben, berichtete aber auch auf gezielte Nachfrage hin keinen Unterschied in der Dauer der Stimulation.



### 3.2.4.2. Gruppe 2 (Stimulation mit 5,5 Hz)

Beim Vergleich der Antworten der Probanden zu den Beobachtungen während und nach der Stimulation ergaben sich unter Verwendung des Wilcoxon-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsarten. Abbildung 30 stellt alle im Fragebogen abgefragten Nebenwirkungen während der Stimulation grafisch dar. Wie in Gruppe 1, so wurde auch in Gruppe 2 Müdigkeit während der Stimulation am häufigsten angegeben.

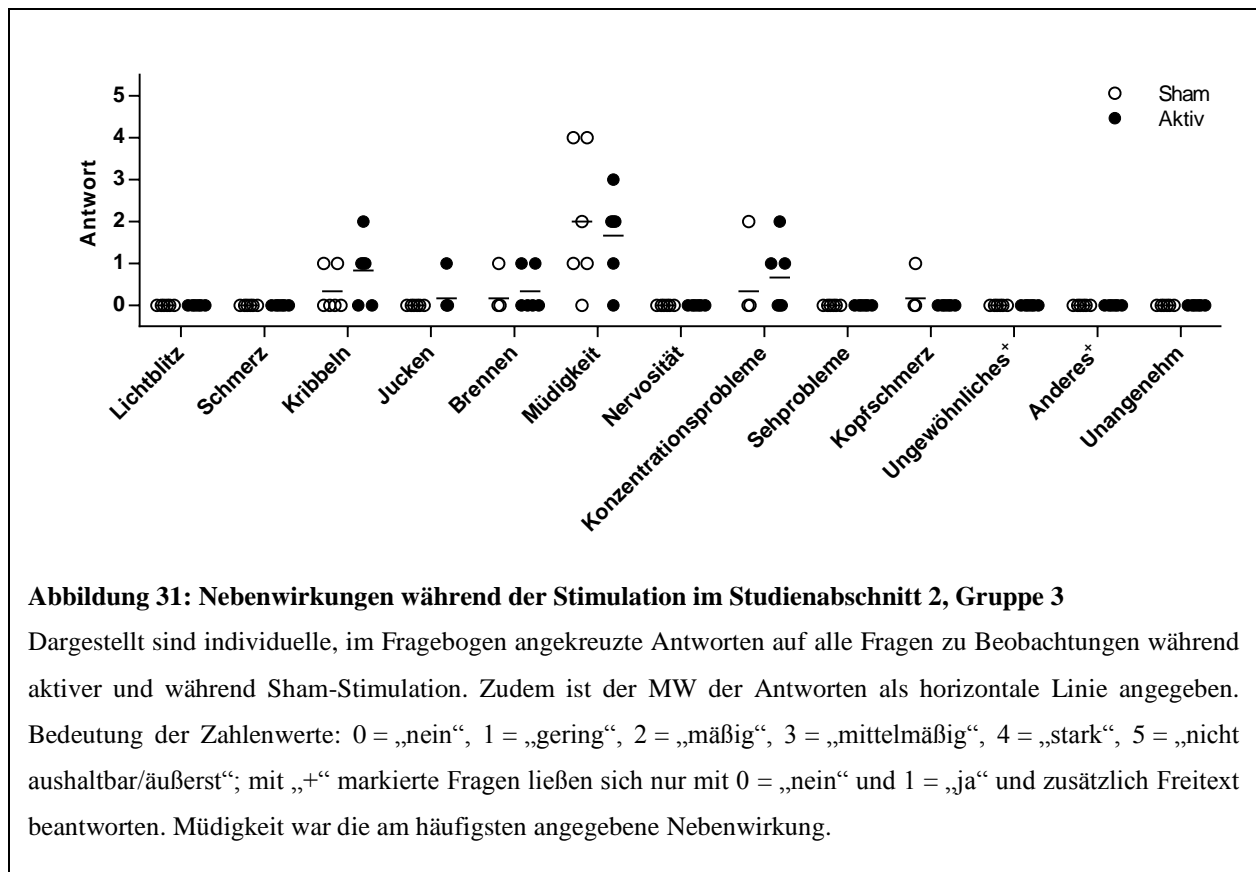
4 der 9 Probanden gaben an, dass sie zwischen den Stimulationen an den beiden Versuchstagen einen Unterschied bemerkt haben. 3 dieser 4 Probanden erkannten zutreffend die kürzere Stimulationsdauer während der Sham-Stimulation.



### 3.2.4.3. Gruppe 3 (Stimulation mit 0,75 Hz)

Auch in der Gruppe 3 ergaben sich beim Vergleich der Antworten der Probanden zu den Beobachtungen während und nach der Stimulation unter Verwendung des Wilcoxon-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Beim Vergleich der Nebenwirkungen in den Gruppen 1, 2 und 3 mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. In Abbildung 31 sind alle im Fragebogen abgefragten Nebenwirkungen während der Stimulation für die Gruppe 3 dargestellt. Erneut wurde Müdigkeit während der Stimulation als häufigste Nebenwirkung angegeben.

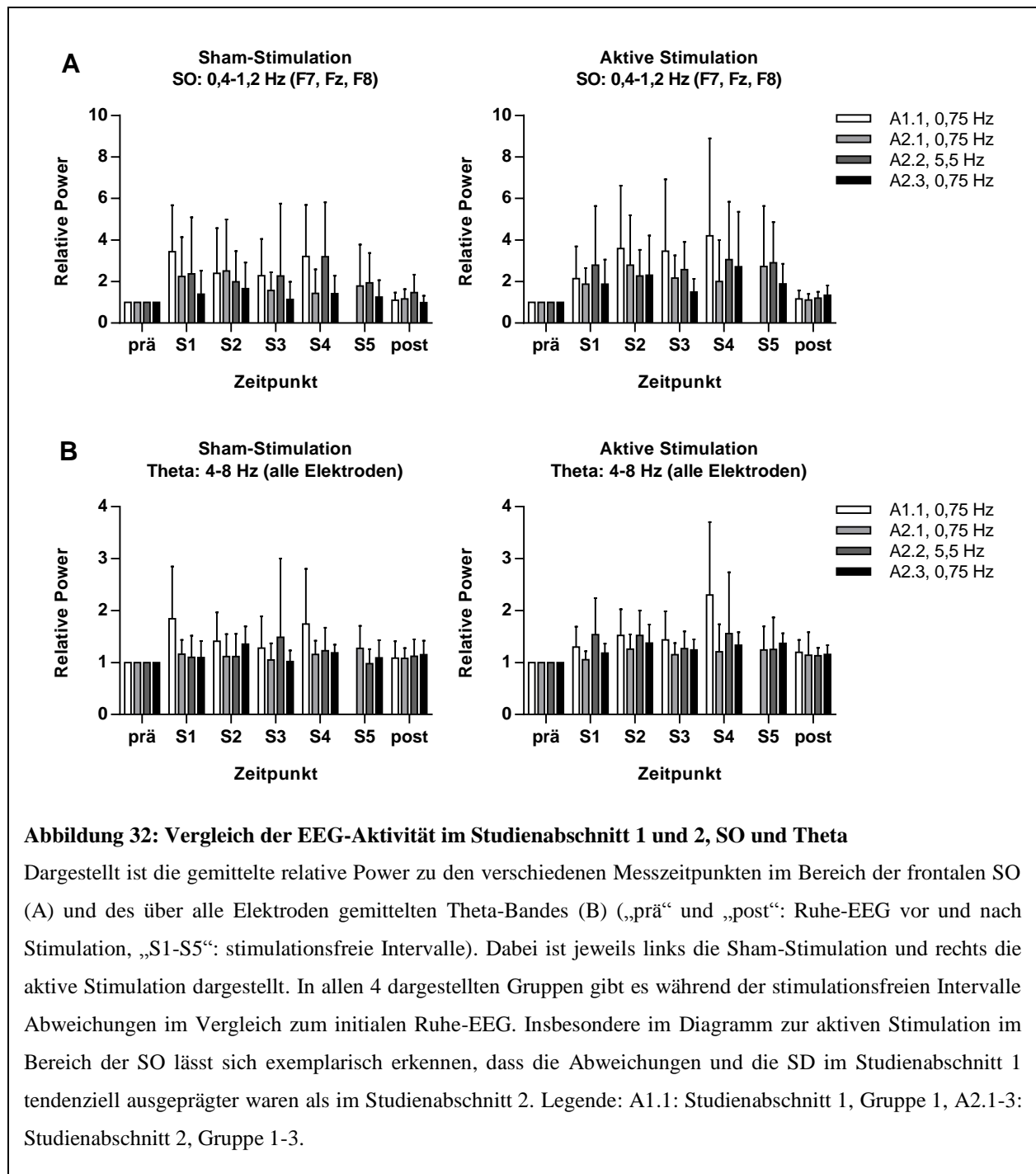
Keiner der 6 Probanden gab an, einen Unterschied zwischen den Stimulationen an den beiden Versuchstagen bemerkt zu haben.



### 3.3. Studienabschnitt 1 und 2 im Vergleich

Da die Tests und Fragebögen in den beiden Studienabschnitten in unterschiedlicher Reihenfolge dargeboten wurden, soll von einem diesbezüglichen Vergleich abgesehen werden. Jedoch sind die EEG-Daten bis auf den fehlenden Messzeitpunkt direkt nach dem 5. Stimulationsblock („S5“) im Studienabschnitt 1 miteinander vergleichbar, da der zeitliche Ablauf von Ruhe-EEG, Stimulationsblöcken und stimulationsfreien Intervallen stets identisch war.

In Abbildung 32 sind exemplarisch die relativen Power-Werte für die frontalen SO und die über alle Elektroden gemittelte Theta-Aktivität für Studienabschnitt 1 und 2 miteinander verglichen. Für den Studienabschnitt 1 wurde dabei aufgrund der besseren Datenqualität nur die Gruppe 1 dargestellt. Man kann erkennen, dass es in allen dargestellten Gruppen während der stimulationsfreien Intervalle sowohl bei der aktiven als auch bei der Sham-Stimulation zu Abweichungen im Vergleich zum initialen Ruhe-EEG kommt. Dies gilt insbesondere für die frontalen SO. Die Abweichungen und auch die SD sind dabei im Studienabschnitt 1 tendenziell ausgeprägter als im Studienabschnitt 2. Dies betrifft vor allem die SO, das Delta-Band, das schnellere Alpha-Band (12-15 Hz) und das Beta-Band (letztere 3 Frequenzbänder nicht dargestellt).





## **4. Diskussion**

### **4.1. Wichtigste Ergebnisse**

Ausgehend von einer Studie zu so-tDCS am Tag wurde im Rahmen der vorliegenden Studie der Einfluss von so-tDCS mit einer Frequenz von 0,75 Hz während des ruhigen Wachzustandes auf das EEG und Parameter für Schläfrigkeit bei gesunden Probanden untersucht. Es sollte dabei insbesondere die Hypothese überprüft werden, ob aktive Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation zu erhöhter Schläfrigkeit führt. Da der größte Effekt in bisherigen Untersuchungen im Theta-Band gefunden wurde, erfolgte auch eine Stimulation im Bereich dieses Bandes mit einer Frequenz von 5,5 Hz und sonst unveränderten Stimulationsparametern.

Die beschriebenen EEG-Veränderungen in Folge der aktiven Stimulation mit so-tDCS bei 0,75 Hz konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht repliziert werden. Auch bei der Stimulation mit 5,5 Hz fanden sich im EEG keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Die Probanden wurden im Verlauf der Experimente subjektiv schläfriger, jedoch gab es bezüglich des Ausmaßes keinen Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Die erhöhte subjektive Schläfrigkeit spiegelte sich nicht in veränderter Leistung in den verwendeten Tests zur Messung von Leistung, Schläfrigkeit und Vigilanz wider. Trotz geringer Stromstärke ließen sich weder unter Verwendung von Schwammelektroden noch mit Ag/AgCl-Elektroden Missempfindungen unter den Elektroden zuverlässig ausschließen.

### **4.2. Diskussion der Methodik**

#### **4.2.1. Studiendesign**

Als eine der größten Limitationen der vorliegenden Studie müssen die kleinen Fallzahlen von maximal 10 Probanden pro Gruppe angesehen werden. Zum einen war das HIVE-Projekt, in dessen Rahmen die Versuche durchgeführt wurden, darauf angelegt, im Sinne von kleinen Pilotstudien verschiedene Stimulationsparameter zu evaluieren. Zum anderen waren die zu erwartenden Effekte, gerade im Hinblick auf schlafbezogene Parameter, nicht ausreichend durch Voruntersuchungen bekannt, um zuverlässige Fallzahlschätzungen zu treffen. Während zur Stimulation mit so-tDCS während des NonREM-Schlafes bereits mehrere Studien vorliegen, fand sich lediglich eine Veröffentlichung zur Stimulation im Wachzustand unter Verwendung der in der vorliegenden Studie zum Einsatz kommenden Elektrodenpositionen (Kirov et al., 2009). Im Rahmen dieser Studie konnten jedoch bereits mit einer relativ geringen Probandenzahl

signifikante Ergebnisse erzielt werden. So basieren die gefundenen EEG-Veränderungen durch Stimulation während des ruhigen Wachzustandes auf Untersuchungen an 16 Probanden und die EEG-Veränderungen durch Stimulation während des Lernens (aufmerksamer Wachzustand) auf Untersuchungen an 13 Probanden. Sowohl die Studie von Kirov und Kollegen als auch die vorliegende Arbeit müssen daher als hypothesengenerierende Pilotstudien aufgefasst werden.

Das Crossover-Design ist eine in Studien zu transkranieller Elektrostimulation etablierte Methode. Dadurch wird im Vergleich zu parallelen Gruppen die Varianz verringert. Der Abstand zwischen den beiden Versuchstagen zur Vermeidung sich potentiell überschneidender Effekte war dabei mit mindestens 10 Tagen ausreichend groß bemessen (Nitsche et al., 2008). Im Studienabschnitt 2 konnte im Gegensatz zum Studienabschnitt 1 aus technischen Gründen keine doppelte Verblindung erfolgen, was eine Limitation darstellt. Die zu Grunde liegende Studie von Kirov und Kollegen war ebenfalls nur einfach verblindet (Kirov et al., 2009).

Kritisch zu betrachten ist die heterogene Studienpopulation im Studienabschnitt 1. Sie beinhaltete Männer und Frauen sowie einige Raucher. Faktoren wie Geschlecht und Nikotinkonsum können jedoch einen Einfluss auf die Wirkung von tDCS haben (Chaieb et al., 2008, Thirugnanasambandam et al., 2011). Daher wurden im Studienabschnitt 2 lediglich nicht rauchende männliche Probanden untersucht. Unabhängig davon wurden in beiden Studienabschnitten junge und gesunde Probanden untersucht – zumeist Studenten. Diese hoch selektierte Studienpopulation könnte ebenfalls die Versuchsergebnisse beeinflusst haben.

Ein womöglich wesentlicher Punkt betrifft den Zustand der Probanden während der Stimulation. In der vorliegenden Studie wurde während des ruhigen Wachzustandes stimuliert. Allerdings wich sie von der Studie von Kirov und Kollegen ab (Kirov et al., 2009). In dieser schauten die Probanden während der Stimulation auf einen Bildschirm mit wechselnden, farbigen, geometrischen Figuren und hörten entspannende Instrumentalmusik. In der vorliegenden Studie saßen die Probanden in einem ruhigen Raum mit Blick auf ein die gegenüberliegende Wand ausfüllendes Poster mit einer ruhigen Strandlandschaft. Viele Studien weisen auf eine große Bedeutung des Zustandes des Gehirns während der Stimulation hin. So verringern z. B. intensive kognitive Aktivität und eine Aktivierung des Motorkortex durch Muskelkontraktion die Wirkung von tDCS über dem Motorkortex (Antal et al., 2007). Es ist somit denkbar, dass die vorliegenden Abweichungen bezüglich des Zustandes der Probanden einen Einfluss gehabt haben könnten. Dem kann jedoch entgegnet werden, dass die EEG-Veränderungen im Bereich der SO und im Theta-Band sowohl bei Stimulation während des aufmerksamen als auch während des ruhigen Wachzustandes auftraten (Kirov et al., 2009). Dies kann darauf hindeuten, dass der Zustand der Probanden für den Versuch eine untergeordnete Rolle spielt. Trotzdem war bei Kirov und

Kollegen der Zustand der Probanden während der Stimulation homogener, da sie sich in beiden Situationen auf etwas konzentriert haben – einmal auf die Lernaufgabe und einmal auf den Bildschirm. Dadurch könnte es sich im Vergleich zur vorliegenden Studie in beiden Fällen um Zustände mit erhöhter Theta-Aktivität gehandelt haben. Eine solche wurde sowohl für das Einspeichern neuer Gedächtnisinhalte als auch für fokussierte Aufmerksamkeit beschrieben (Klimesch et al., 2001, Ishii et al., 2014). Eine erhöhte Theta-Aktivität wiederum könnte in diesem Frequenzband eine erhöhte Empfindlichkeit für die Stimulation bedingen.

#### **4.2.2. Messinstrumente**

##### **4.2.2.1. Leistungs-, Schläfrigkeits- und Vigilanztests**

Alle während der Versuchstage verwendeten Messinstrumente (KSS, DSST, Digit Span-Test, PVT) sind im Kontext der Schlafforschung üblich und ließen sich in verschiedenen Studien mit anderen schlafbezogenen Parametern in Verbindung bringen (Åkerstedt und Gillberg, 1990, van Dongen et al., 2003, Peter et al., 2007). Viele solcher Studien wurden jedoch unter extremen Bedingungen wie totalem Schlafentzug durchgeführt. Allgemein gilt, dass sich unter derartigen Bedingungen in der Regel gute Korrelationen finden, während die Zusammenhänge unter normalen Bedingungen mit einem geringeren Grad an Schläfrigkeit weniger robust sind (Bonnet, 2011). In diesem Fall können viele Störfaktoren die schläfrigkeitsbedingt veränderte Leistungsfähigkeit aufheben. Typische Störfaktoren sind körperliche Aktivität, helles Licht, Lärm, Temperatur, Körperhaltung, Stress und Substanzeinnahme. Mit Ausnahme des Faktors Stress wurden während der Versuchstage alle aufgezählten Faktoren kontrolliert. Dennoch ist es möglich, dass die mit den verwendeten Tests verbundene Aktivierung schon ausreicht, um eventuell vorhandene, relativ geringe Effekte rückgängig bzw. zumindest für den Zeitraum der Tests nicht detektierbar zu machen.

Um dieser Problematik zu begegnen, wären zum einen längere Tests zu bevorzugen, da es häufig schwierig ist, verlässliche Unterschiede in Folge von Schläfrigkeit bei Tests zu finden, die weniger als 10 Minuten dauern (Bonnet, 2011). Zum anderen wäre, wie bereits angedeutet, eine insgesamt längere Versuchsdauer von Vorteil, da mit einem dadurch bedingten höheren Grad an Schläfrigkeit eine zuverlässigere Messbarkeit der verschiedenen Parameter zu erwarten ist. Ein Ansatz mit mehrfacher Stimulation und Testung im Tagesverlauf, wie er im Studienabschnitt 1, Gruppe 2 verwendet wurde, könnte etwa in Anlehnung daran besser zur Erfassung von Schläfrigkeit geeignet sein als die einmalige Testung nach nur einer Stimulationssitzung. Eine weitere Steigerungsmöglichkeit wäre beispielsweise die Stimulation in Folge von Schlafentzug.

#### 4.2.2.2. EEG

Für das EEG sind mit zunehmender Schläfrigkeit typische Veränderungen beschrieben. Bei starker Schläfrigkeit sind bei geöffneten Augen vor allem die Alpha- und Theta-Aktivität erhöht (Åkerstedt und Gillberg, 1990). Es wurde auch vorgeschlagen, eine Erhöhung der Theta-Aktivität mit zunehmender Wachheitsdauer als Ausdruck für den erhöhten homöostatischen Schlafdruck im EEG während des Wachzustandes zu verstehen (Finelli et al., 2000).

Wie im Falle der Leistungs-, Schläfrigkeits- und Vigilanztests, so sind auch im EEG eindeutige Veränderungen in erster Linie bei sehr stark ausgeprägter Schläfrigkeit zu erwarten. So konnte gezeigt werden, dass sich erst bei relativ hohen Werten für die KSS von mindestens 7 von 9 maximal möglichen Punkten Veränderungen im EEG finden (Åkerstedt und Gillberg, 1990).

Eine weitere Limitation betrifft die Art der EEG-Aufzeichnung. In Vorbereitung der FFT wurden die stimulationsfreien Intervalle in Abschnitte mit einer Länge von 5 Sekunden unterteilt. Bei einer Länge der stimulationsfreien Intervalle von nur 1 Minute, können bereits kurze Störungen durch Bewegungen der Probanden, exzessives Blinzeln aber auch durch das Nachschwingen der Kurven unmittelbar nach Ende der aktiven Stimulation dazu führen, dass nur wenige verwertbare Abschnitte übrig bleiben. Die Problematik wurde zudem dadurch verstärkt, dass der EEG-Monitor während der Stimulation zur Gewährleistung der Verblindung ausgeschaltet war und die Signale daher in diesem Zeitraum nicht überwacht wurden. Dadurch wurden Störungen während der stimulationsfreien Intervalle erst im Verlauf der Auswertung sichtbar. Die Qualität der EEG-Daten war daher vor allem während der stimulationsfreien Intervalle tendenziell schlechter als während des Ruhe-EEGs vor und nach der Stimulation. Jedoch waren gerade diese Abschnitte von besonderem Interesse, da sich die EEG-Veränderungen in bisherigen Studien zu so-tDCS vor allem hier fanden. Dies betraf insbesondere den Studienabschnitt 1 und dabei vor allem Gruppe 2, da den Probanden nicht immer eindeutig signalisiert wurde, wann die 1-minütigen stimulationsfreien Intervalle begannen. Zwar ist davon auszugehen, dass diese Fehlerquelle beide Bedingungen, d. h. aktive und Sham-Stimulation, betraf, jedoch blieben durch das bereits erwähnte Nachschwingen unmittelbar nach Stimulationsende bei der aktiven Stimulation tendenziell weniger verwertbare Abschnitte übrig. Dies könnte bei der aktiven Stimulation ein höheres Maß an Varianz während der stimulationsfreien Intervalle bedingt haben.

#### 4.2.3. Stimulationsparameter

Die Wirkung von tDCS hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab. Die wichtigsten sind Position, Art und Größe der Elektroden sowie Polarität, Dauer und Intensität der Stimulation (Nitsche et al., 2008). Kommt wie in der vorliegenden Studie eine oszillatorische Komponente hinzu, so

sind die Kurvenform, die Frequenz und die Phase des Stimulationssignals ebenfalls von Bedeutung (Fröhlich und McCormick, 2010, Antal und Paulus, 2013).

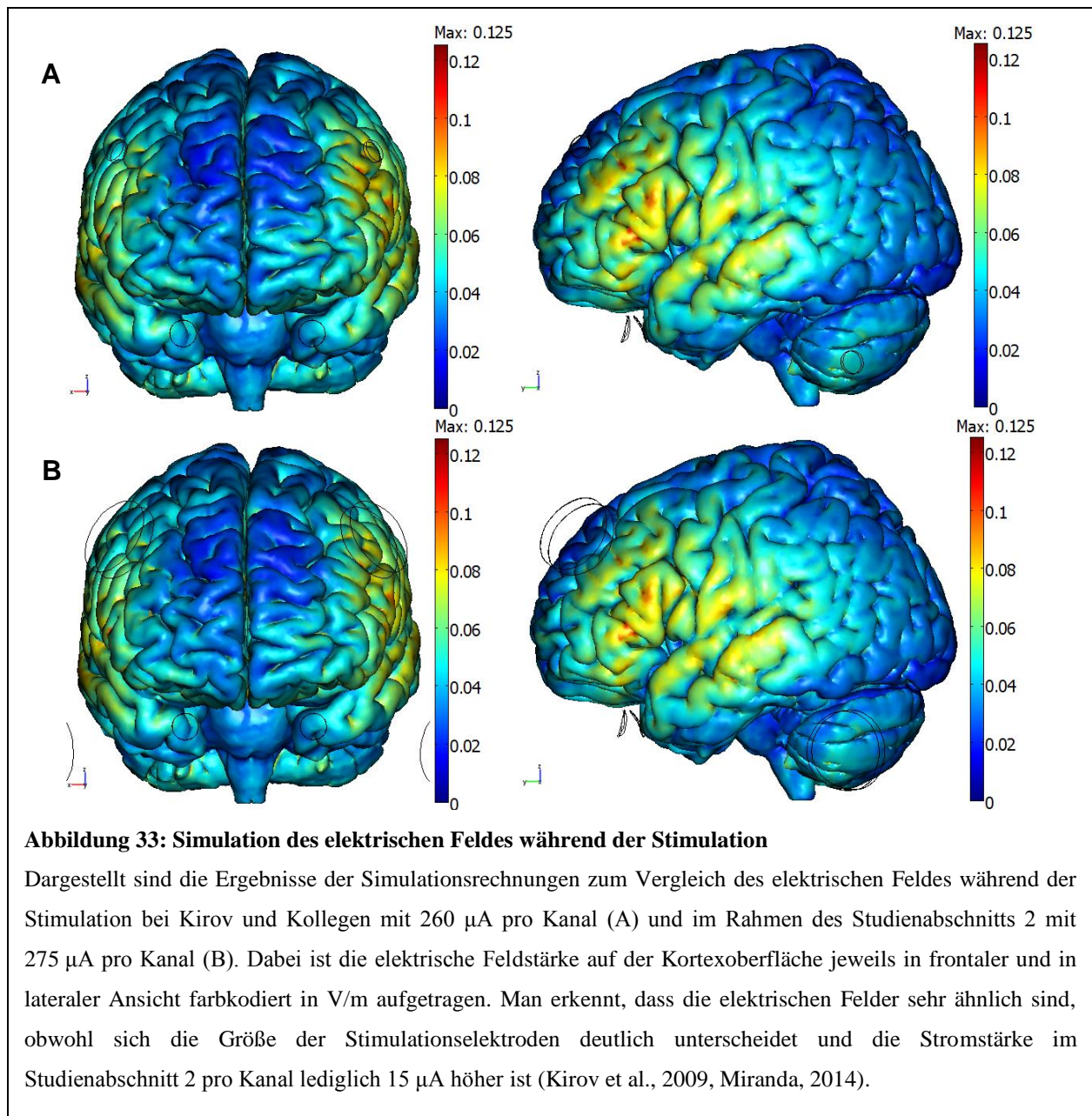
Die Stimationsparameter orientierten sich an den beiden zum Zeitpunkt der Studienplanung verfügbaren Studien zu so-tDCS (Marshall et al., 2006a, Kirov et al., 2009). Allerdings gab es einige Unterschiede im Hinblick auf die Größe und Art der verwendeten Stimulationselektroden, die Stromstärke und die Kurvenform des Stimulationssignals. Die mögliche Bedeutung dieser Unterschiede soll im Folgenden diskutiert werden.

Bei der Planung des Studienabschnitts 1 trat bezüglich der Stromstärke ein Missverständnis auf. In den oben genannten Studien wird nicht explizit die Verwendung von 2 voneinander unabhängigen Kanälen erwähnt. Zumindest im separat verfügbaren Protokoll zur Publikation von Marshall und Kollegen ist die Information jedoch enthalten (Marshall et al., 2006b). Studienabschnitt 1 verwendete in der Folge zwar die angegebene Stromstärke von 260  $\mu\text{A}$ , doch ist die tatsächlich applizierte Stromstärke nur halb so hoch, da die beiden anodalen und kathodalen Elektroden aus jeweils nur einem Kanal in Parallelschaltung gespeist wurden. Daher wurde im Studienabschnitt 1 nur mit der Hälfte der intendierten Stromstärke stimuliert.

Im Studienabschnitt 2 musste die Stromstärke folglich angepasst werden. Dabei wurde sie jedoch nicht einfach verdoppelt, sondern zusätzlich sollte der Tatsache Rechnung getragen werden, dass statt Ag/AgCl-Elektroden mit einer Fläche von ca. 0,5  $\text{cm}^2$  üblichere Schwammelektroden mit einer Fläche von ca. 15  $\text{cm}^2$  verwendet wurden. Zum Vergleich der Intensität der Stimulation in verschiedenen Studien wird häufig in erster Linie die elektrische Stromdichte herangezogen. Folgt man strikt diesem Ansatz, so hätte die originale Stromstärke von 260  $\mu\text{A}$  je Kanal um den Faktor 30 erhöht werden müssen, um dieselbe elektrische Stromdichte zu erzielen. Eine Stimulation mit einer Stromstärke von 7,8 mA je Kanal ist jedoch nicht praktikabel, da sie bei weitem die üblichen Stromstärken überschreitet. Stattdessen wurde im Studienabschnitt 2 auf der Basis von Simulationsrechnungen mit 275  $\mu\text{A}$  je Kanal stimuliert, worauf später noch eingegangen wird. Die Überlegungen zur elektrischen Stromdichte verdeutlichen, dass an der Mehrzahl der Studien zu so-tDCS neben der Verwendung kleiner Ag/AgCl-Elektroden auch die hohe elektrische Stromdichte ungewöhnlich ist. Im Kontext moderner transkranieller Elektrostimulation werden in der Regel Schwammelektroden mit einer Größe von 25 bis 35  $\text{cm}^2$  und Stromstärken von 1 bis 2 mA verwendet (Nitsche et al., 2008). Mit diesen Parametern ergibt sich eine elektrische Stromdichte von 0,029 bis 0,08  $\text{mA}/\text{cm}^2$ . Bei so-tDCS hingegen wird mit einer vergleichsweise geringen Stromstärke von 260  $\mu\text{A}$  je Kanal wie z. B. bei Kirov und Kollegen eine im Vergleich dazu sehr hohe elektrische Stromdichte von 0,517  $\text{mA}/\text{cm}^2$  erreicht (Kirov et al., 2009). Die vorliegende Studie erreichte unter Verwendung von

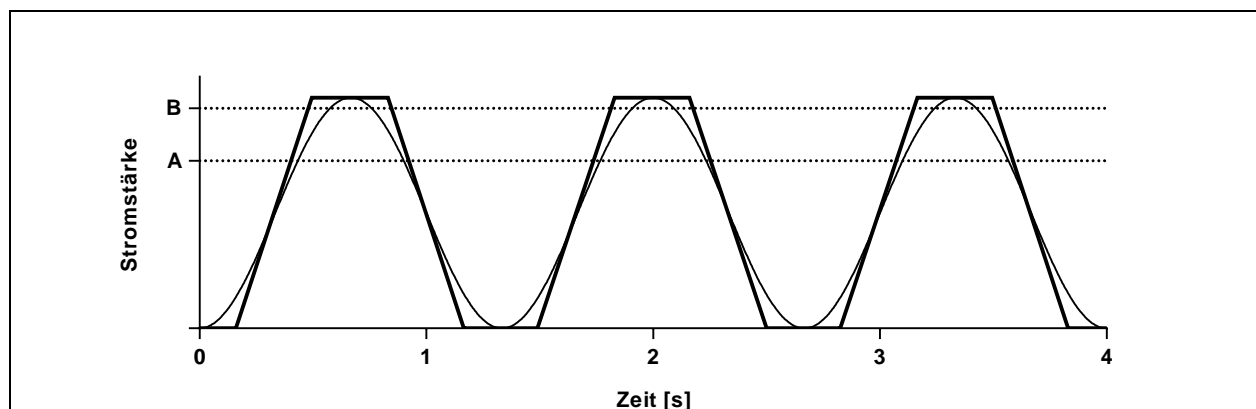
Schwammelektroden im Studienabschnitt 1  $0,009 \text{ mA/cm}^2$  und im Studienabschnitt 2  $0,018 \text{ mA/cm}^2$ . Für tDCS über dem Motorkortex mit einer Dauer von 5 Minuten wurde eine minimal erforderliche elektrische Stromdichte von  $0,017 \text{ mA/cm}^2$  beschrieben, um die Stimulation überdauernde Effekte zu erzielen (Nitsche und Paulus, 2000). Diese wurde im Studienabschnitt 1 nicht erreicht. Allerdings wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht nur 5 Minuten, sondern insgesamt 25 Minuten pro Sitzung stimuliert, was sowohl durch die insgesamt verlängerte Stimulationsdauer als auch durch die repetitive Stimulation wiederum doch zu Effekten führen könnte (Nitsche und Paulus, 2001, Monte-Silva et al., 2010). Zwar befindet sich die elektrische Stromdichte im Studienabschnitt 2 in einem als wirksam bekannten Bereich, jedoch ist diese am unteren Rand des Spektrums angesiedelt. Dennoch ist selbst unter dieser Betrachtungsweise ein Effekt der Stimulation nicht von vornherein auszuschließen.

Vieles deutet allerdings darauf hin, dass die elektrische Stromdichte allein nicht in jedem Fall ein gutes Maß für den zu erwartenden Stimulationseffekt ist (Miranda et al., 2009, Miranda et al., 2013). Prinzipiell scheinen Simulationsrechnungen besser dazu geeignet zu sein, das entstehende elektrische Feld vorherzusagen als einzelne Stimulationsparameter. Dementsprechend führten Miranda und Kollegen, Partner im Rahmen des HIVE-Projektes, in Vorbereitung des Studienabschnitts 2 Simulationsrechnungen an einem realistischen Kopfmodell durch, welches für tDCS entwickelt wurde (Miranda et al., 2013). Erstaunlicherweise genügt demnach eine Anhebung der Stromstärke um lediglich  $15 \mu\text{A}$  auf  $275 \mu\text{A}$  pro Kanal, um ein im Vergleich zur Studie von Kirov und Kollegen sehr ähnliches elektrisches Feld im Kortex zu erreichen (Miranda, 2014). Die Ursache ist wahrscheinlich in der spezifischen Elektrodenpositionierung zu sehen. So ergaben Simulationsrechnungen für einen Vergleich derselben Elektrodentypen mit Positionierung über dem Motorkortex und oberhalb der kontralateralen Augenhöhle deutlich unterschiedlichere elektrische Felder. In Abbildung 33 sind die Ergebnisse der Simulationsrechnungen grafisch dargestellt. Als Limitation muss berücksichtigt werden, dass die Berechnungen unter der Annahme von  $9 \text{ cm}^2$  großen Elektroden erfolgten. Dabei handelt es sich um die Oberfläche der verwendeten Gummi-Elektroden. Entscheidend ist jedoch die Oberfläche der befeuchteten Schwämme, die  $15 \text{ cm}^2$  betrug. Angesichts des geringen Unterschieds zwischen  $9$  und  $15 \text{ cm}^2$  im Vergleich zum Unterschied zwischen  $0,5$  und  $9 \text{ cm}^2$  in den durchgeführten Berechnungen und der sich ergebenden sehr geringen zusätzlich benötigten Stromstärke, ist davon auszugehen, dass das mit  $15 \text{ cm}^2$  großen Elektroden erzielte elektrische Feld nur in vernachlässigbarem Maß kleiner ist als in den angeführten Berechnungen (Miranda, 2014).



Trotz der Ergebnisse der Simulationsrechnungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit früheren Studien zu so-tDCS im Studienabschnitt 2, Gruppe 3 zur Stimulation mit 0,75 Hz zusätzlich Ag/AgCl-Elektroden mit einer Fläche von ca. 0,8  $\text{cm}^2$  verwendet. Die so erzielte elektrische Stromdichte von 0,350  $\text{mA}/\text{cm}^2$  liegt in einem Bereich der für den Fall, dass die Simulationsrechnungen nicht zutreffen, trotzdem ein elektrisches Feld im Bereich anderer Studien zu so-tDCS haben sollte. In einer Studie während eines kurzen Schlafes am Tag etwa wurde mit 0,318  $\text{mA}/\text{cm}^2$  stimuliert (Antonenko et al., 2013). Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass im Studienabschnitt 2 wahrscheinlich in allen 3 Gruppen ein elektrisches Feld erzielt werden konnte, dass sowohl von der räumlichen Ausbreitung als auch von der Intensität sehr ähnlich zu dem in der Studie von Kirov und Kollegen ist (Kirov et al., 2009).

Ein weiterer, womöglich bedeutenderer Unterschied zwischen der vorliegenden Arbeit und der Mehrheit der existierenden Studien zu so-tDCS ist die Kurvenform des Stimulationssignals. Während bei Kirov und Kollegen ein trapezförmiges Stimulationssignal zur Anwendung gelangte, wurde in der vorliegenden Studie eine reine Sinuskurve verwendet (Kirov et al., 2009). In Bezug auf die insgesamt applizierte Strommenge während einer Stimulationssitzung sind beide Varianten identisch. Dennoch könnte die unterschiedliche Kurvenform von Bedeutung sein. So ist die Zeit, während der die maximale Stromstärke appliziert wird, sehr unterschiedlich. Bei der trapezförmigen Kurve sind es 0,33 Sekunden pro Zyklus, während es bei der Sinuskurve nur am oberen Scheitelpunkt der Fall ist. Angesichts der geringen verwendeten Stromstärken könnte jedoch die Zeit, während der die Stromstärke maximal ist, eine große Bedeutung haben. So ist denkbar, dass nur in dieser Zeit ein gewisser, rein hypothetischer Schwellenwert für die Erzielung von Effekten erreicht wird. Ein zweiter Aspekt der Verwendung eines trapezförmigen Stimulationssignals ist die Geschwindigkeit des Wechsels zwischen minimaler und maximaler Stromstärke. Eine tierexperimentelle Studie von Fröhlich und McCormick weist darauf hin, dass der Anstieg des Polaritätswechsels einen Einfluss auf die Stimulationswirkung haben kann (Fröhlich und McCormick, 2010). In Abbildung 34 wird insbesondere die mögliche Bedeutung eines hypothetischen Schwellenwertes veranschaulicht.



**Abbildung 34: Sinuskurve und trapezförmiges Stimulationssignal im Vergleich**

Dargestellt sind zwei Stimulationssignale mit einer Frequenz von 0,75 Hz. Während die dünn gedruckte Kurve einen sinusförmigen Verlauf hat, handelt es sich bei der dicker gedruckten Kurve um ein trapezförmiges Signal, wie es in den meisten Studien zu so-tDCS verwendet wurde. Zusätzlich sind zwei rein hypothetische Schwellenwerte A und B aufgetragen. Während unter Annahme von A die Zeit, in der dieser Wert mindestens erreicht ist, für beide Stimulationssignale ähnlich ist, unterscheidet sie sich bei einem hypothetisch angenommenen Schwellenwert B wesentlich stärker. Das bedeutet, dass insbesondere für den Fall, dass die maximale Stromstärke nur knapp über dem hypothetischen Schwellenwert liegt, die Kurvenform des Stimulationssignals eine große Bedeutung haben kann.



Abschließend ist noch zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie nicht, wie in früheren Studien, 2 synchron geschaltete Stimulatoren bzw. Kanäle verwendet wurden. Stattdessen wurden aus einem Kanal 2 Kanäle in Parallelschaltung abgezweigt. Damit können auf beiden Seiten unter Umständen unterschiedliche Ströme fließen, wenn die Stimulationselektroden stark unterschiedliche Impedanzen aufweisen. Dies wiederum könnte die Wirksamkeit der Stimulation beeinflussen. Eggert und Kollegen, die ebenfalls nur mit einem Kanal stimuliert haben, schalteten vor die Elektroden jeweils einen Widerstand mit 20 k $\Omega$ , um den Stromfluss in den beiden Kanälen auszugleichen (Eggert et al., 2013). Bei der vorliegenden Studie erfolgte dies lediglich im Rahmen der Stimulation mit den Ag/AgCl-Elektroden, was eine Limitation darstellt.

### **4.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.3.1. Studienabschnitt 1**

Bei den Fragebögen und Tests bestand in der Gruppe 1 lediglich für den DSST ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Während die Probanden nach aktiver Stimulation mehr Punkte erreichten, verschlechterten sie sich im Rahmen der Sham-Stimulation. Bei der Betrachtung der Werte innerhalb einer Stimulationsart fand sich beim Digit Span-Test und beim PVT eine signifikante Verbesserung in Folge aktiver Stimulation. Wurde die Population durch Hinzunahme der ersten Stimulationssitzung des Versuchstages in Gruppe 2 vergrößert, so verschwand der signifikante Unterschied zwischen den beiden Stimulationsarten beim DSST. Unter dieser Betrachtungsweise kam es lediglich im Digit Span-Test sowohl im Rahmen von aktiver als auch im Rahmen von Sham-Stimulation zu einer signifikanten Verbesserung. Ein Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation bestand jedoch nicht.

Die Verbesserung der Testleistungen beim DSST, Digit Span-Test und PVT in Folge der aktiven Stimulation in Gruppe 1 könnte darin begründet liegen, dass die Probanden im Studienabschnitt 1 keine Gelegenheit hatten, sich im Rahmen der Voruntersuchung mit den Messinstrumenten vertraut zu machen. Da bei der Auswertung der Gruppe 1 ein Proband nicht berücksichtigt werden konnte, kam es zu einer ungeraden Probandenzahl. Dies hatte zur Folge, dass 5 Probanden am ersten Versuchstag die aktive Stimulation erhielten, während nur 4 die Sham-Stimulation zuerst erhielten. Am ersten Versuchstag ist jedoch aufgrund der für die Probanden noch unbekanntem Messinstrumente von einem größeren Trainingseffekt auszugehen, was sich in einer stärker ausgeprägten Verbesserung äußern könnte, wie sie für DSST, Digit Span-Test und PVT gefunden wurde. Die Abwesenheit signifikanter Unterschiede beim DSST und PVT in der vergrößerten Studienpopulation bestärken diese Annahme. Es ist daher davon

auszugehen, dass die aktive Stimulation im Studienabschnitt 1, Gruppe 1 keinen mit dem Studiendesign messbaren Einfluss auf die bestimmten Parameter hatte. Dass sich die Probanden im Digit Span-Test in beiden Bedingungen verbesserten, ist am ehesten als Trainingseffekt zu interpretieren. Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands und der geringen Aussagekraft wurde der Test im Studienabschnitt 2 nicht weiter verwendet. Die anderen Tests wurden den Probanden in der Folge schon während der Voruntersuchung dargeboten.

In der Gruppe 2 gab es bei den Tests und Fragebögen keinerlei signifikante Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Beim DSST und beim Digit Span-Test kam es bei der Sham-Stimulation im Verlauf des Versuchstages zu einer signifikanten Verbesserung. Beim PVT traten hingegen bei der aktiven Stimulation bessere Resultate am Ende des Versuchstages auf. Dieses widersprüchliche Ergebnis könnte erneut durch die nicht erfolgte Darbietung der Messinstrumente im Rahmen der Voruntersuchung bedingt sein und damit ebenfalls einen Trainingseffekt ausdrücken. Dass es nicht jeweils bei beiden Stimulationsarten zu einer Verbesserung kommt, kann der geringen Fallzahl geschuldet sein.

Bei der Auswertung der EEG-Daten fanden sich weder bei Gruppe 1 noch bei Gruppe 2 signifikante Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Im Nachhinein scheint dies nachvollziehbar, da, wie bereits erläutert, nur mit der Hälfte der bei Kirov und Kollegen verwendeten Stromstärke stimuliert wurde (Kirov et al., 2009).

Dass es bei der Gruppe 1 innerhalb beider Stimulationsarten zum Teil zu signifikanten Unterschieden zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten kam, muss am ehesten als Ausdruck der insbesondere im Studienabschnitt 1 sehr hohen Varianz während der stimulationsfreien Intervalle interpretiert werden. Diese These wird dadurch unterstützt, dass die gefundenen Unterschiede während aktiver und während Sham-Stimulation nahezu mit gleicher Häufigkeit auftraten (5 vs. 6 signifikante Unterschiede). Damit kommen in den Ergebnissen wahrscheinlich eher methodische Mängel zum Ausdruck als eventuelle Stimulationseffekte.

Bei der Gruppe 2 konnten die stimulationsfreien Intervalle aufgrund zu vieler Fehlwerte nicht statistisch ausgewertet werden. Die Qualität der Ruhe-EEGs jeweils vor und nach den 3 Stimulationen war jedoch ausreichend, weshalb eine Auswertung erfolgen konnte. Gemäß Studien zu EEG-Veränderungen bei zunehmender Schläfrigkeit hätte man im Verlauf des Versuchstages unabhängig von der Stimulation eine Veränderung im Bereich des Alpha- und des Theta-Bandes erwarten können (Åkerstedt und Gillberg, 1990, Finelli et al., 2000). Eine solche wurde jedoch nicht gefunden. Eine mögliche Ursache ist, dass das Ausmaß an Schläfrigkeit trotz der im Vergleich zur Gruppe 1 längeren Versuchsdauer immer noch zu gering war. Unterstützt wird dies dadurch, dass sich die KSS im Verlauf des Tages nicht signifikant veränderte.

### 4.3.2. Studienabschnitt 2

Wie bereits deutlich wurde, gab es vor allem im Studienabschnitt 1 eine Reihe methodischer Limitationen. Diese wurden jedoch im Studienabschnitt 2 zu großen Teilen beseitigt.

Bei den verwendeten Tests fanden sich weder in der Gruppe 1 noch in der Gruppe 2 Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Mit einer Ausnahme gilt dies auch für den Vergleich der Werte innerhalb einer Stimulationsart. So kam es in der Gruppe 1 zu einer signifikanten Verbesserung im DSST in Folge der aktiven Stimulation. Eine mögliche Erklärung dafür ist der Wegfall eines Probanden in der Auswertung durch starke EEG-Artefakte. Hierdurch kam es zu einer Probandenzahl von 9, wodurch mehr Probanden am ersten Versuchstag aktive Stimulation erhielten als am zweiten Versuchstag. Geht man davon aus, dass trotz der Präsentation der Messinstrumente während der Voruntersuchung weitere Trainingseffekte nicht ausgeschlossen werden können und diese am ersten Versuchstag wahrscheinlich größer sind, so könnte dies die bessere Leistung im DSST in Folge aktiver Stimulation erklären.

In der Gruppe 3 fand sich im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2 ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Während sich die Probanden beim DSST in Folge von Sham-Stimulation verbesserten, verschlechterten sie sich in Folge von aktiver Stimulation. Zwar könnte dieses Ergebnis die These unterstützen, dass die Stimulation mit so-tDCS im Vergleich zur Sham-Stimulation zu einer erhöhten Schläfrigkeit führt, jedoch zeigen die anderen Parameter für Schläfrigkeit keinerlei Veränderungen. Angesichts einer kleinen Fallzahl von nur 6 Probanden ist es fraglich, ob diesem Ergebnis eine Bedeutung beigemessen werden kann.

Auch unter Verwendung von nun 6 Messzeitpunkten zeigten sich in keiner der 3 Gruppen signifikante Unterschiede im Grad der subjektiven Schläfrigkeit beim Vergleich von aktiver und Sham-Stimulation. Jedoch fanden sich für die Gruppen 1 und 2 interessante Ergebnisse bei den der ANOVA nachgeschalteten Post-hoc-T-Tests. So fand sich mit Ausnahme der aktiven Stimulation bei Gruppe 2 ein signifikanter Unterschied zwischen der Messung zu Beginn des Versuchs und der Messung direkt nach der Stimulation. Im Fall der aktiven Stimulation bei Gruppe 2 wurde die Signifikanz nur knapp verfehlt ( $p < 0,1$ ). Der niedrige Initialwert wurde im Anschluss an das Verkabeln kurz nach dem Betreten des Versuchsraums gemessen. Der Versuchsraum war ruhig, mit relativ schwachem Kunstlicht beleuchtet und die Probanden saßen auf einem bequemen Stuhl. Wahrscheinlich hat diese reizarme Umgebung zur erhöhten subjektiven Schläfrigkeit im Verlauf des Versuchs geführt. Man kann daraus ableiten, dass der Studienablauf an sich zumindest subjektiv ermüdend war und die KSS prinzipiell dazu geeignet ist, eine erhöhte Schläfrigkeit auch bei dem verwendeten, sehr kurzen Versuchsablauf

abzubilden. Dass sich im DSST und PVT keine Veränderungen zeigten, kann daran liegen, dass das Ausmaß an Schläfrigkeit immer noch verhältnismäßig gering war. In der Gruppe 3 nahmen zwar die Werte der KSS einen ähnlichen zeitlichen Verlauf wie in den Gruppen 1 und 2, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch an keiner Stelle. Hier muss erneut auf die niedrigere Fallzahl von nur 6 Probanden verwiesen werden.

Bei der Auswertung der EEG-Daten fanden sich in keiner der 3 Gruppen signifikante Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Dass es bei der Gruppe 1 innerhalb der aktiven Stimulation zu vereinzelt signifikanten Unterschieden zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten kam, muss wie im Studienabschnitt 1 am ehesten als Ausdruck der immer noch recht hohen Varianz während der stimulationsfreien Intervalle interpretiert werden. Die signifikanten Unterschiede traten im Delta-, Alpha- und Beta-Band auf und beziehen sich alle auf den Zeitpunkt „S5“. Am ehesten lag hier ein Ausreißer vor, der sich in mehreren Frequenzbändern auswirkte. Insgesamt betrachtet war die Varianz während der stimulationsfreien Intervalle im Vergleich zum Studienabschnitt 1 jedoch deutlich geringer, obwohl mit einer mehr als doppelt so hohen Stromstärke stimuliert wurde. Dies ist als Ausdruck einer verbesserten Versuchsdurchführung zu sehen. Dadurch wird erneut verdeutlicht, dass die große Varianz im Studienabschnitt 1 am ehesten im Sinne von Artefakten zu interpretieren ist.

#### **4.3.2.1. Stimulation mit 0,75 Hz**

In der Diskussion der Methodik wurde deutlich, dass das elektrische Feld im Studienabschnitt 2 wahrscheinlich eine große Ähnlichkeit zu dem in der Studie von Kirov und Kollegen aufweist (Kirov et al., 2009). Daher ist es insbesondere für die Stimulation mit 0,75 Hz erstaunlich, dass sich im EEG weder bei der Stimulation mit Schwammelektroden noch mit Ag/AgCl-Elektroden Effekte fanden. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen dafür erörtert werden.

Während es plausibel erscheint, dass man durch so-tDCS während des SWS die in diesem Zustand dominierenden langsamen Deltawellen bzw. SWA sowie die SO beeinflussen kann, so ist es bemerkenswert, dass in der Studie von Kirov und Kollegen überhaupt ein Effekt während des Wachzustandes gefunden werden konnte (Kirov et al., 2009). Immerhin dominieren in diesem Zustand vor allem schnellere Rhythmen das EEG (Zschocke und Hansen, 2012). Obwohl mit einer Frequenz von 0,75 Hz stimuliert wurde, fanden sich die ausgeprägtesten Veränderungen im Bereich des Theta-Bandes (Kirov et al., 2009). Kirov und Kollegen begründen diesen Befund in erster Linie damit, dass der Funktionszustand des Gehirns von großer Bedeutung für den Effekt der Stimulation ist. Tatsächlich konnten verschiedene Studien zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Theta-Aktivität im Wachzustand und der

SWA während des SWS gibt (Finelli et al., 2000). Dabei scheint das lokale Ausmaß der Theta-Aktivität im Wachzustand die Stärke der SWA während des SWS zu bestimmen (Hung et al., 2013). Eine viel diskutierte Hypothese zur Erklärung ist, dass die Theta-Aktivität am Tag ein Maß für die im Verlauf des Tages akkumulierte synaptische Plastizität ist, die während des NonREM-Schlafes wieder herunterreguliert wird, um das System effektiv zu halten und die Verarbeitung neuer Informationen zu ermöglichen. Regionen, die im Verlauf des Tages besonders beansprucht worden sind und in denen es in der Folge zu einem großen Ausmaß an synaptischer Plastizität kam, weisen dementsprechend in der Nacht eine höhere SWA auf. Diese Ergebnisse geben durchaus Grund zur Annahme, dass nächtliche SWA und SO sowie Theta-Aktivität am Tag denselben Ursprung haben. Es könnte sich somit bei den unterschiedlichen Ergebnissen der Experimente im Schlaf und im Wachzustand tatsächlich um durch verschiedene Zustände begründete unterschiedliche Reaktionsweisen desselben Systems handeln. Dass sowohl homöostatische Theta-Aktivität als auch nächtliche SO und SWA vor allem frontal zu finden sind, d. h. genau dort, wo im Rahmen von so-tDCS stimuliert wird, untermauert dies noch zusätzlich (Finelli et al., 2000).

Dennoch ist damit der zu Grunde liegende Mechanismus des Zusammenhangs zwischen einer Stimulation mit 0,75 Hz und einer erhöhten Theta-Aktivität nicht erklärt. Tatsächlich ist es fraglich, ob die oszillatorische Komponente von so-tDCS überhaupt nötig ist, um einen Einfluss auf die Theta-Aktivität zu begründen. Eine große Zahl an Studien konnte das Auftreten von Theta-Aktivität in Zusammenhang mit kognitiven Leistungen wie beispielsweise der Einspeicherung neuer Gedächtnisinhalte, d. h. der sogenannten Enkodierung, und dem Arbeitsgedächtnis bringen (Klimesch et al., 2001). Die mit der Stimulation einhergehende erhöhte Theta-Aktivität und in der Folge beschriebene verbesserte Enkodierung bei Kirov und Kollegen ist somit in Übereinstimmung mit bisherigen Studien. Allerdings lässt sich eine erhöhte Theta-Aktivität auch durch Stimulation ohne eine oszillatorische Komponente bewirken. So konnte beispielsweise in einer Studie zum Arbeitsgedächtnis auch in Folge der linksseitigen Stimulation mit anodalem tDCS über F3 und dem Mastoid eine verbesserte Leistung und eine erhöhte Theta-Aktivität gefunden werden (Zaehle et al., 2011). Man muss in Betracht ziehen, dass bestimmte Hirnareale bevorzugte Frequenzen haben, in denen sie schwingen (Thut et al., 2011). Dabei mag die Antwort auf verschiedene Reize identisch aussehen. Es gibt darüber hinaus weitere Studien, die es zweifelhaft erscheinen lassen, ob die Wirkungen von so-tDCS frequenzspezifisch sind. In 2 Studien aus den Jahren 2009 und 2010 wurde so-tDCS mit einer Frequenz von 0,8 Hz im Wachzustand über dem Motorkortex appliziert. Die Effekte wurden mit herkömmlichem tDCS verglichen (Bergmann et al., 2009, Groppa et al., 2010). Zwar konnten

auch durch so-tDCS veränderte MEP ausgelöst werden, jedoch nur, wenn die Stromstärke so angepasst wurde, dass die insgesamt applizierte Strommenge identisch war. Das bedeutet, dass zur Erzielung desselben Effekts tDCS mit einer Stromstärke von 0,75 mA ausreichte, während bei so-tDCS eine maximale Stromstärke von 1,5 mA nötig war. Zumindest im Hinblick auf die Wirkung am Motorkortex im Wachzustand stellt sich daher die Frage, ob nicht die Gleichstromkomponente des Stimulationssignals der für die Wirkung ausschlaggebende Punkt ist. Alle 3 Versuche weisen auf eine untergeordnete Bedeutung der oszillatorischen Komponente von so-tDCS während des Wachzustandes hin – einmal mit tDCS an für so-tDCS typischer Position (F3 und linkes Mastoid) und einmal mit so-tDCS über dem Motorkortex. Eine Studie von Marshall und Kollegen während des Schlafes könnte ebenfalls in dieselbe Richtung deuten (Marshall et al., 2004). In dieser gelang es auch mit reiner Gleichstromstimulation während des NonREM-Schlafes an den für so-tDCS typischen Positionen (F3 und F4, Mastoid beidseits), eine verbesserte Gedächtniskonsolidierung zu erzielen. Dementgegen steht allerdings eine Studie derselben Arbeitsgruppe, bei der die Stimulation mit 5 Hz während des NonREM-Schlafes zu einer Reduktion der SO und der langsamen Spindeln sowie zu einer verschlechterten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte führte (Marshall et al., 2011). Interessanterweise sind diese Veränderungen genau entgegengesetzt zu denen einer vom Ablauf her identischen Studie, bei der mit 0,75 Hz während des NonREM-Schlafes stimuliert wurde (Marshall et al., 2006a). Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien sprechen daher eher für eine frequenzspezifische Wirkung der Stimulation. Allerdings ist auch denkbar, dass die Stimulation mit 0,75 Hz aufgrund der im Vergleich zur Stimulation mit 5,5 Hz wesentlich längeren Plateauphasen maximaler Stromstärke eher wie tDCS wirkt und bei 5,5 Hz die oszillatorische Komponente von größerer Bedeutung ist. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die beiden erwähnten Studien während des Schlafes stattfanden, während die vorliegende Studie und die 3 zuvor angeführten Studien während des Wachzustandes durchgeführt wurden.

Insgesamt ergibt sich somit ein uneinheitliches Bild. Neben der Frage nach der Rolle von oszillatorischer und Gleichstromkomponente ist auch unklar, ob und falls ja welchen Vorteil die Kombination der beiden Stimulationsarten hat. Gerade während des Wachzustandes, wenn die SO nicht das EEG dominieren, scheint es möglich, dass die Gleichstromkomponente von größerer Bedeutung sein könnte. Dies allerdings wäre eine denkbare Erklärung dafür, dass die im Rahmen der vorliegenden Studie applizierte Stimulation ohne Effekt geblieben ist. Wie bereits in der Diskussion der Methodik erläutert, wurde bei der vorliegenden Studie ein sinusförmiges Stimulationssignal verwendet, was im Vergleich zum für gewöhnlich bei Studien zu so-tDCS verwendeten trapezförmigen Signal eine wesentlich kürzere Zeit maximalen Stromflusses zur

Folge hat, wenn auch die insgesamt applizierte Strommenge identisch ist (siehe auch Abbildung 34). Bei einer Stromstärke, die im Vergleich mit der überwiegenden Mehrzahl der Studien zur modernen Elektrostimulation am unteren als wirksam erwiesenen Spektrum liegt, könnte es sein, dass ein gewisser Schwellenwert nicht lange genug überschritten wurde, um einen Stimulationseffekt auszulösen. Gleichzeitig ist bei der Sinuskurve im Vergleich zum trapezförmigen Stimulationssignal nicht zuletzt auch der Anstieg des Polaritätswechsels geringer, was auch unter der unwahrscheinlicheren größeren Bedeutung der oszillatorischen Komponente zum Ausbleiben von Stimulationseffekten beitragen könnte. Schließlich sollte auch nicht die bereits diskutierte Bedeutung des Zustandes der Probanden während der Stimulation außer Acht gelassen werden. So können womöglich die jeweils relativ geringen Unterschiede bezüglich der Kurvenform des Stimulationssignals und des Zustandes der Probanden im Vergleich zur Studie von Kirov und Kollegen zusammen das Ausbleiben von Effekten erklären.

#### **4.3.2.2. Stimulation mit 5,5 Hz**

Die Stimulation mit einer Frequenz von 5,5 Hz erfolgte aus der Überlegung heraus, ob sich ein Effekt im Bereich des Theta-Bandes (4-8 Hz) nicht auch direkt durch Stimulation im selben Frequenzband finden lässt. Auch hier fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und Sham-Stimulation. Es gibt nach Recherche in den einschlägigen Datenbanken keine Studie, die bisher den Einfluss der verwendeten Stimulationsfrequenz in Verbindung mit den Elektrodenpositionen im Wachzustand untersucht hat.

Dass eine Stimulation im Frequenzbereich des Theta-Bandes Effekte erzielen kann, zeigt z. B. eine Studie von Polanía und Kollegen (Polanía et al., 2012). Dabei gelang es, durch phasengleiche und phasenungleiche Stimulation mit tACS bei einer Frequenz von 6 Hz über 2 linksseitig frontal und parietal angeordnete Elektroden und eine zentral positionierte Referenzelektrode, die Leistung in einem Reaktionszeittest zu beeinflussen. Die fronto-parietale Synchronisation führte zu einer verminderten Reaktionszeit, während die Desynchronisation zu einer erhöhten Reaktionszeit führte. Das Experiment unterstreicht neben der bereits erwähnten Bedeutung der Theta-Aktivität für kognitive Prozesse zusätzlich die Bedeutung des Timings der Aktivität in verschiedenen Hirnarealen.

Das Ausbleiben von Stimulationseffekten im Rahmen der vorliegenden Studie kann verschiedene Gründe haben. Zunächst könnte es sein, dass für die Stimulation mit 5,5 Hz andere Zusammenhänge zwischen Stromstärke und Stimulationseffekt bestehen. Die Empfindlichkeit für transkranielle Elektrostimulation ist frequenzabhängig. So konnten in einer Studie zur Wahrnehmung von Phosphenen in Folge der okzipitalen Stimulation mit tACS für verschiedene

Frequenzen unterschiedliche Schwellen zur Auslösung von Phosphenen gezeigt werden (Kanai et al., 2008). Insofern ist denkbar, dass die Stromstärke für eine Frequenz von 5,5 Hz nicht ausreichend bemessen war. Des Weiteren können auch erneut Erwägungen in Analogie zum vorhergehenden Kapitel angeführt werden. Geht man etwa von einer größeren Bedeutung der Gleichstromkomponente aus, so gilt dasselbe wie für die Stimulation mit 0,75 Hz. Allerdings scheint es in diesem Fall weniger wahrscheinlich. Es ist etwa denkbar, dass mit steigender Frequenz der Unterschied zwischen der Stimulation mit einem trapezförmigen und einem sinusförmigen Stimulationssignal eine kleinere Rolle spielt. So wurde in den Studien von Polanía und Kollegen sowie Kanai und Kollegen ebenfalls mit einer reinen Sinuskurve stimuliert.

### **4.3.3. Nebenwirkungen und Verblindung**

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nur schwache Nebenwirkungen der Stimulation festgestellt. Alle verwendeten Stimulationsarten wurden gut toleriert.

Im Studienabschnitt 1 wurden die Empfindungen während der Stimulation nicht mit einem standardisierten Fragebogen erfasst. Es gab jedoch seitens der Probanden keine Beschwerden bezüglich der Stimulation und es kam auch nicht zum Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Eine Probandin in der Gruppe 2 (3 Stimulationen am Tag) musste sich nach der letzten Stimulation des Versuchstages übergeben. Sie hatte Sham-Stimulation erhalten, die im Studienabschnitt 1 lediglich aus einem regelmäßigen Impedanz-Test bestand. Daher ist nicht davon auszugehen, dass es sich um eine stimulationsbedingte Nebenwirkung gehandelt hat.

Von größerem Interesse im Hinblick auf die Nebenwirkungen ist der Studienabschnitt 2, da hier mit einer höheren Stromstärke stimuliert wurde und die Nebenwirkungen mittels Fragebogen erfasst wurden. Insgesamt brach lediglich ein Proband die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Als Grund gab er „mittelmäßige Kopfschmerzen“ an. Der Proband war in Gruppe 1 (Stimulation mit 0,75 Hz) und hatte Sham-Stimulation erhalten. Da im Studienabschnitt 2 während der Sham-Stimulation tatsächlich kurzzeitig ein Strom floss, kann eine ursächliche Wirkung der Stimulation nicht ausgeschlossen werden.

Die am häufigsten angegebene Nebenwirkung während der Stimulation war in allen 3 Gruppen eine erhöhte Müdigkeit. Sowohl innerhalb der Gruppen als auch im Vergleich der Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Beobachtungen der Probanden während der Stimulation. Bezüglich der Frage, ob sich die Stimulation an den beiden Versuchstagen unterschiedlich angefühlt habe, gab es zwischen den Gruppen allerdings deutliche Unterschiede. So konnten bei der Stimulation mit 5,5 Hz immerhin 4 von 9 Probanden die beiden Stimulationsarten unterscheiden. Bei der Stimulation mit 0,75 Hz bemerkten in Gruppe 1



2 von 9 Probanden einen Unterschied, während keiner der 6 Probanden in Gruppe 3 einen Unterschied erkannte. Dies könnte darauf hindeuten, dass es doch Unterschiede in den Empfindungen während der Stimulation gab, die womöglich aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant wurden. Bemerkenswert ist, dass die Stimulation in der Gruppe 3 im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen mit einer mehr als 19-fach erhöhten elektrischen Stromdichte erfolgte und dennoch keine stärkeren Nebenwirkungen auftraten. Tatsächlich könnte die Tatsache, dass die Probanden in der Gruppe 3 keinen Unterschied zwischen aktiver und Sham-Stimulation bemerkten, sogar darauf hindeuten, dass die Empfindungen während der Stimulation geringer waren als in den anderen beiden Gruppen.

Dass während der Stimulation mit 0,75 Hz überhaupt etwas gefühlt wurde, steht im Widerspruch zum Großteil der bisherigen Studien zu so-tDCS. Bei diesen wurde mit einer Ausnahme stets angegeben, dass die Stimulation durch die Probanden überhaupt nicht gefühlt wurde, weshalb eine Plazebo-Stimulation völlig ohne Stromfluss an Stelle einer Sham-Stimulation gerechtfertigt werden konnte. In der einzigen Studie zu so-tDCS, in der Empfindungen unter den Elektroden angegeben wurden, kamen statt der sonst üblichen Ag/AgCl-Elektroden Schwammelektroden mit einer Fläche von 12 cm<sup>2</sup> zum Einsatz (Bergmann et al., 2009). Dabei erfolgte die Stimulation mit einer relativ hohen Stromstärke von 1,5 mA. Erstaunlicherweise wurden bei Verwendung derselben Stimulationsparameter in einer weiteren Studie aus der Arbeitsgruppe keine Empfindungen unter den Elektroden beschrieben (Groppa et al., 2010). Bei beiden genannten Studien war die elektrische Stromdichte, die als wichtiger Einflussfaktor im Hinblick auf Missempfindungen gilt, mit 0,125 mA/cm<sup>2</sup> immer noch deutlich kleiner als in der Studie von Kirov und Kollegen mit 0,512 mA/cm<sup>2</sup> (Kirov et al., 2009). Es muss daher angenommen werden, dass die Ursache für die Missempfindungen in der Verwendung von Schwammelektroden und der schlechteren elektrischen Kopplung im Vergleich zur Verwendung von Elektrodengel zu sehen ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen dies. In der Gruppe 3 wurde zum besseren Vergleich mit bestehenden Studien zu so-tDCS ebenfalls mit Ag/AgCl-Elektroden bei 0,75 Hz stimuliert. Die resultierende elektrische Stromdichte von 0,350 mA/cm<sup>2</sup> war verglichen mit den anderen beiden Gruppen des Studienabschnitts 2 deutlich höher. Dennoch traten keine stärkeren Missempfindungen auf. Allerdings gelang es auch hier nicht, jegliche Empfindungen auszuschließen. So traten selbst bei Erreichen von Impedanz-Werten < 2 k $\Omega$ , wie sie bei Kirov und Kollegen angegeben werden, bei 3 von 5 Messungen Missempfindungen auf (Kirov et al., 2009). Zwar erfolgte kein Vergleich zu reiner Plazebo-Stimulation, jedoch deutet dies darauf hin, dass prinzipiell auch bei so-tDCS, das über Ag/AgCl-Elektroden appliziert wird, eine Sham-Stimulation zur sicheren Gewährleistung der Verblindung verwendet werden sollte.

Zur Minderung der Empfindungen während der Stimulation und zu einer verbesserten Verblindung sind für zukünftige Studien mit demselben oder einem ähnlichen Stimulationsparadigma mehrere Ansätze denkbar. Bei der Stimulation mit Schwammelektroden könnte die Konzentration der zur Befeuchtung verwendeten NaCl-Lösung von Bedeutung sein. In einer Studie von Dundas und Kollegen wurden verschieden konzentrierte NaCl-Lösungen miteinander verglichen (Dundas et al., 2007). Dabei zeigte sich, dass bei Na<sup>+</sup>-Konzentrationen von 15 und 140 mmol/l das Verhältnis aus Leitfähigkeit und Missempfindungen am besten ist. In der vorliegenden Studie wurde 0,9-prozentige NaCl-Lösung verwendet, welche eine Na<sup>+</sup>-Konzentration von 154 mmol/l aufweist. Angesichts des geringen Unterschieds zwischen vorgeschlagener und verwendeter Konzentration von NaCl, erscheint es fraglich, ob Missempfindungen durch eine veränderte NaCl-Lösung ausreichend verringert werden können. Unabhängig von der verwendeten Elektrodenart kann nicht ausgeschlossen werden, dass die im Sham-Modus vom Studienabschnitt 2, Gruppe 1 und 2 verwendeten 10 Sekunden maximaler Stromstärke zu kurz sind, um sich im Falle des Auftretens von Empfindungen unter den Elektroden daran zu gewöhnen. Damit sich aktive und Sham-Stimulation tatsächlich gleich anfühlen, scheint es sinnvoller, während der Sham-Stimulation die Stimulationsdauer zu verlängern. Häufig wird während der Sham-Stimulation über 30 Sekunden mit der vollen Stromstärke stimuliert (Nitsche et al., 2008). Da jedoch bei der vorliegenden Studie in 5 Blöcken à 5 Minuten stimuliert wurde, erschien eine solche Dauer als zu lang für eine Sham-Stimulation. Die Gesamtdosis des applizierten Stroms läge bei 5x30 Sekunden im Vergleich zu 5x300 Sekunden bei der aktiven Stimulation. Somit wäre während der Sham-Stimulation immer noch mit 10 % der aktiven Dosis stimuliert worden.

Neben der Gewöhnung an die Empfindung scheint ein weiterer Aspekt eine Rolle für die Abnahme der empfundenen Intensität während der Stimulation zu spielen. Es wurde gezeigt, dass im Verlauf der Stimulation die Impedanz der Stimulationselektroden abnimmt (Hahn et al., 2013). Zwar steigt die Impedanz nach der Stimulation wieder an, jedoch nicht sofort auf das Ausgangsniveau. Dies könnte man sich zu Nutze machen, indem man die Sham-Stimulation nur während des ersten Stimulationsblocks verlängert. Die so initial verringerte Impedanz könnte, wie auch bei der aktiven Stimulation, für ein geringeres Maß an Missempfindungen während der folgenden Stimulationsblöcke sorgen und so eine zuverlässigere Verblindung ermöglichen.

#### **4.3.4. so-tDCS und Insomnie**

Der Hintergrund der vorliegenden Studie war nicht zuletzt auch ein möglicher zukünftiger Nutzen im Hinblick auf das häufige und oft nur unzureichend zu therapierende Krankheitsbild

der Insomnie. Unabhängig von den in erster Linie negativen Ergebnissen könnte so-tDCS hier auch weiterhin eine potentielle zukünftige Therapieoption darstellen.

Mehrere Ansätze können diese These begründen. Dabei soll zuerst die Stimulation im Wachzustand betrachtet werden. Diesbezüglich erscheint es zunächst möglich, dass die beschriebene vermehrte Theta-Aktivität in Folge von so-tDCS im Wachzustand mit dem homöostatischen Schlafdruck in Zusammenhang steht (Finelli et al., 2000, Kirov et al., 2009). So wurde etwa bei starker Schläfrigkeit eine erhöhte Theta-Aktivität im EEG beschrieben und als Parameter für den homöostatischen Schlafdruck vorgeschlagen. Im Gehirn von Insomnie-Patienten sind schlaffördernde Kerngebiete wahrscheinlich bereits maximal aktiviert, sodass es zur Therapie tendenziell sinnvoller erscheinen mag, die ebenfalls maximal aktivierten wachheitsfördernden Areale herunterzuregulieren (Perlis et al., 2011). Studien zeigen jedoch, dass Schlafrestriktion bei Insomnie-Patienten wirksam ist (Mayer et al., 2009). Diese basiert jedoch auf einer Erhöhung des homöostatischen Schlafdrucks und somit des schlaffördernden Systems – derselbe Mechanismus, über den so-tDCS bei Insomnie-Patienten wirken könnte.

Gleichzeitig ist auch denkbar, dass so-tDCS über eine Verringerung der Aktivität wachheitsfördernder Regionen wirken könnte. Der Grundgedanke ist dabei, dass eine kortikale Hyperaktivität, ausgedrückt durch vermehrte Beta- und Gamma-Aktivität, wie sie bei Insomnie-Patienten typischerweise während des Einschlafens und des frühen NonREM-Schlafes auftritt (Baglioni et al., 2013), durch die Verstärkung von langsameren Frequenzen verringert werden kann. Eine Studie von Schabus und Kollegen an Insomnie-Patienten verfolgte einen ähnlichen Ansatz (Schabus et al., 2014). In dieser wurden in mehreren Sitzungen mit EEG-gestütztem Biofeedback des sensorimotorischen Rhythmus (12-15 Hz) über zentralen Elektrodenpositionen ebenfalls vergleichsweise langsame Frequenzen verstärkt. In der Folge fanden sich im Gegensatz zum Biofeedback in anderen Frequenzbereichen eine verbesserte subjektive und objektive Schlafqualität, wobei sich letztere z. B. in mehr SWS und weniger nächtlichen Wachphasen äußerte. Trotz des Vergleichs mit einer Kontrollbedingung kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass es sich bei den gefundenen Effekten nicht auch um die Folge einer verbesserten Fähigkeit zur Entspannung handelt. Bemerkenswert ist, dass die Biofeedback-Übungen nicht unmittelbar vor dem Schlafen durchgeführt wurden. Es ist vorstellbar, dass der Effekt in diesem Fall noch größer wäre. Ähnlich könnte es sich auch mit so-tDCS verhalten. Für eine wahrscheinlich höhere Effektivität der Stimulation im Wachzustand unmittelbar vor dem Schlafen spricht auch die Tatsache, dass es beim physiologischen Einschlafen typischerweise zu einer Frontalisierung langsamer Frequenzen  $< 4$  Hz kommt, was durch eine frontale Stimulation in diesem Frequenzbereich noch zusätzlich befördert werden könnte (Marzano et al., 2013).

Auch während des Schlafes könnte so-tDCS womöglich für Insomnie-Patienten von Nutzen sein. Zunächst ist auch im Schlaf die bereits für die Stimulation im Wachzustand postulierte Verstärkung langsamer Frequenzen und eine damit verbundene Reduktion der kortikalen Hyperaktivität denkbar. Während des Schlafes zeigt sich bei Insomnie-Patienten u. a. ein geringerer Anteil an SWS am Gesamtschlaf (Baglioni et al., 2013). Diesbezüglich ist vorstellbar, dass durch nächtliches so-tDCS die SO verstärkt werden können, wie es etwa vorübergehend in einer Studie von Marshall und Kollegen gezeigt werden konnte (Marshall et al., 2006a). Dies könnte womöglich zu einer Erhöhung des SWS-Anteils und in der Folge auch zu geringeren Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten am Tag führen.

Zusammenfassend spricht vieles dafür, die Wirkung von so-tDCS neben gesunden Probanden auch an Insomnie-Patienten zu untersuchen.

#### **4.4. Schlussfolgerungen**

Weder die im Studienabschnitt 1 noch die im Studienabschnitt 2 verwendete Art der Stimulation hatte einen mit dem Studiendesign messbaren Einfluss auf das EEG und die verwendeten Parameter für Schläfrigkeit. Als eine Hauptlimitation muss zunächst die geringe Probandenzahl angesehen werden. Darüber hinaus gab es vor allem im Studienabschnitt 1 Abweichungen der Stimulationsparameter gegenüber früheren Studien zu so-tDCS und die Versuchsdauer war zur Messung von Parametern für Schläfrigkeit in beiden Studienabschnitten verhältnismäßig kurz gewählt. Dennoch können aus der vorliegenden Arbeit wichtige Schlüsse für zukünftige Studien zu so-tDCS aber auch zu anderen Varianten transkranieller Elektrostimulation mit dem Fokus auf schlafbezogene Parameter gezogen werden.

Die vorliegende Studie beschränkte sich auf die Untersuchung der Stimulation im Wachzustand bei gesunden Probanden. Dies schließt eine Wirkung während des Schlafes oder bei Patienten, die an einer Schlafstörung wie der Insomnie leiden, nicht aus. Daneben besteht die Möglichkeit, dass die Stimulation auch im Wachzustand einen Effekt in Bezug auf die Schläfrigkeit hat, der jedoch erst unter extremen Bedingungen wie beispielsweise Schlafentzug in Erscheinung tritt.

Im Hinblick auf so-tDCS sollte zukünftig zunächst die möglichst exakte Replikation bereits vorliegender Studien angestrebt werden. Insbesondere im Studienabschnitt 2 war das elektrische Feld im Kortex mit hoher Wahrscheinlichkeit sehr ähnlich zu dem in früheren Studien. Daher ist anzunehmen, dass vermutlich Aspekte wie die Kurvenform des Stimulationssignals und der Zustand der Probanden während der Stimulation eine zentrale Rolle spielen. So könnte es etwa einen Unterschied machen, ob ein trapezförmiges Stimulationssignal oder, wie in der vorliegenden Studie, eine Sinuskurve verwendet wird. Auch vermeintlich geringe Unterschiede

bezüglich des Zustandes der Probanden während der Stimulation im Vergleich zu früheren Studien haben womöglich erhebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse und sollten daher durch gut kontrollierte Bedingungen vermieden werden.

Zusätzlich zur möglichst exakten Replikation sollte der jeweilige Anteil der Gleich- und Wechselstromkomponente von so-tDCS am Stimulationseffekt untersucht werden. So ist etwa die Studienlage widersprüchlich, was die Notwendigkeit der oszillatorischen Komponente zum Erreichen der beschriebenen Stimulationseffekte anbelangt.

Schließlich wurde gezeigt, dass auch bei einer geringen elektrischen Stromdichte Missempfindungen während aktiver Stimulation nicht sicher ausgeschlossen werden können. Eine hohe elektrische Stromdichte, wie sie bei den meisten Studien zu so-tDCS verwendet wurde, scheint durch die Verwendung mit Elektrodengel gekoppelter Ag/AgCl-Elektroden an Stelle von Schwammelektroden zwar nur relativ geringe Missempfindungen zu bewirken, ausgeschlossen werden können solche allerdings nicht. Daher sollte prinzipiell immer, zumindest jedoch im Wachzustand, eine Sham-Stimulation gegenüber einer Placebo-Stimulation bevorzugt werden, um eine zuverlässige Verblindung zu gewährleisten.

#### **4.5. Ausblick: Transkranielle Elektrostimulation in der Schlafmedizin**

Die Idee, Schlaf und schlafbezogene Parameter mit Hilfe von transkranieller Elektrostimulation zu beeinflussen, ist nicht neu. Lange Zeit blieben jedoch vielversprechende Ergebnisse aus. Als Beispiel können Elektroschlaf und CES dienen. Die Studienlage zu diesen Techniken, deren Entwicklung bereits Anfang des 20. Jahrhunderts begann, ist nach wie vor widersprüchlich und erscheint wenig aussichtsreich. Im Rahmen der sich etwa seit der Jahrtausendwende rasant entwickelnden „modernen“ Forschung zu transkranieller Elektrostimulation wurde die Schlafforschung bisher wenig berücksichtigt. Dabei handelt es sich angesichts der hohen Prävalenz von Schlafstörungen wie der Insomnie und der oftmals noch unzureichenden Therapiemöglichkeiten um ein Forschungsgebiet von potentiell großem Nutzen. Zudem wurden bereits Hinweise für die Möglichkeit der Beeinflussung von Schlaf und von schlafbezogenen Parametern erbracht. Somit scheint die transkranielle Elektrostimulation im Kontext von Schlaf und Schlafstörungen das Potential zu haben, womöglich schon bald sowohl dem besseren Verständnis pathophysiologischer Mechanismen als auch der Entwicklung neuer nicht medikamentöser Therapieansätze zu dienen. Zukünftige Studien sollten sich daher vermehrt der Evaluierung bereits beschriebener aber auch neuer Stimulationparadigmen im Hinblick auf Schlaf und schlafbezogene Parameter zuwenden.

## 5. Literaturverzeichnis

- Åkerstedt T und Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci.* 1990;52:29-37.
- American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd edition. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Antal A, Nitsche MA, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport.* 2001;12:3553-5.
- Antal A und Paulus W. Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci.* 2013;7:317.
- Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci.* 2007;26:2687-91.
- Antonenko D, Diekelmann S, Olsen C, Born J, Mölle M. Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur J Neurosci.* 2013;37:1142-51.
- Aserinsky E und Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953;118:273-4.
- Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, Riemann D. Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2013;18:195-213.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1:1106-7.
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr.* 1929;87:527-70.
- Bergmann TO, Groppa S, Seeger M, Mölle M, Marshall L, Siebner HR. Acute changes in motor cortical excitability during slow oscillatory and constant anodal transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol.* 2009;102:2303-11.

- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol.* 1964;172:369-82.
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:249-54.
- Bonnet MH. Acute sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Hrsg.). *Principles and practice of sleep medicine.* 5. Auflage. St. Louis, Missouri: Elsevier, Saunders; 2011. S. 54-66.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1:195-204.
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:1133-45.
- Buysse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH, Nofzinger EA. A neurobiological model of insomnia. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011;8:129-37.
- Buysse DJ, Germain A, Hall ML, Moul DE, Nofzinger EA, Begley A, Ehlers CL, Thompson W, Kupfer DJ. EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep.* 2008;31:1673-82.
- 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 Res.* 1989;28:193-213.
- Cano G, Mochizuki T, Saper CB. Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *J Neurosci.* 2008;28:10167-84.
- Chaieb L, Antal A, Paulus W. Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Vis Neurosci.* 2008;25:77-81.
- Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol.* 1984;246:R161-83.
- Davis NJ und van Koningsbruggen MG. "Non-invasive" brain stimulation is not non-invasive. *Front Syst Neurosci.* 2013;7.
- Delorme A und Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 2004;134:9-21.

- Dement WC. History of sleep physiology and medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Hrsg.). Principles and practice of sleep medicine. 5. Auflage. St. Louis, Missouri: Elsevier, Saunders; 2011. S. 3-15.
- Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:1166-70.
- Durand S, Fromy B, Bouyé P, Saumet JL, Abraham P. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol.* 2002;540:261-9.
- 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 Stimul.* 2013;6:938-45.
- Fietze I und Penzel T. Schlafmedizinische Versorgung in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 2011;54:1344-9.
- Finelli LA, Baumann H, Borbély AA, Achermann P. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience.* 2000;101:523-9.
- Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* 2010;3:58-9.
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006;122:197-209.
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJL, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport.* 2005a;16:1551-5.
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MTA, Paulus W, Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res.* 2005b;166:23-30.
- Fröhlich F und McCormick DA. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron.* 2010;67:129-43.



- Fumagalli M, Vergari M, Pasqualetti P, Marceglia S, Mameli F, Ferrucci R, Mrakic-Spota S, Zago S, Sartori G, Pravettoni G, Barbieri S, Cappa S, Priori A. Brain switches utilitarian behavior: does gender make the difference? *PLoS ONE*. 2010;5:e8865.
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:845-50.
- Göder R, Baier PC, Beith B, Baecker C, Seeck-Hirschner M, Junghanns K, Marshall L. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;144:153-4.
- Groppa S, Bergmann TO, Siems C, Mölle M, Marshall L, Siebner HR. Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation can induce bidirectional shifts in motor cortical excitability in awake humans. *Neuroscience*. 2010;166:1219-25.
- Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M. Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods*. 2013;219:297-311.
- Hahn C, Rice J, Macuff S, Minhas P, Rahman A, Bikson M. Methods for extra-low voltage transcranial direct current stimulation: current and time dependent impedance decreases. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:551-6.
- Hashmi JT, Huang Y-Y, Osmani BZ, Sharma SK, Naeser MA, Hamblin MR. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *PM R*. 2010;2:S292-S305.
- Heinrichs J-H. The promises and perils of non-invasive brain stimulation. *Int J Law Psychiatry*. 2012;35:121-9.
- Heitmann J, Cassel W, Ploch T, Canisius S, Kesper K, Apelt S. Messung von Schlafdauer und Schlafqualität. *Bundesgesundheitsbl*. 2011;54:1276-83.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin; Testdokumentation und Handanweisung. Bern: Huber; 1995.
- Herrmann CS, Rach S, Neuling T, Strüber D. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:279.
- Hinz A und Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res*. 2011;71:74-8.
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu W-H, Gerloff C, Cohen LG. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 2005;128:490-9.

- Hung C-S, Sarasso S, Ferrarelli F, Riedner B, Ghilardi MF, Cirelli C, Tononi G. Local experience-dependent changes in the wake EEG after prolonged wakefulness. *Sleep*. 2013;36:59-72.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Ishii R, Canuet L, Ishihara T, Aoki Y, Ikeda S, Hata M, Katsimichas T, Gunji A, Takahashi H, Nakahachi T, Iwase M, Takeda M. Frontal midline theta rhythm and gamma power changes during focused attention on mental calculation: an MEG beamformer analysis. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:406.
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*. 2005;64:872-5.
- Jasper HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958;10:371-5.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
- Kaida K, Takahashi M, Åkerstedt T, Nakata A, Otsuka Y, Haratani T, Fukasawa K. Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:1574-81.
- Kanai R, Chaieb L, Antal A, Walsh V, Paulus W. Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol*. 2008;18:1839-43.
- Kirov R, Weiss C, Siebner HR, Born J, Marshall L. Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:15460-5.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Stadler W, Pöllhuber D, Sauseng P, Röhme D. Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci Lett*. 2001;302:49-52.
- Lefaucheur J-P. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2009;39:1-14.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4. Auflage. Oxford, New York: Oxford University Press; 2004.
- Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:1161-7.

- Loo CK, Martin DM, Alonzo A, Gandevia S, Mitchell PB, Sachdev P. Avoiding skin burns with transcranial direct current stimulation: preliminary considerations. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:425-6.
- Marshall L und Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci (Regul Ed).* 2007;11:442-50.
- Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature.* 2006a;444:610-3.
- Marshall L, Kirov R, Brade J, Mölle M, Born J. Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS ONE.* 2011;6:e16905.
- Marshall L, Mölle M, Born J. Oscillating current stimulation - slow oscillation stimulation during sleep. *Nat Protoc.* 2006b. 10.1038/nprot.2006.299.
- Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci.* 2004;24:9985-92.
- Marzano C, Moroni F, Gorgoni M, Nobili L, Ferrara M, De Gennaro L. How we fall asleep: regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset. *Sleep Med.* 2013;14:1112-22.
- Maurer JT, Weeß H-G, Schredl M. Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In: Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß H-G (Hrsg.). *Praxis der Schlafmedizin.* 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. S. 1-20.
- Mayer G. Häufige schlafmedizinische Erkrankungen. *Bundesgesundheitsbl.* 2011;54:1284-95.
- Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie.* 2009;13:1-160.
- Miranda PC. Private Korrespondenz. 2014.
- Miranda PC, Faria P, Hallett M. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol.* 2009;120:1183-7.
- Miranda PC, Mekonnen A, Salvador R, Ruffini G. The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *Neuroimage.* 2013;70:48-58.
- Monte-Silva K, Kuo M-F, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol.* 2010;103:1735-40.
- Neuling T, Rach S, Herrmann CS. Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:161.

- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1:206-23.
- Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2007;97:3109-17.
- Nitsche MA und Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527.3:633-9.
- Nitsche MA und Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57:1899-901.
- Nitsche MA und Paulus W. Transcranial direct current stimulation - Update 2011. *Restor Neurol Neurosci.* 2011;29:463-92.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6:97-111.
- Oliviero A, Mordillo-Mateos L, Arias P, Panyavin I, Foffani G, Aguilar J. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol.* 2011;589:4949-58.
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:156869.
- Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Nitsche M, Reisinger E, Padberg F. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul.* 2008;1:386-7.
- Penzel T, Peter H, Peter JH. *Schlafstörungen.* Berlin: Robert-Koch-Institut; 2005.
- Perlis M, Shaw PJ, Cano G, Espie CA. Models of insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Hrsg.). *Principles and practice of sleep medicine.* 5. Auflage. St. Louis, Missouri: Elsevier, Saunders; 2011. S. 850-65.
- Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res.* 1997;6:179-88.
- Peter H, Penzel T, Peter JH. *Enzyklopädie der Schlafmedizin.* Heidelberg: Springer; 2007.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol.* 2009;19:1637-41.
- Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol.* 2012;22:1314-8.

- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007;72:208-14.
- Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:589-95.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998;9:2257-60.
- Reato D, Gasca F, Datta A, Bikson M, Marshall L, Parra LC. Transcranial electrical stimulation accelerates human sleep homeostasis. *PLoS Comput Biol.* 2013a;9:e1002898.
- Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity - a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci.* 2013b;7:687.
- Rechtschaffen A und Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service UCLA; 1968.
- Riemann D, Baglioni C, Spiegelhalder K. Schlafmangel und Insomnie. *Bundesgesundheitsbl.* 2011;54:1296-302.
- Riemann D und Hajak G. Insomnien: I. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik. *Nervenarzt.* 2009;80:1060-9.
- Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev.* 2010;14:19-31.
- Rodenbeck A. Biologische Grundlagen des Schlafens und Wachens. *Bundesgesundheitsbl.* 2011;54:1270-5.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001;24:726-31.
- Sauter C und Danker-Hopfe H. Multiple Sleep Latency Test. *Somnologie.* 2013;17:28-33.
- Sauter C, Popp R, Danker-Hopfe H, Büttner A, Wilhelm B, Binder R, Böhning W, Weeß H-G. Normative values of the german Epworth Sleepiness Scale. *Somnologie.* 2007;11:272-8.
- Schabus M, Heib DPJ, Lechinger J, Griessenberger H, Klimesch W, Pawlizki A, Kunz AB, Sterman BM, Hoedlmoser K. Enhancing sleep quality and memory in insomnia using instrumental sensorimotor rhythm conditioning. *Biol Psychol.* 2014;95:126-34.
- Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch MA, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse

- der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56:740-8.
- Shen J, Barbera J, Shapiro CM. Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med Rev.* 2006;10:63-76.
- Stagg CJ und Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17:37-53.
- Stickgold R und Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med.* 2007;8:331-43.
- Strüber D, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS. Antiphase 40 Hz oscillatory current stimulation affects bistable motion perception. *Brain Topogr.* 2014;27:158-71.
- Thirugnanasambandam N, Grundey J, Adam K, Drees A, Skwirba AC, Lang N, Paulus W, Nitsche MA. Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:879-86.
- Thut G, Schyns PG, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol.* 2011;2:170.
- van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep.* 2003;26:117-26.
- Vaughn BV und D’Cruz ONF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Hrsg.). *Principles and practice of sleep medicine.* 5. Auflage. St. Louis, Missouri: Elsevier, Saunders; 2011. S. 647-57.
- von Aster M, Neubauer A, Horn R. *Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene WIE.* Frankfurt/M: Harcourt Test Services; 2006.
- Weyer G. *Internationale Skalen für Psychiatrie.* 5. Auflage. Göttingen: Beltz Test; 2005.
- Wilkinson RT und Houghton D. Field test of arousal: a portable reaction timer with data storage. *Hum Factors.* 1982;24:487-93.
- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems.* 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS ONE.* 2010;5:e13766.

- 
- Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci.* 2011;12:2.
- Zigmond AS und Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
- Zschocke S und Hansen H-C. *Klinische Elektroenzephalographie.* 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der Schlafregulation nach Borbély.....	6
Abbildung 2: Auswirkung von tDCS über dem Motorkortex auf MEP-Amplituden .....	14
Abbildung 3: Vergleich der Stimulationssignale bei tDCS, tACS und otDCS .....	17
Abbildung 4: Ablauf der Studienabschnitte im Vergleich .....	26
Abbildung 5: Ablauf eines Versuchstages im Studienabschnitt 1 .....	27
Abbildung 6: Ablauf eines Versuchstages im Studienabschnitt 2 .....	27
Abbildung 7: Ablauf einer Stimulationssitzung.....	32
Abbildung 8: Kopfmodell mit Stimulationselektroden .....	33
Abbildung 9: Vergleich der Stimulationssignale im Studienabschnitt 1 und 2 .....	35
Abbildung 10: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 1, Gruppe 2.....	41
Abbildung 11: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1, Gruppe 1, Gesamtes Spektrum .....	42
Abbildung 12: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1, Gruppe 1, SO und Theta .....	44
Abbildung 13: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1, Gruppe 1, Delta, Alpha und Beta .....	45
Abbildung 14: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1, Gruppe 2, Gesamtes Spektrum .....	46
Abbildung 15: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1, Gruppe 2, SO und Theta .....	47
Abbildung 16: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1, Gruppe 2, frontales Theta .....	48
Abbildung 17: KSS im Studienabschnitt 2, Gruppe 1.....	51
Abbildung 18: KSS im Studienabschnitt 2, Gruppe 2.....	52
Abbildung 19: KSS im Studienabschnitt 2, Gruppe 3.....	53
Abbildung 20: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 1, Gesamtes Spektrum .....	54
Abbildung 21: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 1, SO und Theta .....	55
Abbildung 22: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 1, Delta, Alpha und Beta .....	56
Abbildung 23: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 2, Gesamtes Spektrum .....	57
Abbildung 24: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 2, SO und Theta .....	58
Abbildung 25: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 2, Delta, Alpha und Beta .....	59
Abbildung 26: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 3, Gesamtes Spektrum .....	60
Abbildung 27: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 3, SO und Theta .....	61
Abbildung 28: EEG-Aktivität im Studienabschnitt 2, Gruppe 3, Delta, Alpha und Beta .....	62
Abbildung 29: Nebenwirkungen während der Stimulation im Studienabschnitt 2, Gruppe 1 .....	63
Abbildung 30: Nebenwirkungen während der Stimulation im Studienabschnitt 2, Gruppe 2 .....	64
Abbildung 31: Nebenwirkungen während der Stimulation im Studienabschnitt 2, Gruppe 3 .....	65
Abbildung 32: Vergleich der EEG-Aktivität im Studienabschnitt 1 und 2, SO und Theta.....	66



---

Abbildung 33: Simulation des elektrischen Feldes während der Stimulation .....	73
Abbildung 34: Sinuskurve und trapezförmiges Stimulationssignal im Vergleich.....	74

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schlafstörungen in 8 Hauptgruppen nach ICSD-2.....	8
Tabelle 2: Ausschlusskriterien .....	24
Tabelle 3: Abgeleitete EEG-, EMG- und EOG-Elektroden .....	31
Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Stimulationsparameter.....	34
Tabelle 5: Merkmale der Probanden im Studienabschnitt 1 .....	38
Tabelle 6: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 1, Gruppe 1.....	39
Tabelle 7: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 1, Gruppe 1 und 2 zusammengefasst .....	40
Tabelle 8: Merkmale der Probanden im Studienabschnitt 2.....	49
Tabelle 9: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 2, Gruppe 1.....	50
Tabelle 10: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 2, Gruppe 2.....	51
Tabelle 11: Tests und Fragebögen im Studienabschnitt 2, Gruppe 3.....	53

## Anhang

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Reinhard Frank Weise, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss transkranieller Elektrostimulation am Tag auf EEG und Schläfrigkeit bei gesunden Probanden“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

**Lebenslauf**

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

---

## **Publikationsliste**

### **Fachzeitschrift**

Weise R, von Mengden I, Glos M, Garcia C, Nadi N, Fietze I, Penzel T. No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (so-tDCS) during waking on EEG and sleepiness (in Vorbereitung für Brain Stimulation).

### **Vorträge**

Weise R, von Mengden I, Glos M, Garcia C, Nadi N, Penzel T. Influence of transcranial slow oscillating current stimulation (tSOS) on electroencephalogram (EEG), sleepiness and alertness. HIVE workshop Berlin (27.-28.04.2012).

Weise R, von Mengden I, Glos M, Garcia C, Nadi N, Penzel T. Transkranielle langsam-oszillierende Elektrostimulation und ihre Auswirkungen auf EEG, Schläfrigkeit und Aufmerksamkeit. 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (06.-08.12.2012).

Weise R, Glos M, Garcia C, Nadi N, Penzel T. Influence of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (so-tDCS) during waking on EEG and sleep-related parameters. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (20.-23.3.2014).

### **Poster**

Nadi N, Weise R, Garcia C, Penzel T. Influence of slow oscillating transcranial direct current stimulation on EEG in general and sleep related parameters in healthy subjects. HIVE workshop Berlin (27.-28.04.2012).

Garcia C, Nadi N, Weise R, Schoebel C, von Mengden I, Blau A, Glos M, Fietze I, Penzel T. Influence of slow oscillating transcranial direct current stimulation (so-tDCS) on night sleep. 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC (09.-13.06.2012).

Nadi N, Weise R, Garcia C, Glos M, von Mengden I, Penzel T. Einfluss transkranieller Elektrostimulation auf die Schlafstruktur und kognitive Leistungsparameter. 20.

---

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (06.-08.12.2012).

Weise R, von Mengden I, Glos M, Garcia C, Penzel T. Influence of transcranial slow oscillation stimulation (tSOS) on EEG, sleepiness and alertness. 5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation (19.-21.03.2013).

Garcia C, Nadi N, Weise R, von Mengden I, Glos M, Penzel T. Influence of slow oscillating transcranial direct current stimulation (so-tDCS) on sleep EEG with focus on spindle density and cognitive performance on healthy subjects. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (20.-23.3.2014).

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Thomas Penzel für die Überlassung des interessanten Themas und die stets sehr gute Betreuung. Sein Engagement, seine positive Grundeinstellung und seine Diskussionsbereitschaft trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Mein weiterer Dank gilt zuerst allen Probanden, die an der Studie teilgenommen haben, denn ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Ganz besonders danke ich außerdem Isabella von Mengden für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Experimente und für ihre stete Hilfsbereitschaft sowie Thomas Grandy für die vielen Hinweise und die anregenden Diskussionen im Hinblick auf die Auswertung der EEG-Daten und wissenschaftliches Arbeiten.

Ich danke Martin Glos, Carmen Garcia und dem gesamten ASR-Team für die Unterstützung bei der Vielzahl an Fragen, die sich während der Durchführung der Experimente, im Vorfeld der Präsentation der Studie auf Tagungen und beim Schreiben der vorliegenden Arbeit ergaben.

Auch den Partnern im Rahmen des HIVE-Projektes möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die vielen Anregungen und Hinweise danken. Dies gilt insbesondere für Pedro Cavaleiro Miranda, PhD. In diesem Zusammenhang sei auch der EU-Kommission für die Finanzierung im Rahmen des EU-Projektes EU FP7 FET Open #222079 gedankt.

Weiterhin bin ich Prof. Dr. Andrea Antal zu Dank für die Möglichkeit verpflichtet, den Nebenwirkungsfragebogen ihrer Arbeitsgruppe zu verwenden.

Darüber hinaus danke ich Robert Vogel und meinem Vater für das aufmerksame Korrekturlesen und die vielen Hinweise zu Formulierungen und zur Formatierung, die sich daraus ergaben.

Ich danke meiner Freundin Rike für ihre liebevolle Unterstützung und Geduld. Ihr Optimismus und ihre stete Motivation haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern danken, ohne deren Unterstützung weder das Medizinstudium noch die vorliegende Arbeit in dieser Form möglich gewesen wären.

Schließlich danke ich meiner Familie und allen Freunden, die mich während des langen Studiums und der Entstehung der vorliegenden Arbeit begleitet und unterstützt haben.