

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Ärztl. Direktorin: Prof. Dr. med. K. Jauch-Chara)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Effekte der Stromstimulation während des Schlafes auf das
deklarative Gedächtnis und die Befindlichkeit bei Patienten mit
depressiver Episode**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Sarah Giuletta Ahlich
aus Braunschweig

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Göder
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Witt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.08.2017

gez.: PD Dr. med. F.-J. Müller

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

„if sleep does not serve an absolute vital function, then it is the biggest mistake the evolutionary process ever made...“

(Rechtschaffen, 1971)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	4
1.1 Depression.....	4
1.1.1 Symptome und Epidemiologie	4
1.1.2 Pathogenese der Depression	5
1.2 Gedächtnis.....	7
1.2.1 Gedächtnis allgemein	7
1.2.2 Auswirkungen der Depression auf Gedächtnis und Kognition.....	10
1.3 Schlaf.....	10
1.3.1 Einführung und Überblick	10
1.3.2 Das Schlaf-EEG	11
1.3.3 Schlaf und Gedächtnis	14
1.3.4 Veränderungen des Schlafs im Rahmen einer Depression.....	15
1.4 Transkranielle Gleichstromstimulation.....	16
1.5 Fragestellung der Arbeit.....	19
2. Methodik.....	20
2.1 Studienteilnehmer	20
2.2 Studiendesign	21
2.3 Erfassung der Depression und der Schlafqualität.....	23
2.3.1 Beck-Depressions-Inventar	23
2.3.2 Hamilton Depressionsskala	24
2.3.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex.....	24
2.4 Neuropsychologische Testung	24
2.4.1 Deklaratives Gedächtnis.....	24
2.4.2 Wachsamkeit.....	26
2.4.3 Arbeitsgedächtnis	27
2.4.4 Kognitive Flexibilität.....	27
2.4.5 Weitere Fragebögen zur Stimmung	27
2.5 Schlafauswertung	28
2.6 Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation	30
2.7 Statistik	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Demographische Daten der Patientengruppe	32
3.2 Medikation des Patientenkollektivs	34

3.3 Begleittestungen	35
3.4 Testung der kognitiven Flexibilität	36
3.5 Testung des deklarativen Gedächtnis	36
3.6 Affektive Befindlichkeit	38
3.7 Allgemeine Schlafdaten	39
4. Diskussion.....	41
4.1 Überblick.....	41
4.2 tDCS und deklaratives Gedächtnis	41
4.3 tDCS und kognitive Flexibilität.....	45
4.4 tDCS und affektives Befinden	46
4.5 Kritische Betrachtung und Grenzen der Studie	48
4.6 Beantwortung der Fragestellung	49
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	52
7. Anhang.....	59
7.1 Abbildungsverzeichnis	59
7.2 Tabellenverzeichnis	59
7.3 Ethikvotum	60
7.4 Informationsblatt zur Studie	62
7.5 Einverständniserklärung der Probanden	65
7.6 Testmaterialien	67
7.6.1 Kurzversion der Hamilton Depressionsskala.....	67
7.6.2 Analogskala.....	68
7.6.3 Zahlennachsprechen	69
7.7 Stimulationsprotokoll.....	71
8. Danksagung	72
9. Lebenslauf.....	73

Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR-Gen	Serotonin-Transportergen
AASM	American Academy of Sleep Medicine
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CFT 20-R	Grundintelligenztest Skala 2 – Revision
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
KiTAP/TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Ki – Version für Kinder)
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
N1, N2, N3	Non-REM-Schlafphasen, Stadien 1, 2 und 3
NMDA-Rezeptor	ionotroper Glutamatrezeptor
NREM	Non-REM-Schlaf
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
REM-Schlaf	Rapid-Eye-Movement-Schlaf
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
so-tDCS	langsam-oszillierende transkranielle Stromstimulation
SSNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SWS	Tiefschlafstadien 3 und 4, zusammengefasst als Slow-Wave-Sleep (SWS)
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TZA	Trizyklische Antidepressiva
YLD	mit Beeinträchtigungen gelebte Lebensjahre (years lived with disability)

1. Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Symptome und Epidemiologie

Der Begriff Depression lässt sich im alltäglichen Leben häufig hören und wird oft missverständlich für die Beschreibung einer kurzzeitigen Verstimmung verwendet. Entgegen dieser Assoziation ist die Depression eine schwerwiegende und ernstzunehmende Erkrankung, die mit einem großen Leidensdruck für die Betroffenen einhergeht (Gerrig et al., 2015). Die Symptome können von Patient zu Patient deutlich variieren, so dass eine Diagnose nicht immer einfach ist. Zur Klassifikation dient die „International Classification of Diseases“ (ICD 10) der WHO. Hierin werden drei Hauptsymptome und sieben Nebensymptome für die Diagnose einer Depression beschrieben.

Hauptsymptome:

- gedrückte, deprimierte Grundstimmung
- Freud- und Interessenverlust
- Verminderung des Antriebs, Energielosigkeit

Zusatzsymptome

- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
- Schuldgefühle
- Schlafstörungen
- hoffnungslose Zukunftsperspektive
- vermindertes Selbstwertgefühl
- Appetitlosigkeit
- Suizidgedanken

Für die Diagnose müssen mindestens zwei der Hauptsymptome und zusätzliche Nebensymptome über einen Zeitraum von wenigstens zwei Wochen bestehen. Je nachdem, wie viele Symptome zutreffen, kann die Einteilung in eine leichte, mittelschwere oder schwere Depression vorgenommen werden (Dilling et al., 2016). Nicht selten kommt es nach einer Phase der Rekonvaleszenz zu einem erneuten Auftreten der Krankheit, welche dann als rezidivierende depressive Episode bezeichnet wird. Abzugrenzen ist die Dysthymie,

welche sich durch die gleichen Symptome in einer milderer Variante auszeichnet, die dafür aber oft über lange Zeit bestehen bleiben (Hegerl et al., 2005).

Eine Depression führt zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität und ist assoziiert mit Komorbiditäten wie Angststörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus (Mann, 2005). Diese Verknüpfung, gemeinsam mit dem erhöhten Suizidrisiko, macht deutlich, dass es sich bei einer Depression um eine behandlungswürdige und nicht zu unterschätzende Erkrankung handelt.

Mit geschätzten vier Millionen Erkrankten in Deutschland (Hegerl et al., 2005) und einer Lebenszeitprävalenz, von über 20% (Global Burden of Disease Study, 2015), gilt die Depression als eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Frauen haben ein höheres Risiko an einer Depression zu erkranken und sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Menard et al., 2015, Kessler et al., 2003). Die weltweit durchgeführte Studie „Global Burden of Disease“ der WHO (Global Burden of Disease Study, 2015) untersuchte die globale Bedeutung von Volkskrankheiten. Sie identifizierte die Depression (Major Depressive Disorder) weltweit als zweithäufigste Ursache für mit Beeinträchtigungen gelebte Lebensjahre (YLD = years lived with disability). Eine noch größere Zahl an YLD verursachen im globalen Vergleich nur Rückenschmerzen. In Deutschland steht die Depression hinter unter anderem Rückenschmerzen, Schwerhörigkeit und Diabetes mellitus auf Platz sechs der Auslöser für YLD.

1.1.2 Pathogenese der Depression

Obwohl das Erscheinungsbild der Depression bereits in der Antike beschrieben worden ist, wurde der Begriff erst Ende des 19. Jahrhunderts von Kraepelin geprägt. Zuvor wurde der niedergeschlagene Gemütszustand als Melancholie bezeichnet. Diese Bezeichnung geht zurück auf die „Vier-Säfte-Theorie“ von Hippokrates (460 – 355 v.Chr.). Er ging davon aus, dass ein ausgewogenes Verhältnis der vier Körpersäfte schwarze Galle, gelbe Galle, Schleim und Blut, notwendig für die Gesundheit war. Ein Überwiegen der schwarzen Galle (auch „melane chole“) galt als Ursache der Melancholie und wurde ihr Namensgeber. Im Mittelalter rückte dieser Erklärungsansatz wieder in den Hintergrund, da hier die Interpretation auf Grundlage des weit verbreiteten christlichen Glaubens eine größere Rolle spielte. So ging der Dominikanermönch Thomas von Aquin (1224 – 1274) so weit, die Melancholie mit der Trägheit gleichzusetzen und sie als eine der sieben Todsünden anzusehen. Erst im 19. Jahrhundert wurde der naturwissenschaftliche Ansatz weiterverfolgt und eine Störung der Hirnfunktion als Verursacher der Depression vermutet (Hegerl et al., 2005).

Ein verhaltenspsychologisches Erklärungsmodell entwickelte Seligmann 1974. Er verfasste die Theorie der „erlernten Hilflosigkeit“ und sah in ihr eine Ursache der Depression. Nach diesem kognitiven Ansatz entsteht die Depression in zwei Abschnitten. Im ersten Schritt wird ein Erlebnis als ausweglos bewertet. Das in dieser Situation empfundene Gefühl der Hilflosigkeit, wird in einem zweiten Schritt auf das allgemeine Verhalten übertragen. Dies kann dazu führen, dass objektiv bewältigbare Situationen nicht mehr zu meistern sind oder das Gefühl besteht, eine Schwierigkeit nicht überwinden zu können. Diese gefühlte Hilflosigkeit und vor allem das Gefühl der Ausweglosigkeit kann so den Auslöser für eine Depression darstellen (Menard et al., 2015, Seligman und Petermann, 1999, Vollmayr und Gass, 2013).

Heute wird von einer multifaktoriellen Genese der Depression ausgegangen. Neben einer genetischen Disposition oder dem Einfluss des soziokulturellen Umfelds, gibt es viele weitere Erklärungsansätze. Zu den wichtigsten zählen die Monoamin-Hypothese, eine Beeinträchtigung der Neuroplastizität und der Einfluss von Stress.

Aufgrund von familiär gehäuftem Auftreten und den Ergebnissen verschiedener Zwillingsstudien wird von einer genetischen Komponente ausgegangen, auch wenn noch kein spezifisches Gen identifiziert werden konnte (Mann, 2005, Kendler et al., 1997). Es wird angenommen, dass viele verschiedene Gene Einfluss auf die Krankheitsentwicklung nehmen können, diese aber immer im Kontext mit dem sozialen Umfeld bewertet werden müssen (Gerrig et al., 2015). Ein Gen, das für einen Serotonintransporter kodiert, wurde in Studien mit der Depression in Verbindung gebracht (Karg et al., 2011). Dabei zeigte sich, dass dieses 5-HTTLPR Gen, welches sowohl in einer langen, als auch in einer kurzen Variante vorkommt, mit dem Auftreten der Erkrankung korreliert. So wirkte das Vorhandensein von zwei langen Formen des Gens bei Probanden aus einem eigentlich risikobehafteten Umfeld protektiv in Hinblick auf die Entstehung einer Depression (Caspi et al., 2010). In Zwillingsstudien zeigte sich, dass, wenn ein eineiiger Zwillingspartner eine Depression hat, der andere Zwilling mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 40% auch erkranken wird. Dieses Risiko ist deutlich höher als bei zweieiigen Zwillingen (18-20%) und macht auf diese Weise deutlich, dass neben Umwelteinflüssen und der familiären Atmosphäre, das Erbgut von Bedeutung ist (Hegerl et al., 2005).

In den 1950er Jahren wurde bei Medikamenten, die eigentlich einen anderen Nutzen haben sollten, festgestellt, dass sie die Stimmung besserten und Menschen mit Depressionen helfen konnten. Diese Medikamente hatten eine Wirkung auf Serotonin oder Noradrenalin im zentralen Nervensystem gemeinsam, woraufhin die Monoamin-Hypothese entwickelt wurde.

Die Hypothese führt die Depression auf verminderte Serotonin- und Noradrenalinwirkung im Hirn zurück und bildet den Ansatzpunkt für zahlreiche Antidepressiva (Castren, 2005).

Neuere Erkenntnisse gehen aber über die molekulare Ursache hinaus und vermuten, dass hinter einer Depression eine verminderte Fähigkeit zur neuronalen Plastizität steckt (Banar et al., 2006). Diese führt zu einer reduzierten Wandelbarkeit der neuronalen Netzwerke, was eine gestörte Informationsverarbeitung zur Folge hat. Die Wirkung der antidepressiven Medikamente ist dann dadurch zu erklären, dass durch sie plastische Veränderungen auf neuronaler Ebene angeregt werden. Diese Veränderungen verbessern die neuronalen Verarbeitungsprozesse und folglich die Stimmung (Castren, 2005).

Ein weiterer diskutierter Faktor ist der Einfluss von Stress und Stresshormonen. Insbesondere wurden bei Menschen mit einer depressiven Episode erhöhte Corticotropin-Releasing Hormon (CRH)- und Kortisolspiegel nachgewiesen (Hegerl et al., 2005). Diese können sich negativ auf die Zellproliferation und -differenzierung sowie das Zellüberleben auswirken. Bei der Entwicklung von affektiven Erkrankungen wird hier vor allem dem Hippokampus eine entscheidende Rolle zugesprochen. Im Allgemeinen sind Nervenzellen im ZNS dafür bekannt, keine Möglichkeit der Regeneration oder Neubildung zu haben. Eine Ausnahme davon stellt der Gyrus dentatus der Hippokampusformation dar, welcher lebenslang Neurone neubilden kann (Banar et al., 2006). Bei depressiven Patienten wurden verkleinerte Hippokampusareale nachgewiesen. Die Ursache der Verkleinerung wird in den erhöhten Kortisolwerten vermutet (Gage, 2000, Banar et al., 2006). Die gesteigerten Stresshormonspiegel führen somit wiederum zu einer verminderten Neuroplastizität und bilden einen weiteren Erklärungsansatz für die Depressionsentstehung (Banar et al., 2006). Da auch eine Depression den Stresslevel ansteigen lässt, führt sie selbst zusätzlich zu einer verminderten neuronalen Funktionsfähigkeit. In bildgebenden Verfahren, in denen unter anderem die Gehirnperfusion untersucht wurde, ließ sich eine reduzierte Aktivität im Hippokampus sowie im präfrontalen Kortex darstellen (Duman, 2014).

1.2 Gedächtnis

1.2.1 Gedächtnis allgemein

Als Gedächtnis bezeichnen wir die Fähigkeit Informationen aufzunehmen, zu speichern, wiederzuerkennen und abzurufen (Gerrig et al., 2015). Es wird davon ausgegangen, dass die Formierung des Gedächtnisses einen dreischrittigen Prozess durchläuft.

Er wird aufgeteilt in die Phasen der

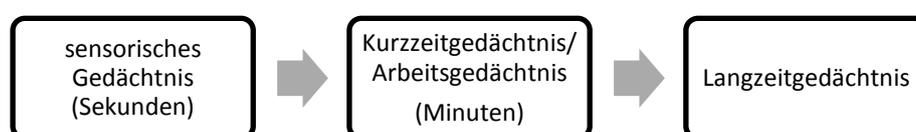
- Enkodierung = Informationsaufnahme
- Konsolidierung = Weiterverarbeitung und Speicherung
- Abruf = Wiedererkennen und Wiederfinden von gelernten Inhalten

Aber nicht jede Information, die wir aufnehmen, erreicht den Langzeitspeicher des Gehirns. So wird das Gedächtnis abhängig von der Erinnerungsdauer in drei Formen unterteilt. Früher als Ultrakurzzeitgedächtnis bezeichnet, gilt das sensorische Gedächtnis als die kürzeste Speicherform. Die Erinnerungszeit beträgt hier Millisekunden bis Sekunden (Gerrig et al., 2015).

Das Kurzzeitgedächtnis speichert Informationen für wenige Minuten und sorgt dafür, dass wir zum Beispiel beim Lesen eines langen Satzes am Ende noch wissen, wie der Satz begonnen hat. Ein wichtiger Teil des Kurzzeitgedächtnisses ist das Arbeitsgedächtnis, welches durch eine schnelle Aufnahme- und Abruffähigkeit die Anpassung an sich rasch verändernde Bedingungen ermöglicht. Ein weiteres Beispiel für die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses ist das Erinnern von Zahlenreihen für die Dauer von einigen Minuten. Es ist dabei allerdings nur eine begrenzte Anzahl an Ziffern erinnerbar. Hierdurch zeigt sich, dass die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses begrenzt ist, so dass ein weiterer, langfristiger Speicher benötigt wird (Klinke et al., 2010).

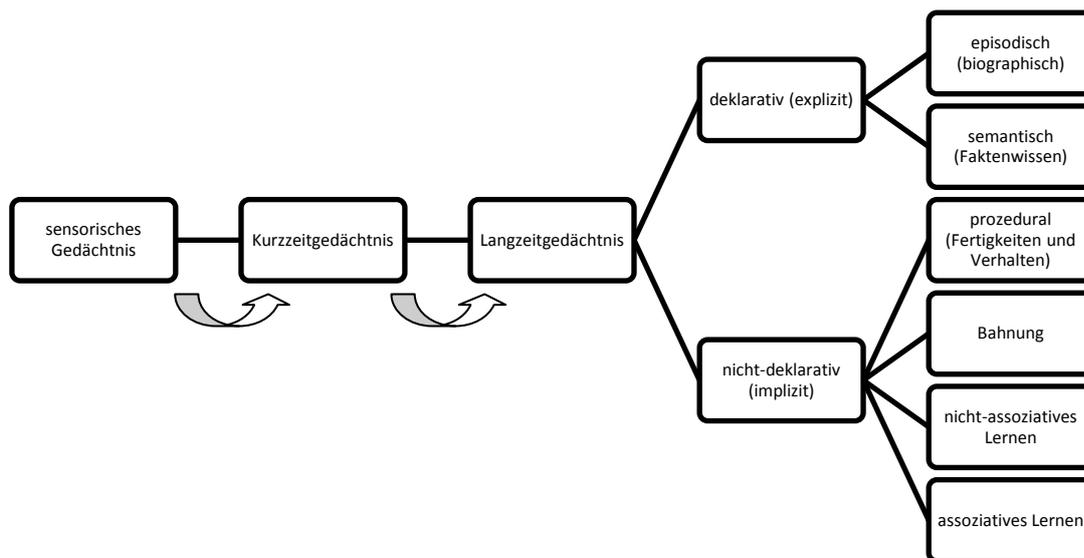
Diese Aufgabe übernimmt das Langzeitgedächtnis. Hierhin werden einige der Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeitgedächtnis transferiert und sortiert, sodass ein Abruf und eine schnelle Assoziation ermöglicht werden. Über Rückkopplungsschleifen und synchrone Aktivität von beteiligten Neuronen, werden neuronale Verbindungen stabilisiert und Synapsen langfristig moduliert. Dies geschieht in der Phase der Konsolidierung. Einen Überblick über die Unterteilung der Gedächtnisformen nach zeitlichen Aspekten zeigt Abbildung 1.

Abbildung 1 Gedächtnis zeitliche Einteilung



Das Langzeitgedächtnis kann wiederum eingeteilt werden in das deklarative und das nicht-deklarative Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis besteht aus einem episodischen und einem semantischen Anteil und wird auch als Wissensgedächtnis bezeichnet. Auch das nicht-deklarative Gedächtnis kann weiteren Qualitäten zugeordnet werden. So beinhaltet es neben der Bahnung, dem assoziativ (Beispiel klassische Konditionierung) und dem nicht-assoziativ Erlernten (Habituation und Sensitisierung), das prozedurale Gedächtnis. Diesem prozeduralen Gedächtnis werden Fähigkeiten, wie Radfahren oder Schwimmen zugesprochen. Während deklaratives Wissen meist explizit, also bewusst, gelernt wird, geschieht das Lernen von nicht-deklarativen, prozeduralen Fähigkeiten oft implizit, das heißt außerhalb unseres Bewusstseins (Squire und Zola, 1996). Eine graphische Veranschaulichung dieser Einteilung ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2 Langzeitgedächtnis, modifiziert nach Squire und Zola (Squire und Zola, 1996)



Der komplexe Vorgang des Lernens und der Gedächtnisbildung verlangt das Zusammenspiel vieler verschiedener Areale des Gehirns. So ist für die Verarbeitung des deklarativen Gedächtnisses zum Beispiel die Hippokampusformation und Strukturen des medialen Temporallappens von Bedeutung. Für die Formierung prozeduraler Inhalte wird dagegen dem Striatum eine wichtige Rolle zugesprochen. Weitere für die Gedächtnisbildung wichtige Strukturen sind die Amygdalae, die eine emotionale Komponente mit aufgreifen und der präfrontale Kortex, dessen ventromedialer Anteil besonders an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligt ist (Klinke et al., 2010).

1.2.2 Auswirkungen der Depression auf Gedächtnis und Kognition

Viele depressive Patienten leiden unter einer verminderten Konzentrations- und Merkfähigkeit (Austin et al., 1999). So sind die kognitiven Fähigkeiten bei bis zu 94% aller Betroffenen in der akuten Phase der Depression eingeschränkt (Jarema et al., 2014). Unter der Annahme, dass bei einer Depression die neuronale Plastizität reduziert ist und dass die Gedächtnisbildung eben auf dieser Wandelbarkeit und stetigen Veränderung der neuronalen Verbindungen beruht, lassen sich diese Symptome gut mit den vermuteten biologischen Veränderungen vereinbaren.

Nissen und Kollegen haben in ihrer Studie eine reduzierte Fähigkeit zur Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei depressiven Patienten festgestellt (Nissen et al., 2010). Die Hippokampusformation spielt insbesondere bei der Formierung deklarativer Gedächtnisinhalte eine entscheidende Rolle. Hier lässt sich ein Zusammenhang zu den vergleichsweise verkleinerten Hippokampusarealen, welche in bildgebenden Verfahren bei Depressiven beobachtet wurden, vermuten.

1.3 Schlaf

1.3.1 Einführung und Überblick

Der Schlaf ist ein wichtiger Bestandteil des Lebens. Er gilt als ein Zustand der verminderten Wahrnehmung und Aktivität. Die Reaktionen auf Reize aus der Umwelt sind eingeschränkt, aber dennoch besteht die Möglichkeit der schnellen Wiederherstellung des aktiven Wachzustands. Diese Reversibilität unterscheidet den Schlaf von anderen Zuständen der Bewusstlosigkeit, wie zum Beispiel dem Koma. Im Laufe eines Menschenlebens macht der Schlaf etwa ein Drittel der Lebenszeit aus (Klinke et al., 2010). Der Zustand Schlaf tritt in regelmäßigen Intervallen ein und wird unter anderem homöostatisch reguliert. Seine Notwendigkeit demonstrieren Studien, in denen Tieren der Schlaf für mehrere Wochen versagt wurde. Diese Tiere litten unter anderem an einer Dysregulation der Körpertemperatur und des Gewichts. Durch Infektionen und Gewebeschädigungen führte der Schlafentzug letztendlich zu ihrem Tod (Rasch und Born, 2013). Aktuell ist das Thema Schlaf sehr präsent in den Medien. Es wird diskutiert, wie das Schlafen und die Schlafenszeiten optimiert werden können, um die Arbeitsleistung zu steigern und die eigenen Ressourcen optimal zu nutzen.

Doch was passiert eigentlich während des Schlafens? Die Faszination für die Funktion des Schlafes geht in der Geschichte sehr weit zurück. Hippokrates Theorie (460-355 v. Chr.) ging davon aus, dass sich das Blut während des Schlafens in das Körperinnere zurückzieht. Duval dagegen hielt es Ende des 19. Jahrhunderts für möglich, dass die Synapsen im Schlaf von den Zellkörpern abweichen. Dem Schlaf wurde also eine passive Rolle zur Regeneration des Körpers und des Geistes zugeschrieben. Erst Hess war Anfang des 20. Jahrhunderts der Erste, der den Schlaf als einen aktiven Zustand ansah (Mathis, 1995). Auch heute ist bekannt, dass während des Schlafens aktive Prozesse stattfinden, die unter anderem an der Gedächtniskonsolidierung beteiligt sind und somit an der Verarbeitung des am Tage Erlebten.

Das Schlafbedürfnis ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich. Während dem Einen fünf Stunden genügen, benötigt ein Anderer über zehn Stunden Schlaf, um sich erholt zu fühlen. Im Mittel gelten sieben bis acht Stunden als eine gesunde Schlafdauer (Hublin et al., 2007). Das Auftreten eines Schlafdefizits führt in der nächsten Nacht zu einem verlängerten und tieferen Schlaf, sofern dies trotz Arbeit oder sonstiger Verpflichtungen möglich ist (Rasch und Born, 2013). Auch ontogenetisch verändert sich der Schlaf. Ein Säugling verbringt noch etwa 16 Stunden seines Tages mit Schlafen und schläft polyphasisch in kurzen Abschnitten über den ganzen Tag verteilt. Als Kleinkind ändert sich der Rhythmus zu einem biphasischen Muster, welches neben dem Nachtschlaf einen Mittagsschlaf beinhaltet. Im Laufe der weiteren Kindheit bis zum Erwachsenenalter ändert sich diese Schlafgewohnheit hin zu einem monophasischen Rhythmus ohne Tagesschlaf und auch die Gesamtschlafzeit reduziert sich. Im fortgeschrittenen Alter kommt es zu einer weiteren Abnahme der Schlafenszeit und die Gewohnheit ändert sich wieder hin zu einem biphasischen Verlauf (Klinke et al., 2010).

1.3.2 Das Schlaf-EEG

Zur Untersuchung des Schlafs dient das Elektroenzephalogramm (EEG), welches heutzutage mit kleinen Oberflächenelektroden aus Silber oder Gold abgeleitet wird. Dieses Verfahren geht zurück auf Caton, der 1875 das erste EEG beim Tier anwendete. H. Berger schaffte dann im Jahr 1929 einen Durchbruch in der Schlafforschung, indem er im Laufe seiner Untersuchungen erste Ströme am menschlichen Hirn ableitete und so den Grundstein für das heutige Elektroenzephalogramm legte (Berger, 1929). Loomis, Harvey und Hobart konnten im Jahr 1937 beobachten, dass der Schlaf keineswegs einen passiven Zustand darstellt. Vielmehr ergab ihre Ableitung eines EEGs, dass während des Schlafens eigene, charakteristische Hirnaktivitäten auftreten (Loomis et al., 1937). 1953 entdeckten Aserinsky und Kleitman ein weiteres Schlafstadium, welches sich insbesondere durch sehr schnelle

Augenbewegungen auszeichnet, den Rapid-Eye-Movement- (REM-) Schlaf (Aserinsky und Kleitman, 1953). Dass sich die einzelnen Schlafstadien in einem festen Rhythmus zyklisch wiederholen, wurde von Dement und Kleitman entdeckt, als diese das erste Mal ein kontinuierliches EEG über eine ganze Nacht erfassten (Dement und Kleitman, 1957). Die heute aktuellen Richtlinien gehen auf das Werk von Rechtschaffen und Kales zurück. In dem von ihnen 1968 veröffentlichten Manual beschrieben sie den REM-Schlaf, sowie vier Non-REM-Stadien (Rechtschaffen und Kales, 1968). Diese Aufteilung wurde 2007 von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) modifiziert. So werden in den heute und auch bei dieser Studie verwendeten AASM-Kriterien nur noch drei Non-REM-Phasen (N1, N2 und N3) sowie der REM-Schlaf unterschieden. Das Stadium N3 stellt eine Zusammenfassung der beiden Tiefschlafstadien 3 und 4, dem Slow-Wave Sleep (SWS), dar (Iber et al., 2007).

Die EEG-Elektroden werden an von der AASM festgelegten Punkten standardisiert auf der Schädeldecke befestigt und über Referenzelektroden verschaltet. Mit ihrer Hilfe werden postsynaptische Potentialschwankungen erfasst. Die heute verwendete Polysomnographie (PSG) untersucht neben dem EEG simultan auch die Augenbewegungen und die Muskelspannung mit Elektrookulogramm-(EOG-) sowie Elektromyogramm-(EMG-) Elektroden (Iber et al., 2007). So können die vier verschiedenen Schlafstadien sicher identifiziert werden. Von diesen unterscheidet sich das EEG bei einem wachen, aufmerksamen Menschen.

Wach: Das EEG eines wachen Menschen zeigt Wellen mit einer Frequenz von 14-30 Hz. Diese β -Wellen weisen neben der vergleichsweise schnellen Frequenz, eine niedrige Amplitude auf und sind Zeichen von Aufmerksamkeit und Aufnahmebereitschaft.

Wache Ruhephase: Während einer wachen Ruhephase ist das EEG charakterisiert durch α -Wellen mit 8-13 Hz Frequenz, die bei geschlossenen Augen und im entspannten Zustand auftreten.

Non-REM 1 (N1): Das frühe Non-REM Schlafstadium N1 beinhaltet als Einschlafstadium nur eine kurze Zeitspanne von wenigen Minuten und zeichnet sich durch Theta-Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hz aus. Es können langsam rollende Augenbewegungen beobachtet werden. Die Weckschwelle ist sehr niedrig

Non-REM 2 (N2): Im Stadium N2 treten charakteristischerweise Schlafspindeln in Form von an- und abschwellenden Episoden mit synchroner

Neuronenaktivität auf. Außerdem zeigen sich in dieser Phase sogenannte K-Komplexe, die sich im EEG als scharfgezackte Wellen abbilden.

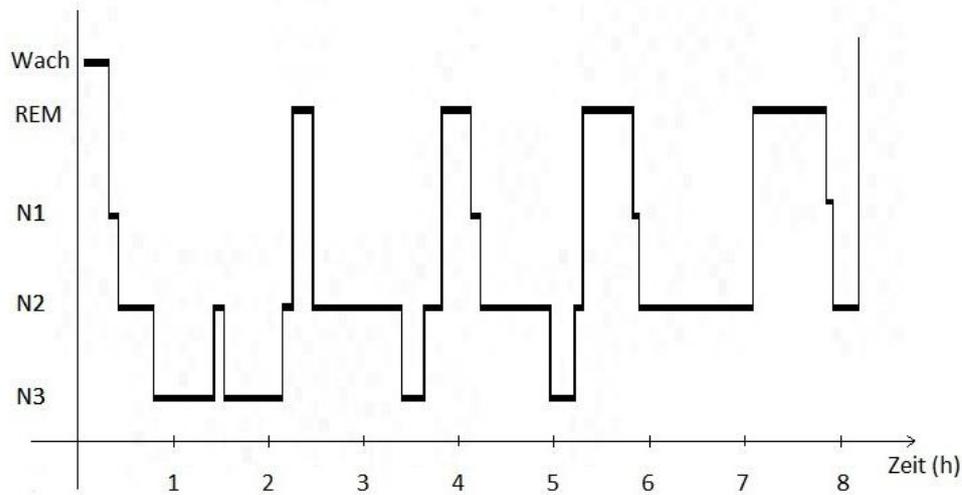
Non-REM 3 (N3): Anschließend wird das dritte Stadium erreicht. Hier steigt die Amplitude der EEG-Ableitungen und ihr Rhythmus verlangsamt sich. Diese langsamen δ -Wellen weisen eine Frequenz von 0,5-2 Hz auf und sind ein typisches Merkmal dieser Schlafphase.

Die Stadien N1 bis N3 werden zusammengefasst als synchronisierter oder orthodoxer Schlaf. Während dieser Schlafphasen sinkt der arterielle Blutdruck, die Herz- und die Atemfrequenz. Es kommt zu einer reduzierten Hirndurchblutung und ein Überwiegen des Parasympathikus führt zu einer gesteigerten Motilität im Gastrointestinaltrakt.

REM-Schlaf: Die Namensgeber dieses Schlafstadiums sind charakteristische, schnelle Augenbewegungen, die gemeinsam mit einem desynchronisierten EEG auftreten. Die EEG-Ableitungen des paradoxen REM-Schlafs zeigen Thetawellen, es besteht dennoch weiterhin eine hohe Weckschwelle. In dieser Schlafphase ist eine generelle Muskelatonie typisch, die nur die Augen- und Atemmuskulatur auslöst. Die Durchblutung des Gehirns ist, ebenso wie der Blutdruck, die Atemfrequenz und der Herzschlag, dagegen wieder gesteigert.

Der Zyklus durch alle Schlafstadien dauert ca. 90 Minuten und wird pro Nacht etwa vier bis fünf Mal durchlaufen. Dabei überwiegt in der ersten Nachthälfte vor allem der SWS. In der zweiten Nachthälfte werden die REM-Episoden immer länger (Klinke et al., 2010). Ein Beispiel für einen gesunden Schlafzyklus zeigt Abbildung 3.

Abbildung 3 Schlaf-EEG Schema eines Hypnogramms



1.3.3 Schlaf und Gedächtnis

Ein Traum vieler Schüler und Studenten ist es, „im Schlaf zu lernen“. Ist das wirklich möglich oder welche Rolle spielt der Schlaf beim Lernen und der Gedächtnisformierung? In den letzten 20 Jahren haben sich Forscher vermehrt diesem Thema gewidmet und eine Vielzahl neuer Erkenntnisse veröffentlicht (Stickgold, 2005). Im Jahr 1885 schrieb Ebbinghaus dem Schlaf durch die Abschirmung vor störenden Informationen aus der Umwelt noch eine passive Rolle bei der Gedächtnisbildung zu. Heute wird davon ausgegangen, dass die Gedächtnisverarbeitung im Schlaf eine Erklärung für die währenddessen eintretende Bewusstlosigkeit darstellen kann. Dem Gehirn stehen nur begrenzte neuronale Kapazitäten zur Verfügung, die im Wachzustand zur bewussten Informationsaufnahme (Enkodierung) und im Schlaf für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und ihrer Überführung ins Langzeitgedächtnis genutzt werden (Diekelmann et al., 2009).

Bei der Forschung wird zwischen deklarativen und nicht-deklarativen, hier meist prozeduralen, Gedächtnisinhalten unterschieden. Dabei zeigt sich beim Lernen deklarativer Informationen eine schlafabhängige Stabilisierung, die sich durch weniger Vergessen bei der Abfrage äußert (Diekelmann et al., 2009). Bei Untersuchungen des prozeduralen Gedächtnisses wurde sogar eine Verbesserung der Leistungen ohne weiteres Lernen beobachtet. Diese tritt dann ein, wenn im Anschluss an den Lernvorgang eine Phase des Schlafens folgt (Walker et al., 2002a).

Für die Verarbeitung deklarativer Inhalte wird besonders dem SWS eine wichtige Rolle zugeschrieben. So zeigen sich bessere Ergebnisse bereits nach kurzen, Tiefschlaf-reichen Episoden von ein bis zwei Stunden Dauer zu Beginn der Nacht. Die Verarbeitung der prozeduralen Lernvorgänge findet dagegen vor allem im REM-Schlaf und im Schlafstadium 2 statt (Walker et al., 2002a).

Aus diesen Ergebnissen hat sich die Zwei-Prozess-Hypothese entwickelt. Diese ordnet den SWS eindeutig dem deklarativen Gedächtnis und den REM-Schlaf der Konsolidierung prozeduraler und emotionaler Gedächtnisinhalte zu. Eine weitere Theorie ist die Sequenz-Hypothese, nach der in einem ersten Schritt während des SWS wichtige Gedächtnisinhalte gestärkt und weniger wichtige Informationen abgeschwächt werden. Der zweite Schritt, welcher die Integration und Speicherung der wichtigen Inhalte umfasst, erfolgt ihr zufolge in der REM-Schlafphase (Rasch und Born, 2013). Diese rigiden Trennungen sind allerdings kritisch zu sehen (Diekelmann et al., 2009). Zum einen, da sich die Lernvorgänge selten isoliert nur einer Gedächtnisform zuordnen lassen und zum anderen wird davon ausgegangen, dass insbesondere das Zusammenspiel der verschiedenen Schlafstadien von Bedeutung für die Gedächtnisbildung ist (Walker und Stickgold, 2004). So hat sich gezeigt, dass Schlafen während einer ganzen Nacht im Vergleich zum Schlaf nur in der ersten Nachthälfte, eine bis zu dreimal größere Verbesserung von Gedächtnisinhalten zeigt (Stickgold, 2005).

Die aktive Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf geschieht laut Rasch und Born (Rasch und Born, 2013) durch Reaktivierungen von gelernten Inhalten während des SWS. Diese Reaktivierungsprozesse unterstützen die Transformation und Integration von zwischengespeicherten Informationen aus dem Zwischengedächtnis in das Langzeitgedächtnis. Es werden dabei aus allen neu aufgenommen Inhalten die entscheidenden Informationen selektiert. Dabei spielen besonders die, während dieser Phase auftretenden, langsam oszillierenden Wellen und damit verbundene „sharp-wave-ripples“ im Hippokampus eine wichtige Rolle.

Dass Schlaf zur Gedächtnisbildung beiträgt und bei der Konsolidierung eine wichtige, aktive Rolle spielt, steht außer Frage. Es bleibt allerdings noch immer Bestandteil vieler Studien, wie genau diese Vorgänge zusammenhängen und ablaufen (Walker und Stickgold, 2004).

1.3.4 Veränderungen des Schlafs im Rahmen einer Depression

Ein gestörter Nachtschlaf kann das erste Anzeichen einer Depression darstellen (Murphy und Peterson, 2015). Er ist ein häufiges Begleitsymptom der Erkrankung, an dem bis zu 90%

der Patienten während einer akuten depressiven Episode leiden. Es können sowohl Ein- als auch Durchschlafstörungen auftreten, wobei vor allem das Erwachen in den frühen Morgenstunden als besonders belastend empfunden wird (Lauer, 1997). In den Diagnosekriterien des ICD-10 sind Beeinträchtigungen des Schlafs als typisches Symptom der Depression aufgeführt. D.J. Kupfer war einer der ersten, der den Schlaf bei depressiven Patienten polysomnographisch untersuchte. Seine Ergebnisse zeigten eine verkürzte Zeit bis zum ersten Auftreten des REM-Schlafs, eine erhöhte Dichte der schnellen Augenbewegungen und insgesamt verlängerte REM-Episoden (Kupfer und Foster, 1972). Dagegen sind die SWS-Intervalle verkürzt, was insgesamt zu einem verminderten Tiefschlaf führt (Murphy und Peterson, 2015, Armitage, 2007). Der Schlaf ist außerdem durch häufiges Erwachen mit verlängerten Einschlafzeiten gestört (Lauer, 1997).

Diese Schlafbeeinträchtigungen können auch nach antidepressiver Behandlung mit erfolgreicher Stimmungsverbesserung bestehen bleiben und deuten dann laut Murphy und Peterson auf ein höheres Rezidivrisiko hin (Murphy und Peterson, 2015).

Wie oben beschrieben, wird davon ausgegangen, dass der gesunde Schlaf als ein wichtiger Faktor bei der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten gilt. Die Veränderungen der Schlafarchitektur im Rahmen einer Depression stellen demnach eine weitere mögliche Ursache für die oft geschwächten kognitiven Leistungen von Patienten während einer depressiven Episode dar.

1.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) ist ein Verfahren, bei dem über Oberflächenelektroden schwacher Gleichstrom appliziert wird, der zu einer Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials führt. Bereits 1870 beobachteten Fritsch und Hitzig während ihrer Tierversuche, in denen sie direkt Kortexareale mit Strom stimulierten, dass die Nervenzellen im Großhirn dadurch elektrisch erregbar sind (Fritsch und Hitzig, Neuauflage 2009). In den 1960er Jahren wurden weitere Tierexperimente durchgeführt und der Grundstein für die aktuellen Arbeitsweisen gelegt (Bindman et al., 1964).

Die Methode der transkraniellen Gleichstromstimulation ist nicht invasiv und Gegenstand vieler Studien. Die verwendeten Stromstärken betragen unter 1-2 mA und führen bei den häufig eingesetzten Elektrodengrößen zwischen 25-35 cm² zu einer Stromdichte von 0,03-

0,08 mA/cm² (Siebner und Ziemann, 2007). In einigen Studien wurden auch kleinere Elektroden verwendet, die folglich zu einer höheren Stromdichte bis maximal 0,517 mA/cm² führten (Marshall et al., 2006, Göder et al., 2013, Prehn-Kristensen et al., 2014). Diese insgesamt sehr niedrigen Stromstärken sind vom Menschen nicht wahrnehmbar und lösen an den Nervenzellen kein direktes Aktionspotential aus. Vielmehr führen sie zu einer Änderung des Membranpotentials, welche sich auf die Erregbarkeit der stimulierten Neuronen auswirkt. Dabei zeigte sich, dass anodale Gleichstromstimulation zu einer Depolarisation an den Nervenzellmembranen und folglich zu einer Exzitabilitätserhöhung mit vermehrter Spontanaktivität führt. Eine kathodale Stimulation dagegen bewirkt eine Hyperpolarisation, welche mit einer verminderten Erregbarkeit verbunden ist (Siebner und Ziemann, 2007). An Nervenzellen sind Ionenkonzentrationen innerhalb und außerhalb der Zellen für das Spannungspotential verantwortlich. Da die Ionenströme bestimmte Ionenkanäle passieren müssen, wird davon ausgegangen, dass die Stimulation an diesen Kanälen wirkt und sie modulieren kann (Paulus, 2003).

Es wurde beobachtet, dass die Effekte der Gleichstromstimulation auch nach Abschluss der Stimulation selbst einige Zeit bestehen bleiben können. Die Dauer dieser Wirkung ist abhängig davon, wie lange der Gleichstrom kontinuierlich appliziert wurde. So führt eine Anwendung von vier Sekunden Dauer noch zu keinem über die Stimulationszeit hinweg anhaltenden Effekt. Dagegen ruft eine Stimulation über sieben Minuten eine Wirkung, die auch einige Minuten später noch vorhanden ist, hervor. Nachdem 13 Minuten anodal oder 9 Minuten kathodal stimuliert wurde, konnten sogar Effekte über den Zeitraum von einer Stunde nach Stimulation gezeigt werden (Nitsche und Paulus, 2000, Nitsche und Paulus, 2001). Es wird davon ausgegangen, dass diese bestehenbleibende Exzitabilitätserhöhung nach anodaler Stimulation zum Teil auf eine gesteigerte Funktion der beteiligten Synapsen durch synaptische Plastizität im Sinne einer Langzeitpotenzierung (LTP) zurückzuführen ist. Die anodale Stimulation bewirke eine Noradrenalin abhängige intrazelluläre Steigerung der Kalzium- und cAMP-Konzentrationen, wie sie auch bei der LTP zu beobachten sei (Hattori et al., 1990, Islam et al., 1995). Für die langwirkende Erregbarkeitshemmung durch kathodale Gleichstromstimulation wird dagegen der Mechanismus der Langzeitdepression (LTD) vermutet. Neben diesen Veränderungen der synaptischen Plastizität, spielt die Wirkung von tDCS auf die Ionenkanäle und insbesondere auf den NMDA-Rezeptor eine Rolle. So konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Inhibition dieses Rezeptors die langfristige Wirkung von anodaler Stimulation vermindert (Nitsche et al., 2005). Die Funktion des NMDA-Rezeptors ist auch für den Prozess der Langzeitpotenzierung von Bedeutung und unterstützt so diese Theorie. Als weiterer Faktor für die, über die Stimulationszeit hinaus, andauernde Wirkung wird angenommen, dass die, durch den Gleichstrom induzierten, Veränderungen

des Ruhemembranpotentials bestehen bleiben und so die Erregungsschwelle langfristig verschoben wird (Ardolino et al., 2005).

Der Effekt von tDCS wurde bereits in verschiedenen Studien mit unter anderem Parkinson- (Benninger et al., 2010) und Schlaganfallpatienten (Wessel et al., 2015, Baker et al., 2010, Hummel et al., 2005) untersucht. Marshall und Kollegen konnten in ihrer Studie mit langsam oszillierender Gleichstromstimulation (so-tDCS), die während des Schlafs appliziert wurde, beobachten, dass durch so-tDCS die deklarative Gedächtnisleistung junger gesunder Probanden signifikant verbessert werden konnte. Sie führen diese Ergebnisse auf die Induktion von langsamen Oszillationen zurück, die durch die Stimulation angeregt wird. Diese langsamen Wellen spielen wahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei der Konsolidierung von Hippokampus-abhängigen deklarativen Gedächtnisinhalten (Marshall et al., 2006). Ähnliche Untersuchungen mit der Applikation von so-tDCS im Schlaf wurden auch mit Patienten, die an einer Schizophrenie leiden, durchgeführt. Auch hier zeigte sich im Vergleich zum Placebo, ein durch so-tDCS-Applikation verbessertes Ergebnis bei der Retention deklarativer Gedächtnisinhalte. Zudem beschrieben die Patienten eine subjektiv bessere Stimmungslage am Morgen nach der Stimulation (Göder et al., 2013). Positive Auswirkungen auf das Gedächtnis zeigten sich ebenfalls bei Kindern mit ADHS, die sich nach einer Nacht mit Gleichstromstimulation auf das Leistungsniveau von gesunden Kindern ohne Konzentrationsdefizit verbesserten (Pregn-Kristensen et al., 2014).

Nitsche und Kollegen fassten in einem ihrer Artikel die Ergebnisse von Studien zusammen, welche die antidepressive Wirkung von tDCS untersuchten (Nitsche et al., 2009a). Bei diesen Untersuchungen wurde tDCS nicht während des Schlafes, sondern bei wachen Patienten angewendet. So führte die Applikation von tDCS mit einer Stärke von 1 mA über 20 Minuten an fünf Tagen zu verminderten depressiven Symptomen (Fregni et al., 2006). Und auch Studien, die einen länger anhaltenden Effekt der Stimulation über 30 Tage untersuchten, konnten eine antidepressive Wirkung nachweisen (Boggio et al., 2008). In der Gegenüberstellung mit dem Antidepressivum Fluoxetin zeigte die tDCS-Applikation ein vergleichbares Ergebnis. Dieses unterschied sich allerdings im zeitlichen Aspekt, da die Wirkung von Fluoxetin erst nach ungefähr sechs Wochen ihr Maximum erreichte, wohingegen sich der Effekt von tDCS direkt nach der Stimulation bemerkbar machte (Rigonatti et al., 2008). Daraus begründeten die Autoren die Hypothese einer möglichen Therapieoption mit tDCS zur Überbrückung der Wirkverzögerung der Antidepressiva (Nitsche et al., 2009a).

Auf der anderen Seite sind auch Studien zu finden, in denen der erwartete Effekt nicht beobachtet werden konnte. So konnte durch die Applikation von so-tDCS bei älteren

Probanden mit einem Durchschnittsalter von 69,1 Jahren keine Verbesserung der Gedächtnisleistung erreicht werden (Eggert et al., 2013). Und auch eine weitere Studie, die Marshalls Untersuchung ähnlich war, zeigte keine positive Wirkung von transkranieller Gleichstromstimulation auf das deklarative Gedächtnis von gesunden Studenten (Sahlem et al., 2015).

1.5 Fragestellung der Arbeit

Mit dieser Studie sollte der Effekt von transkranieller Stromstimulation während des Schlafes bei depressiven Patienten untersucht werden. Es wurde die Wirkung der Stimulation sowohl auf das deklarative Gedächtnis, auf Exekutivfunktionen, als auch auf die affektive Befindlichkeit der Patienten getestet. Aus dieser Zielsetzung ergeben sich folgende Fragen:

1. Wie wirkt sich die Stromstimulation während des Schlafes auf das deklarative Gedächtnis depressiver Patienten aus?
2. Ist durch die Stimulation eine Verbesserung des flüssigen Denkens im Sinne der Exekutivfunktionen zu beobachten?
3. Zeigt sich ein Effekt der Stimulation in Bezug auf das affektive Befinden der Patienten am darauffolgenden Morgen?

2. Methodik

2.1 Studienteilnehmer

Insgesamt elf Patienten mit einer Depression wurden in dieser Studie untersucht. Sieben von ihnen wurden während der Untersuchungen vollstationär im Zentrum für Integrative Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik in Kiel oder in einer Tagesklinik behandelt. Die anderen vier Teilnehmer befanden sich zu dieser Zeit in ambulanter Therapie. Die Zusammensetzung der Patientengruppe bestand aus sieben Frauen und vier Männern mit einem Durchschnittsalter von 37,1 Jahren. Alle Probanden erhielten zum Zeitpunkt der Testungen eine stabile antidepressive Therapie. Die Testungen wurden im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie durchgeführt und beinhalteten neben der polysomnographischen, auch neuropsychologische Untersuchungen.

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Diagnose einer mittelgradigen oder schweren depressiven Episode (nach ICD 10) ohne psychotische Symptome
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- stabile antidepressive Medikation
- Einwilligungs- und Geschäftsfähigkeit

Die Ausschlusskriterien beinhalteten:

- akute Suizidalität
- Einnahme schlafverändernder Medikamente
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- andere schwerwiegende somatische oder psychiatrische Erkrankungen
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie

Während eines ausführlichen Vorgesprächs wurde mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventars der Schweregrad der Depression beurteilt. Zur Einschätzung der Schlafqualität vor Studienbeginn haben die Patienten den Pittsburgh-Schlafqualitäts-Fragebogen ausgefüllt. Zudem wurde Teil A der Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT20-R) nach Weiß (Weiß et al., 2007) zur Abschätzung der Intelligenz durchgeführt.

Es erfolgte bei diesem Gespräch außerdem eine genaue Aufklärung über den Studienablauf, die verwendete Methode, sowie die Datensicherheit und die Teilnehmer unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Die Studie erhielt von der Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel ein positives Votum und entspricht den Vorschriften der Deklaration von Helsinki. Sie wurde in einem Zeitraum von 19 Monaten von Dezember 2013 bis Juni 2015 durchgeführt.

2.2 Studiendesign

Der Ablauf der Studie umfasste für die Probanden neben dem Vorgespräch insgesamt vier Nächte im Schlaflabor. An je zwei Nächten wurden im Abstand von wenigstens einer Woche die Untersuchungen durchgeführt. Den Testnächten ging jeweils eine Adaptationsnacht zur Eingewöhnung an die fremde Umgebung und zur Diagnostik voraus. In Abbildung 4 ist das zeitliche Vorgehen graphisch dargestellt.

Abbildung 4 Ablauf der Studie



An den Abenden der Eingewöhnungsnächte kamen die Patienten um 21 Uhr ins Schlaflabor, wurden mit EEG-Elektroden verkabelt und konnten nach ihren eigenen Schlafgewohnheiten gegen 23 Uhr zu Bett gehen. Am nächsten Morgen wurden sie um 6.30Uhr geweckt und konnten ihren Tag frei verbringen. Zur zweiten Nacht, der Testnacht, erschienen die Probanden bereits um 20 Uhr im Labor. Auch hier wurden zunächst die EEG-Elektroden angebracht. Danach füllten die Teilnehmer das Abendprotokoll der DGSM aus und es folgte die neuropsychologische Untersuchung.

Diese beinhaltete am Abend folgende Testungen:

- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (KiTAP)
- „Memory“
- Zahlennachsprechen

Anschließend wurden die Stimulationselektroden auf den Positionen F3/F4 und M1/M2 befestigt. Die Teilnehmer sollten danach rasch das Licht löschen und versuchen einzuschlafen. Der Versuchsleiter informierte vor Verlassen des Schlaflabors den verantwortlichen Arzt, welcher die Stimulation oder Scheinstimulation ausführte. Weder dem Versuchsleiter noch den Patienten war bekannt, ob stimuliert wurde oder nicht. Somit erfolgte die Studie unter doppelter Verblindung.

Am nächsten Morgen wurden die Probanden wiederum gegen 6.30 Uhr geweckt und füllten ihr Morgenprotokoll sowie eine Analogskala zur Beurteilung ihrer subjektiv empfundenen Stimmung und Erholung aus. Um 7 Uhr wurden die Testungen noch einmal abgerufen. Zusätzlich zu den Tests am Abend wurde der Regensburger Wortflüssigkeitstest (formallexikalischer Teil) durchgeführt. Einen Überblick über den Ablauf einer Testnacht zeigt Abbildung 5.

Die zweite Woche verlief nach dem gleichen Schema. Hier wurde dann entsprechend einer Cross-over-Studie die andere Hälfte der Probanden stimuliert bzw. erhielt eine Scheinstimulation. Die Einteilung erfolgte randomisiert und ausgeglichen. So wurden sechs der elf Probanden in der ersten Testnacht, und die anderen fünf in der zweiten Nacht stimuliert.

Abbildung 5 Zeitliches Schema einer Testnacht



2.3 Erfassung der Depression und der Schlafqualität

2.3.1 Beck-Depressions-Inventar

Dieser von Beck im Jahr 1961 entwickelte Fragebogen dient zur Einschätzung der Schwere einer Depression. Als Selbstbeurteilungsinstrument wird er vom Probanden selbst ausgefüllt. Bei der Wahl der Antwort soll sich der Patient auf seine Gefühlslage während der vorangegangenen Woche beziehen. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) besteht aus 21 verschiedenen Fragen zu typischen Symptomen, die im Rahmen einer Depression auftreten können. Zu jeder Kategorie gibt es vier Antwortmöglichkeiten, die nach zunehmender Stärke der Beeinträchtigung mit Punkten von null bis drei gewertet werden (0= keine bis 3= starke Ausprägung). So ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 63 Punkten. Werte bis zu zehn Punkten gelten als unauffällig, zwischen 11 und 17 wird von einer mäßig starken depressiven Symptomatik ausgegangen, höhere Punktzahlen ab 18 deuten auf eine schwere Depression hin (Beck et al., 1994).

2.3.2 Hamilton Depressionsskala

Als Fremdbeurteilungstest wurde am Morgen nach den Testnächten in einem kurzen Gespräch die Hamilton Depressionsskala (HAMD) (Hamilton, 1960) durchgeführt. Auch diese Untersuchung ermöglicht eine Beurteilung der Depressionsschwere. Es wurde in der vorliegenden Studie eine gekürzte Version mit sieben Fragen zu den Kategorien depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, psychische und somatische Angst sowie körperliche Symptome verwendet. Für jede Kategorie gab es fünf Antwortmöglichkeiten mit abgestuften Werten zwischen null und vier. Je höher der Punktwert, desto stärker ist die Beeinträchtigung einzuschätzen. In der hier genutzten Kurzversion konnten Gesamtpunkte zwischen 0 und 28 erreicht werden.

2.3.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex

Der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und bietet die Möglichkeit, eine Aussage über die subjektiv empfundene Schlafqualität zu bilden. Er bezieht sich auf den Schlaf der letzten vier Wochen, sodass sich das allgemeine Schlafverhalten beurteilen lässt (Buysse et al., 1989). Der Test beinhaltet insgesamt 24 Fragen aus den sieben Bereichen Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Störungen des Schlafes, Schlafmittelgebrauch und Tagesschläfrigkeit. Von diesen soll der Proband 19 Fragen für sich selbst beantworten und fünf Fragen sind zur Fremdbeurteilung an einen möglichen Partner gerichtet. Letztere dienen dem klinischen Gesamteindruck, werden in die quantitative Auswertung allerdings nicht mit einbezogen. Für jede der sieben Kategorien können 0-3 Punkte vergeben werden, sodass sich eine Gesamtpunktzahl von maximal 21 Punkten ergibt. Je mehr Punkte erreicht werden, desto schlechter ist der Schlaf einzuschätzen. Als Grenzwert gelten fünf Punkte, liegt die Testperson darunter wird von einem guten Schlaf ausgegangen, bei höheren Werten gilt sie als schlechter Schläfer.

2.4 Neuropsychologische Testung

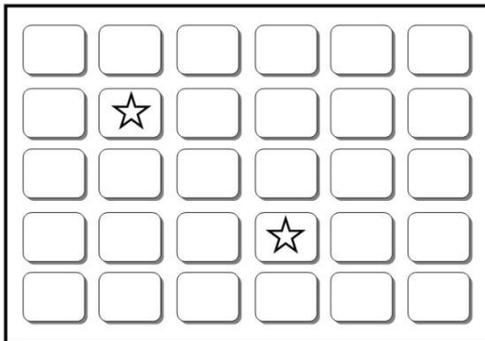
2.4.1 Deklaratives Gedächtnis

Memory

Ein an das klassische Spiel Memory angelehntes Testverfahren diente zur Untersuchung der deklarativen Gedächtnisleistung. Die verwendete computergestützte Version (entwickelt mit E-Prime 2.1, Psychology Software Tools, USA) bestand aus insgesamt 30 Karten, die in

einem Rechteck aus 5 x 6 Karten angeordnet waren (siehe Abbildung 6). Die Motive auf den Karten zeigten bekannte Alltagsgegenstände wie Tiere, Autos oder Lebensmittel. Für die beiden Testnächte wurde das Paradigma in zwei verschiedenen Versionen, mit unterschiedlichen Motiven, Reihenfolgen und Kartenverteilungen genutzt.

Abbildung 6 Memory Kartenanordnung auf dem Bildschirm



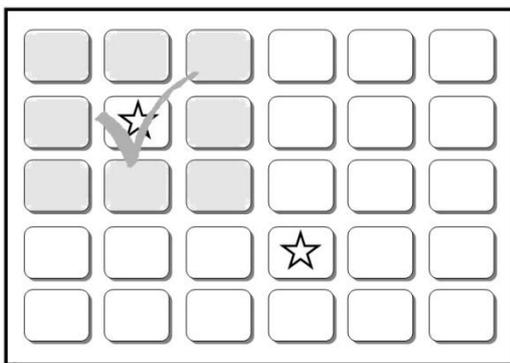
Die Untersuchung teilte sich in zwei Abschnitte. Im ersten Teil wurden zunächst alle 30 Karten verdeckt angezeigt. Folgend begann der Computer ein Kartenpaar nach dem anderen für die Dauer von zwei Sekunden aufzudecken. Nachdem ein Pärchen angezeigt wurde, wurden die Karten wieder umgedreht, sodass immer nur ein Kartenpaar zu einer Zeit zu sehen war. In dieser Weise zeigte der Computer in zwei Durchgängen alle Pärchen zweimal. Während dieser Phase bekam der Proband die Anweisung sich gut zu konzentrieren und sich so viele Kartenpaare wie möglich zu merken. Anschließend begann der zweite Abschnitt, in dem der Computer immer nur eine Karte umdrehte und der Studienteilnehmer dann den dazugehörigen Partner finden sollte. Ob die vom Patienten per Mausclick ausgewählte Position die richtige war, wurde durch ein grünes Häkchen zurückgemeldet. Bei einer falschen Wahl erschien ein rotes Kreuz und die richtige Lokalisation wurde angezeigt. Unabhängig ob die richtige oder die falsche Karte angeklickt wurde, drehte der Computer das Kartenpaar wieder um und deckte ein nächstes Kärtchen auf. Ziel der Untersuchung war es neun von den fünfzehn möglichen Kartenpaaren zu finden. Wurde diese Grenzmarke von 60% in einem Durchgang nicht erreicht, wiederholten sich die Durchgänge am Testabend solange, bis der Proband die geforderten neun Pärchen gelernt hatte.

Am nächsten Morgen wurde, ohne vorangehende Kartenpräsentation, nur ein Suchdurchgang ausgeführt. Mit diesem wurde untersucht, an wie viele Kartenpaare vom

Vorabend sich der Patient erinnern konnte. Es gab dabei kein festgelegtes zu erreichendes Ziel.

Bei der Auswertung des Memorys wurde eine Punktwertung verwendet, welche neben den genau gefundenen Kartenpaaren, auch berücksichtigte, ob die Probanden ein benachbartes Kärtchen auswählten. Für die korrekte Kartenwahl (in Abb.7 mit Häkchen versehen) wurden zwei Punkte vergeben. Für eine Nachbarkarte und bei einer Auswahl, die sich diagonal neben der richtigen Lösung befand, wurde ein Punkt berechnet (siehe Abb.7 in grau markiert).

Abbildung 7 Memory Auswertung



Häkchen = richtige Auswahl getroffen: 2 Punkte;
graue Kärtchen = benachbarte Karten: 1 Punkt

2.4.2 Wachsamkeit

Die KiTAP ist eine computergestützte Untersuchung, welche von der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) abgeleitet ist und für Kinder konzipiert wurde (Fimm et al., 2007). Der Test KiTAP ist der ursprünglichen Version TAP inhaltlich sehr ähnlich, das Design wurde kinderfreundlich gestaltet. So ist die Instruktion bei dem in dieser Studie verwendeten Paradigma folgende: Die Teilnehmer schauen auf den Computerbildschirm, die Finger der rechten Hand liegen auf einem Drucktaster. Bei Erscheinen einer Hexe auf dem Monitor soll schnellstmöglich mit einem Fingerdruck auf den Taster reagiert werden, um die Hexe so zu vertreiben. Mit diesem Verfahren wird die Reaktion auf einen bestimmten Stimulus untersucht. Dies ermöglicht die Beurteilung der Alertness, also der allgemeinen Wachsamkeit und Handlungsfähigkeit der Testperson. Die Untersuchung entspricht der Testung zur tonischen Alertness der TAP.

2.4.3 Arbeitsgedächtnis

Zahlennachsprechen

Zur Testung des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses wurde sowohl bei der abendlichen Testung, als auch am Morgen der Untertest Zahlennachsprechen aus dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R) nach Tewes (Tewes, 1991) durchgeführt. Dabei mussten die Probanden aufsteigend lange Zahlenreihen zunächst vorwärts und dann in einem zweiten Durchgang rückwärts wiedergeben. Für jede Schwierigkeitsstufe (Zahlenreihen zwischen 2 und 9 Ziffern Länge) konnten zwischen 0 und 2 Punkte vergeben werden. Der Test endete, sobald der Studienteilnehmer zwei Reihen nicht korrekt erinnert hatte.

2.4.4 Kognitive Flexibilität

Regensburger Wortflüssigkeits-Test

Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) ist ein deutschsprachiger Test, mit welchem sich das flexible und flüssige Denken untersuchen lässt. Er ist in vier verschiedene Abschnitte gegliedert und die Anfangsbuchstaben, mit denen die Aufgaben konzipiert wurden, berücksichtigen die Häufigkeit ihres Vorkommens in der deutschen Sprache. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit und mehrmalige Durchführbarkeit der Testung (Harth et al., 2004). In dieser Studie wurde nur der erste Teil des RWT zur Testung der formallexikalischen Wortflüssigkeit durchgeführt. Hierbei sollten die Probanden innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben nennen. Die Untersuchungszeit von zwei Minuten wurde aus dem Grund ausgewählt, da sich Leistungsminderungen oft erst nach 45 Sekunden, also vor allem in der zweiten Minute bemerkbar machen (Crowe, 1998). Die Patienten erhielten diese Aufgabe am Morgen nach den Testnächten und sollten je einmal den Buchstaben B und K verwenden.

2.4.5 Weitere Fragebögen zur Stimmung

Abend-/Morgenprotokoll der DGSM und Analogskala

Jeweils vor den neuropsychologischen Testungen haben die Patienten das Abend- bzw. Morgenprotokoll der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) ausgefüllt. Darin haben sie Fragen zu ihrem allgemeinen Befinden beantwortet. Abends wurde besonders auf den vorangegangenen Tag, auf eventuellen Tagesschlaf und Genussmittelgebrauch eingegangen. Im Morgenprotokoll wurde nach der persönlichen

Stimmungslage gefragt. Die Patienten gaben an, wie entspannt oder angespannt sie sich einschätzten und ob sie sich eher fröhlich oder bedrückt fühlten.

Zusätzlich haben die Probanden morgens auf einer visuellen Analogskala markiert, wie zufrieden oder traurig sie sich nach der Testnacht gefühlt haben (Abb. 8). Die Analogskala hatte eine Länge von 10 cm, anhand derer ausgemessen werden konnte, an welcher Stelle die Patienten ihre Stimmung markiert hatten. Die Werte in cm wurden 1:1 in Punkte umgerechnet und so in die Auswertung mit einbezogen.

Abbildung 8 Analogskala

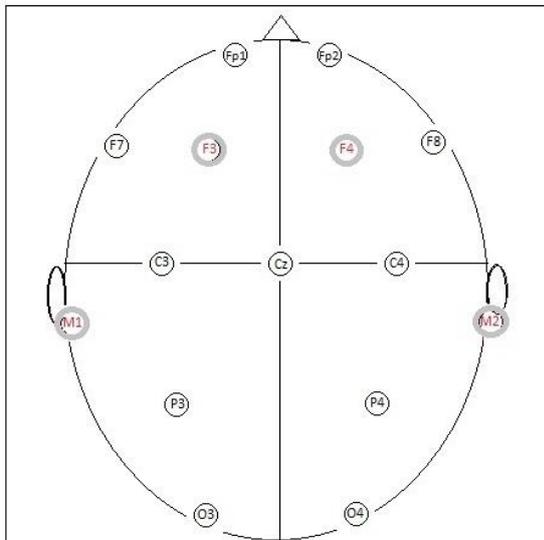
Markieren Sie auf der Linie mit einem Kreuzchen, wie sie sich im Moment fühlen:

fröhlich traurig

2.5 Schlafauswertung

In allen vier Nächten, welche die Probanden im Schlaflabor verbrachten, wurde der Schlaf über Kopfelektroden aufgezeichnet. Diese Ableitung erfolgte nach den Kriterien der AASM. Die Patienten erhielten dafür sieben Elektroden auf dem Kopf an den nach Herbert Jasper im 10-20-System standardisierten Punkten Cz, C3, C4, F7, F8, O3 und O4 (Jasper, 1958). Die Anordnung ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

Abbildung 9 Elektrodenanordnung im 10-20-System, modifiziert nach Jasper (Jasper, 1958)

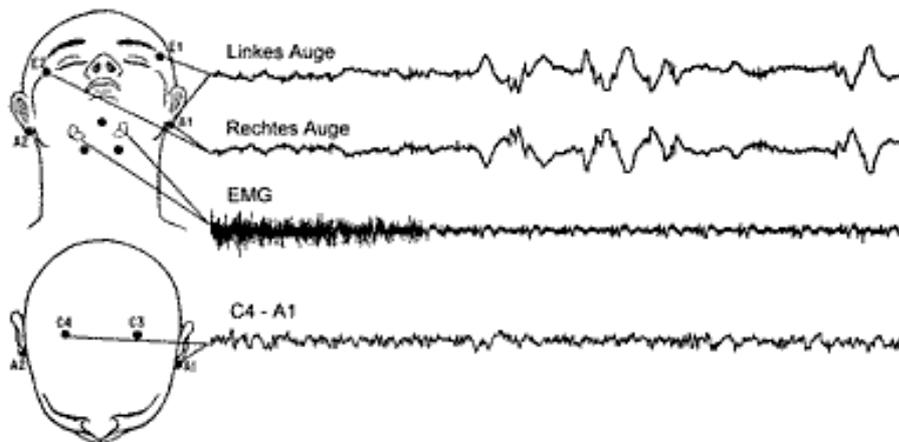


grau umrandet = Positionen der Stimulationselektroden (F3, F4, M1, M2)

Zusätzlich wurden Elektroden an den Mastoiden M1 und M2, sowie eine Referenzelektrode seitlich an der Nase befestigt. Um das Elektrookulogramm (EOG) ableiten zu können, wurden zwei weitere Elektroden seitlich am rechten und linken Orbitarand angebracht. Zur Auswertung des Elektromyogramms (EMG) dienten zwei Elektroden, die unterhalb des Kinns befestigt und mit einer Referenzelektrode oben auf dem Kinn verschaltet wurden. Einen Überblick bietet Abbildung 10. Zusätzlich wurde in den Adaptationsnächten ein EMG über zwei Beinelektroden an der seitlichen Wadenmuskulatur abgeleitet. Um Auffälligkeiten im EKG oder ein Schlafapnoe-Syndrom auszuschließen, wurden in diesen Nächten außerdem zwei EKG-Elektroden, ein Bauchgurt, ein Sauerstoffsättigungsmesser, ein Kehlkopfmikrophon sowie eine Sauerstoffflow-Brille verwendet.

Während der Nächte wurden die Studienteilnehmer von einer Nachtwache beaufsichtigt und betreut.

Abbildung 10 Elektrodenpositionen von C3 und C4 sowie Ableitung von EOG und EMG (Rechtschaffen und Kales, 1968)



Die Schlafdaten wurden über einen 21-Kanal-Polysomnographen mit einer Sensitivität von $7\mu\text{V}/\text{mm}$ aufgenommen. Ein Notch-Filter von 50Hz, sowie ein Hochpass von 0,35 Hz und ein Tiefpass von 70 Hz wurden verwendet, um technische Störfrequenzen zu unterdrücken. Eine PC-Analog-Digital-Wandlerkarte wurde eingesetzt, um die Signale, die mit einer Frequenz von 200Hz registriert wurden, aufzuzeichnen und auf einem Computer zu speichern.

Aus dem so aufgenommenen Schlaf-EEG wurde ein Hypnogramm erstellt. Diese Auswertung übernahm eine erfahrene Mitarbeiterin des Schlaflabors. Zur Anfertigung des Hypnogramms wurde die gesamte Aufzeichnung in Epochen von 30 Sekunden Dauer aufgeteilt und jeder dieser Epochen wurde ein Schlafstadium zugeordnet. Es wurden folgende standardisierte Schlafparameter erfasst:

- Zeit im Bett: gesamte im Bett verbrachte Zeit
- Gesamtschlafzeit: Gesamtzeit der einzelnen Schlafstadien
- Einschlafzeit: Zeit vom Licht löschen bis zum ersten Auftreten von Stadium 1
- Schlaffeffizienz: Verhältnis von Gesamtschlafzeit und Zeit im Bett in Prozent

2.6 Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation

Die Stimulation bei dieser Untersuchung wurde an das Protokoll von Lisa Marshall angelehnt (Marshall et al., 2004). Mit diesem wurden auch im Schlaflabor des Universitätsklinikums Campus Kiel bereits zwei Studien (Göder et al., 2013, Prehn-Kristensen et al., 2014)

erfolgreich durchgeführt. Zur Stimulation wurden in vorliegender Studie Silber/Silberchlorid Elektroden mit 13mm Außendurchmesser, 8mm Innendurchmesser und somit einer Kontaktfläche von 0,503cm² verwendet. Diese wurden vor ihrem Gebrauch für 24 Stunden in eine 0,9 %ige Natriumchloridlösung eingelegt. Nach Beendigung der neuropsychologischen Testung wurden zwei von ihnen mit EC2-Paste (Grass,USA) auf beiden Seiten des Kopfes frontolateral an den Positionen F3 und F4 (nach dem 10:20 System) befestigt. Sie stellten den anodalen Pol da. Zwei weitere Elektroden dienten als Referenz (Kathode) und wurden ipsilateral auf dem jeweiligen Mastoid M1/M2 angebracht. Hier wurde statt der EC2-Paste eine chloridreiche Elektrolytpaste und spezielle Klebestreifen verwendet. Die Impedanzen für beide Seiten F3/M1 und F4/M2 betragen vor der Stimulation weniger als 5 k Ω . Gestartet wurde die Stimulation ca. vier Minuten nachdem die Probanden das erste Mal das Schlafstadium 2 des Non-REM Schlafs erreicht hatten. Es wurde dann in fünf Intervallen für je fünf Minuten stimuliert, mit jeweils einer einminütigen Pause zwischen den einzelnen Blöcken. Die Stimulation erfolgte bilateral durch zwei, über einen Trigger synchronisierten, tDC-Stimulatoren der Firma NeuroConn, Ilmenau Deutschland. Der Strom wurde in einem sinusoidalen Muster appliziert. Die Stromstärken variierten, bei einer Frequenz von 0,75 Hz, zwischen 0 und 250 μ A. Die maximale Stromdichte betrug 0,497mA/cm² (250 μ A/0,503 cm²). Sie lag damit deutlich unter den Stromstärken, die Iyer und Mattu in ihrer Studie zur Anwendungssicherheit untersucht hatten (Iyer et al., 2005). Diese haben gezeigt, dass tDCS Applikationen über 20 Minuten selbst bei einer Stromstärke von 1 oder 2 mA keine Nebenwirkungen zeigten.

Um die Verblindung beim Patienten zu erhalten, befestigte der Versuchsleiter die Elektroden in beiden Testnächten in gleicher Weise und bereitete die Verwendung der Stimulatoren vor. Es erfolgte dann in randomisierter Reihenfolge die Placebo- oder die richtige Stimulation.

2.7 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel und SPSS 22 verwendet. Es wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, um die Daten darzustellen und zu beschreiben. Zum Vergleich der Gedächtnistests sowie der Stimmungsfragebögen nach Stimulations- oder Scheinstimulationsbedingung wurden die Ergebnisse anhand von t-Tests analysiert. Hierzu wurden bei Vorliegen einer Normalverteilung zweiseitige, unabhängige t-Tests angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten der Patientengruppe

In die Studie wurden zunächst 20 Patienten eingeschlossen, von denen neun ausgeschlossen werden mussten. Die Gründe dafür waren zum Einen technische Probleme bei der Testdurchführung am Laptop sowie bei der Stimulation. Zum Anderen konnte eine Patientin aufgrund einer bestehenden Epilepsie nicht stimuliert werden, eine weitere Patientin hat in einer der beiden Studienächte versehentlich Olanzapin eingenommen und eine dritte Probandin musste die Testung in der ersten Nacht aufgrund von Einschlafschwierigkeiten abbrechen. Somit wurden die Ergebnisse von elf Probanden ausgewertet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Soziodemographische Daten

Pat.Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Schulbildung (Jahre)	IQ (CFT 20-R)
1	W	26	12	109
2	M	34	7	86
3	W	20	13	87
4	W	36	13	89
5	M	45	9	75
6	M	46	13	107
7	M	47	11	91
8	W	23	11	73
9	W	46	10	93
10	W	35	13	78
11	W	50	10	78

W= Weiblich, **M=** Männlich; **CFT-20R** = IQ-Wert nach der Grundintelligenztest Skala 2, Testteil A

Das Patientenkollektiv dieser elf Teilnehmer setzte sich aus vier Männern und sieben Frauen zusammen. Unter Berücksichtigung der erhöhten Prävalenz von Depressionen bei Frauen, wird diese Verteilung im Patientenkollektiv widergespiegelt. Die Patienten waren zwischen 20 und 50 Jahren alt, wobei das Durchschnittsalter bei 37,1 Jahren lag. Fünf der Probanden haben die allgemeine- oder die Fachhochschulreife erworben. Mit der Mittleren Reife haben vier Patienten die Schule abgeschlossen, ein Proband hatte keinen Schulabschluss und ein weiterer seinen Abschluss nicht in Deutschland erlangt.

Zur Beurteilung der intellektuellen Fähigkeiten wurde neben der Schulbildung auch das Ergebnis des CFT 20-R Grundintelligenztests ausgewertet. Hier erreichten die Probanden nach Auswertung des Testteils A durchschnittlich einen IQ-Wert von 87,8 bei einer Spannweite zwischen 73 und 109. Einen Überblick stellt Tabelle 1 dar.

Um die Ausprägung ihrer Depression einschätzen zu können, wurde von den Patienten das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ausgefüllt. Im Mittel ergaben sich dabei 26,3 Punkte. Der niedrigste Wert lag bei 11 Punkten, der höchste bei 55. Ab 11 Punkten wird bei der Auswertung des BDI von einer depressiven Symptomatik ausgegangen. Zwei der Probanden lagen im Bereich zwischen 11 und 17 Punkten, was für eine mäßig depressive Symptomatik spricht. Die neun weiteren Patienten erreichten Werte größer 18, welche auf eine stärkere Ausprägung der Depression hindeuten.

Zur Erfassung der Schlafqualität wurde der PSQI ausgefüllt. Das Ergebnis hier spricht mit im Mittel 11,0 Punkten für eine durchschnittlich eingeschränkte Schlafqualität. Die Spannweite der erreichten Werte erstreckt sich von fünf bis 19 Punkte. Bei Werten bis zu fünf Punkten wird von einem guten Schlaf ausgegangen. Nur ein Proband mit fünf Punkten erreichte diesen Grenzwert. Die anderen zehn Patienten zählen zu den schlechten Schläfern. In Tabelle 2 sind diese Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 2 Erfassung der Depression und Schlafqualität

Pat.-Nr.	BDI	PSQI
1	26	11
2	20	16
3	42	10
4	11	7
5	29	19
6	25	9
7	12	10
8	26	15
9	18	5
10	25	6
11	55	13

BDI = Beck-Depressions-Inventar; **PSQI** = Pittsburgh Schlafqualitätsindex

3.2 Medikation des Patientenkollektivs

Die Erkrankungsdauer variierte von Patient zu Patient sehr stark. Es wurden Zeiträume zwischen zwei und 32 Monaten angegeben. Sechs der Probanden befand sich in ihrer ersten depressiven Episode, während die anderen fünf Teilnehmer bereits zwei oder mehr Episoden der Erkrankung beschrieben (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Übersicht Medikation

Pat.Nr.	Krankheitsdauer (Monate)	Anzahl früherer Episoden	Stationär/ambulant	Antidepressive Medikation	Begleitmedikation
1	3	1	S	Mirtazapin Sertralin	
2	30	1	S	Mirtazapin Venlafaxin Promethiazin	
3	5	1	S	Mirtazapin Venlafaxin	
4	32	3	A	Venlafaxin	
5	Keine Angabe	„sehr viele“	A	Duloxetin Quetiapin	Tilidin Candesartan Tramadol Prednisolon
6	13	3	A	Fluoxetin Agomelatin	
7	2	1	S	Mirtazapin Venlafaxin Olanzapin	
8	4	2	S	Venlafaxin Sertralin Agomelatin Promethiazin	
9	9	2	S	Mirtazapin Venlafaxin	
10	3	1	S	Mirtazapin Venlafaxin Olanzapin	
11	24	1	A	Nortriptylin	

S = stationäre Behandlung ; **A** = ambulante Behandlung

Alle Patienten erhielten eine antidepressiv wirkende medikamentöse Therapie mit entweder einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) oder einem Trizyklischen Antidepressivum (TZA). Sechs Patienten erhielten ergänzend Mirtazapin, zwei Patienten bekamen zusätzlich Agomelatin. Ein atypisches Neuroleptikum als Ergänzung bekamen drei Patienten und zwei Patienten nahmen mit Promethiazin ein niederpotentes Neuroleptikum ein.

Die Medikation sollte in beiden Testnächten stabil bleiben. Dies konnte auch bei dem Großteil der Probanden eingehalten werden (Tabelle 3). Nur bei zwei Patienten gab es Änderungen, bei denen es sich um sehr geringfügig veränderte Dosierungen handelte.

3.3 Begleittestungen

Zu den begleitenden Testungen zählte das Zahlennachsprechen, um einen Eindruck vom Arbeitsgedächtnis und der Konzentration der Probanden zu gewinnen. Hier haben die Teilnehmer im Durchschnitt beim Durchgang am Abend vor der Stimulation 8,4 Punkte beim Nachsprechen der Zahlenreihen vorwärts erreicht und 8,0 Punkte beim Nachsprechen in umgekehrter Reihenfolge. Diese Werte sind vergleichbar mit den erlangten Punkten vor der Scheinstimulation (9,2 Punkte vorwärts und 7,6 Punkte rückwärts). Die Abfrage am Morgen nach der Stimulation ergab Werte von 8,9 Punkten, wenn die Probanden die Zahlenreihen vorwärts wiedergeben sollten und 7,9 Punkte, wenn sie diese in anderer Reihenfolge nachsprechen sollten. Auch diese Punktwerte von der morgendlichen Abfrage unterschieden sich nicht signifikant von den erreichten Werten nach der Placebonacht. Hier wurden im Mittel 8,8 Punkte vorwärts und 7,4 Punkte rückwärts erzielt.

Zur Kontrolle der Alertness und Wachsamkeit wurde die Reaktionszeit bei der Untersuchung mit der Testbatterie KiTAP ausgewertet. Hier ergab sich am Morgen nach der Stimulation ein Median von 327,6 ms. Nach der Scheinstimulation betrug die Reaktionszeit im Median 337,5 ms.

Die Ergebnisse der Begleittestungen sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Arbeitsgedächtnis und Alertness

Test	Stimulation	Scheinstimulation	p-Wert
Zahlennachsprechen			
Abends vorwärts	8,4±2,4	9,2±2,4	0,44
Morgens vorwärts	8,9±2,7	8,8±2,1	0,84
Abends rückwärts	8,0±2,3	7,6±1,7	0,48
Morgens rückwärts	7,9±2,8	7,4±2,7	0,31
KiTAP			
Reaktionszeit (Median) (ms)	327,6±211,1	337,5±224,8	0,18

KiTAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Kinderversion, Durchführung am Morgen
Zahlennachsprechen = aus HAWIE-R, Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision

3.4 Testung der kognitiven Flexibilität

Die exekutiven Funktionen der kognitiven Flexibilität wurden mit dem formallexikalischen Teil des Regensburger Wortflüssigkeitstests untersucht. Es wurden die innerhalb von zwei Minuten korrekt aufgezählten Wörter gewertet. Die Studienteilnehmer erreichten im Durchschnitt eine Anzahl von 16,5 Wörtern am Morgen nach der Stimulation und 17,1 Wörtern nach der Scheinstimulation (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Kognitive Flexibilität

Test	Stimulation	Scheinstimulation	p-Wert
RWT			
Anzahl Wörter (in 2 Min.)	16,5±6,7	17,1±6,6	0,64

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, formallexikalischer Teil

3.5 Testung des deklarativen Gedächtnis

Zur Untersuchung der deklarativen Gedächtnisleistung wurde das Memoryspiel verwendet, dessen Ergebnisse in Tabelle 6 aufgeführt sind. Es ist zu sehen, dass die Probanden am Abend vor der Placebonacht mit 10,6 Paaren durchschnittlich mehr Kartenpaare im letzten Lerndurchgang gefunden haben, als vor der Stimulationsnacht (9,8 Paare). Und auch

morgens nach den Testnächten sind bessere Ergebnisse nach den Scheinstimulationen zu verzeichnen (nach Scheinstimulation 9,6 Kartenpaare gefunden, nach Stimulation 7,8). Im Vergleich zu dem am Vorabend erreichten Lernstatus (Retention, entspricht Abfrageergebnis minus Lernergebnis) ergeben diese Leistungen aber keinen signifikanten Unterschied zwischen Stimulations- und Placebobedingung.

Um neben den korrekt gefundenen Karten, eine Auswahl im direkten Umfeld der richtigen Karte zu berücksichtigen, wurde die Punktbewertung berechnet. Auch diese Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Nach der Punktbewertung haben die Patienten im letzten Lerndurchgang am Abend vor der Stimulation minimal mehr Punkte erreicht (19,9), als vor der Scheinstimulation (19,2). Bei der Abfrage am Morgen lagen die Punktwerte nach der Scheinstimulationsnacht allerdings mit im Durchschnitt 22,6 Punkten über den 20,3 Punkten nach der Stimulation. Bei Betrachtung des Verhältnisses vom Lernen zur Abfrage, ergibt sich laut der Punktbewertung eine Retention von 0,7 Punkten nach Stimulation und 1,7 Punkten nach Scheinstimulation. Dieses Ergebnis zeigt wiederum keine signifikante Differenz.

Tabelle 6 Deklaratives Gedächtnis

Test	Stimulation	Scheinstimulation	p-Wert
Memory			
Korrekte Kartenpaare			
Lernen abends	9,8±1,1	10,6±1,3	0,17
Abfrage morgens	7,8±2,4	9,6±1,7	0,02*
Retention	-2,0±1,8	-0,9±1,6	0,10
Punktebewertung			
Lernen abends	19,9±4,8	19,2±6,2	0,40
Abfrage morgens	20,3±3,6	22,6±2,8	0,10
Retention	0,7±6,0	1,7±7,7	0,17

Kartenpaare = Anzahl korrekt gefundener Karten; **Punktebewertung** = korrekt gefundene Karte ergibt zwei Punkte, benachbarte Karte gewählt ergibt einen Punkt;

Lernen = letzter Lerndurchgang am Abend; **Abfrage** = am Morgen; **Retention** = Abfrage minus Lernen

3.6 Affektive Befindlichkeit

Zur Beurteilung des subjektiven Befindens am Morgen nach den Testnächten wurden zwei Kategorien aus den Abend- und Morgenprotokollen der DGSM, eine Kurzfassung der Hamilton-Depressionsskala, sowie die Analogskala ausgewertet (Tabelle 7).

Tabelle 7 Affektives Befinden

Test	Stimulation	Scheinstimulation	p-Wert
Abendprotokoll DGSM Stimmung Spannung	3,2±1,7 3,6±1,4	3,4±1,4 3,6±1,4	0,76 1,0
Morgenprotokoll DGSM Stimmung Spannung	3,6±1,4 3,6±0,9	4,1±1,0 3,9±1,2	0,05 * 0,10 (*)
Analogskala Stimmung (Fröhlich- Traurig)	4,7±2,2	5,3±2,3	0,08 (*)
HAMD	5,7±4,4	5,6±4,0	0,81

HAMD = Hamilton-Depressionsskala (je höher der Wert, desto depressiver)

Analogskala (0= fröhlich bis 10= traurig)

Einteilung Abend- und Morgenprotokolle:

Stimmung (1= unbeschwert, 2= ziemlich unbeschwert, 3= eher unbeschwert, 4= eher bedrückt, 5= ziemlich bedrückt, 6= bedrückt)

Spannung (1= entspannt, 2= ziemlich entspannt, 3= eher entspannt, 4= eher angespannt, 5= ziemlich angespannt, 6= angespannt)

Insgesamt gaben die Patienten auf den Skalen mittlere Werte in den Abend- sowie Morgenprotokollen an. Am Abend schätzten sie ihre Stimmung und Anspannung jeweils etwas besser ein als am darauffolgenden Morgen. Das affektive Befinden am Abend vor der Stimulationsnacht verglichen mit der Befindlichkeit vor der Placebonacht zeigt für beide Parameter keinen signifikanten Unterschied.

Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse morgens nach der Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation. So beträgt der Durchschnittswert zur Frage nach der Stimmung nach der Placebonacht 4,1. Am Morgen nach der Stimulation wurde im Mittel der Wert 3,6 angegeben. Dieser zeigt eine positivere Stimmung nach der Stimulation (p-Wert = 0,05). Auch bei der Einschätzung zur Anspannung gaben die Probanden nach der Stimulation ein entspannteres

Gefühl an. Der Durchschnittswert nach der Stimulationsnacht spricht mit 3,6 im Vergleich zum Wert von 3,9 nach Placebo (p-Wert= 0,10) für eine tendenziell größere Entspannung.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch bei der Betrachtung der Analogskala wider. Die Skala umfasste Punkte zwischen 0=fröhlich und 10=traurig. Hier wurde mit einem Mittelwert von 4,7 nach der Stimulation eine tendenziell fröhlichere Stimmung angegeben als nach der Placebostimulation mit im Mittel 5,3 Punkten (p-Wert= 0,08).

Zur weiteren Einschätzung der Depression wurde sowohl nach der Stimulations- als auch nach der Placebonacht eine Kurzversion der Hamilton-Depressionsskala durchgeführt. Diese enthielt sieben Fragen und die Ergebnisse zeigen mit Durchschnittswerten von 5,7 (Stimulation) und 5,6 (Placebo) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Testnächten (p-Wert= 0,81) (siehe Tabelle 6).

3.7 Allgemeine Schlafdaten

Zur Einschätzung der Schlafqualität der Patienten wurde in den Testnächten ein Schlaf-EEG abgeleitet. Um eine allgemeine Aussage über den Schlaf in diesen beiden Nächten treffen zu können, dienten vier Parameter: gesamte im Bett verbrachte Zeit, die Gesamtschlafzeit, die Dauer bis zum Einschlafen und die daraus errechnete Schlafeffizienz. Ein Überblick über diese Parameter ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Schlafparameter

	Stimulation	Scheinstimulation	p-Wert
Schlafdaten			
Zeit im Bett (in Min.)	496,6±35,8	481,5±31,6	0,20
Gesamtschlafzeit (in Min.)	368,1±49,4	397,0±43,4	0,09(*)
Schlafeffizienz (in %)	74,8±7,5	82,6±8,6	0,02*
Schlaflatenz (in Min.)	37,0±20,4	25,5±16,5	0,14

Bei Betrachtung der vier Werte ist zwischen Stimulations- und Scheinstimulationsnacht kein großer Unterschied bezüglich der Schlafeigenschaften zu erkennen. Eine etwas verlängerte Einschlafdauer vor der Stimulation (vor Stimulation 37,0 Minuten, vor Scheinstimulation nur 25,5 Minuten) führte zu einer signifikant geringeren Schlafeffizienz (74,8%) in den

Testnächten im Vergleich zu den Scheinstimulationsnächten (82,6%). Und auch die Gesamtschlafzeit ist mit 368,1 Minuten während der Stimulationsnacht kürzer als in der Placebonacht mit 397,0 Minuten (p -Wert = 0,09).

4. Diskussion

4.1 Überblick

Die Kernfrage der vorliegenden Studie befasst sich mit der Wirkung von transkranieller Gleichstromstimulation während des Schlafes bei depressiven Patienten. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Effekte bezüglich des deklarativen Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen und des affektiven Befindens gelegt. Bei der Testung des deklarativen Gedächtnisses ließ sich keine stimulationsabhängige Wirkung beobachten. Auch die Ergebnisse des Regensburger Wortflüssigkeitstests zur Untersuchung des divergenten Denkens als Teil der Exekutivfunktionen zeigen keine Unterschiede zwischen Stimulations- und Scheinstimulationsbedingung. In Hinblick auf die affektive Befindlichkeit der Probanden ließ sich dagegen eine verbesserte Stimmungslage am Morgen nach der Stimulation feststellen.

Alle teilnehmenden Patienten haben die transkranielle Stimulation gut vertragen und von keinen spürbaren Sensationen oder Nebenwirkungen berichtet.

4.2 tDCS und deklaratives Gedächtnis

Gedächtnisstörungen verbunden mit einer verminderten Merkfähigkeit stellen ein häufiges Symptom der Depression dar (Austin et al., 1999). Nachdem in vielen vorhergehenden Studien nach der Applikation von so-tDCS während des Schlafes eine Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses beobachtet werden konnte (Barham et al., 2016), war es Ziel dieser Studie zu untersuchen, ob eine solche Wirkung auch bei Patienten mit depressiver Episode eintritt. Zur Bewertung der Gedächtnisleistung wurde das Ergebnis des Memory-Tests verwendet. Als Vergleichsparameter diente die Retention, welche widerspiegelt, an wie viele Kartenpaare sich die Probanden am Morgen im Vergleich zu ihrem Lernerfolg am Vorabend erinnern konnten. Hierbei zeigte sich insgesamt, dass die Patienten am Morgen nach den Testnächten etwas weniger Kartenpaare gefunden haben, als beim Lernen am Abend zuvor. Es konnte also kein Lernzuwachs über Nacht beobachtet werden. Wird nun die Retention nach Stimulation ($-2,0 \pm 1,8$ Kartenpaare) mit der nach Scheinstimulation ($-0,9 \pm 1,6$ Kartenpaare) verglichen, so zeigt sich keine signifikante Differenz zwischen beiden Bedingungen.

Die vorliegende Untersuchung kann somit im Gegensatz zu den Studien mit schizophrenen Patienten (Göder et al., 2013), mit Kindern mit ADHS (Prehn-Kristensen et al., 2014) oder gesunden Erwachsenen (Marshall et al., 2006) keine direkte Wirkung der tDCS Anwendung auf das deklarative Gedächtnis von depressiven Patienten zeigen. Die Annahme von Barham und Kollegen, die in ihrer Metaanalyse über die Wirkung von tDCS im Schlaf davon ausgehen, dass die Stimulation sowohl bei gesunden, als auch bei psychisch kranken Personen eine positive Wirkung auf das deklarative Gedächtnis hat (Barham et al., 2016), kann in vorliegender Studie somit nicht bestätigt werden.

Lisa Marshall schrieb in ihrer Studie insbesondere den langsamen Oszillationen während des SWS eine wichtige Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung zu. Die Wirkung der Gleichstromstimulation während des Schlafes auf das deklarative Gedächtnis erklärte Marshall unter anderem mit der vermehrten Bildung endogener langsamwelliger Oszillationen durch die Stimulation. Diese Oszillationen können die Ausbildung von Spindelaktivität anregen und so zur Stärkung von synaptischen Verbindungen im Sinne der Langzeitpotenzierung beitragen. Weiterhin sind die vor allem im präfrontalen Neokortex generierten Oszillationen für die Verbindung zwischen Kortex und dem hippocampalen System von Bedeutung. Sie können die Organisation und Strukturierung von Lerninhalten für das Langzeitgedächtnis unterstützen. Dieser Mechanismus ist eine mögliche Erklärung für die fördernde Wirkung von so-tDCS auf die Konsolidierung deklarativer, Hippokampus-abhängiger Gedächtnisinhalte (Marshall et al., 2006).

Im Rahmen der Untersuchung von Depressionen wurde in verschiedenen Studien eine Verbindung der Erkrankung mit einer verminderten Hippokampusgröße und einer reduzierten hippocampalen Neurogenese hergestellt (Gage, 2000). Diese morphologischen Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass das allgemein häufig beschriebene Gedächtnisdefizit bei depressiven Patienten im Zusammenhang mit einer verminderten Funktionalität des Hippokampusareals steht. Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der Wirkung von so-tDCS auf die deklarative Gedächtnisleistung, stellt sich die Frage, ob eine derartig verminderte hippocampale Funktion im Rahmen einer Depression resistent gegenüber möglichen Effekten einer Stromstimulation sein könnte. Sie könnte einer der Gründe dafür sein, dass sich eine positive Wirkung auf die Gedächtniskonsolidierung in dieser Studie nicht beobachten ließ.

Ein weiterer Faktor, welcher für den Lernprozess und die Verarbeitung von Lerninhalten auf neuronaler Ebene eine wichtige Bedeutung innehat, ist die ständige Ausbildung und Wandlungsfähigkeit synaptischer Verbindungen. Ist diese Neuroplastizität in ihrer Funktion gestört, kann dies wiederum zu Einschränkungen der Konsolidierung und Speicherung von

Informationen führen. Bei Patienten mit einer Depression wird eine verminderte neuronale Plastizität vermutet (Castren, 2005). Diese könnte ebenfalls den Effekt der Gleichstromstimulation beeinflussen und einen möglichen Erklärungsansatz für die fehlende Wirkung auf das deklarative Gedächtnis darstellen. Dies gilt insbesondere unter der Annahme, dass die Wirkung der so-tDCS-Applikation über die Induktion von langsamen Oszillationen auf einer Unterstützung der synaptischen Modulation beruht. Die Ergebnisse über die tDCS-Wirkung bei Gesunden ließen sich demnach nicht uneingeschränkt auf Patienten mit psychischen Erkrankungen, welche mit einer Veränderung der kortikalen Plastizität einhergehen, übertragen (Karabanov et al., 2015).

Auf der anderen Seite konnte bei einer Untersuchung mit älteren Probanden ebenfalls kein positiver Effekt der tDCS-Applikation während des Schlafes auf die Gedächtnisleistung erzielt werden. In einer Studie sahen die Autoren einen möglichen Zusammenhang in der veränderten Schlafarchitektur im Alter und zudem in ihrem, im Vergleich zu Marshalls Studie, leicht veränderten Stimulationsprotokoll (Eggert et al., 2013). Passmann und Kollegen schreiben den ausbleibenden Effekt in ihrer Studie ebenfalls den altersbedingten Schlafveränderungen zu und vermuten, dass ein angepasstes Stimulationsprotokoll die Wirkung verbessern könnte. Ihre These ist, dass die Stimulation möglicherweise zu früh appliziert wurde, da der SWS bei älteren Probanden verzögert eintritt (Passmann et al., 2016).

In vorliegender Studie lag das Alter der Patienten mit durchschnittlich 37,1 Jahren und einem Höchstalter von 50 Jahren über dem Durchschnittsalter von 23,8 Jahren bei Marshall und Kollegen (Marshall et al., 2006). Es befand sich aber auf der anderen Seite deutlich unter dem Probandenalter der Studie von Eggert und Kollegen (Probanden zwischen 60-90 Jahren) und der von Passmann (Probandenalter zwischen 50 und 80 Jahren). Auch bei depressiven Patienten ist eine zusätzlich veränderte Schlafarchitektur mit insbesondere weniger Tiefschlafanteilen zu beobachten (Murphy und Peterson, 2015). Vor allem dem Tiefschlaf wird eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung deklarativer Lerninhalte zugesprochen (Göder et al., 2011). Depressionsabhängige Schlafveränderungen könnten demnach auch in dieser Studie ein möglicher Einflussfaktor sein und den Effekt der Stimulation vermindert haben. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die tDCS-Applikation unter bestimmten Bedingungen eine gegensätzliche Wirkungen haben und die Konsolidierung deklarativer Inhalte sogar behindern kann (Barham et al., 2016). Passmann und Kollegen haben nach der Stimulation älterer Probanden vermehrte Arousals und Weckreaktionen beobachtet (Passmann et al., 2016) und auch in vorliegender Studie war die

Schlafeffizienz nach Stimulation mit 74,8% signifikant niedriger als nach Scheinstimulation mit 82,6% ($p= 0,02$).

Auf der anderen Seite konnte eine Steigerung der deklarativen Merkfähigkeit durch die so-tDCS-Anwendung in einer anderen Studie auch bei Älteren erreicht werden. In der Studie von Westerberg erfolgte die Stimulation während eines Nachmittagsschlafes und zeigte, dass auch noch bei älteren Menschen die langsamen Oszillationen des SWS eine entscheidende Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung spielen (Westerberg et al., 2015). Ein weiterer Aspekt ist, dass in vorliegender Studie die Stimulation nach einem Protokoll für gesunde Probanden möglicherweise nicht optimal an den Schlafrhythmus depressiver Patienten angepasst war und so die Gedächtniskonsolidierung weniger positiv beeinflussen konnte.

Nicht außer Acht zu lassen ist weiterhin die Studie von Sahlem und Kollegen (Sahlem et al., 2015). Sie verwendeten in ihrer Studie ein sehr ähnliches Protokoll zu dem von Marshall, konnten aber auch bei ihrer Probandengruppe, die aus jungen gesunden Studierenden bestand, keine Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses durch die Stimulation beobachten. Sie vermuteten, dass die etwas veränderte Wellenform des applizierten Gleichstroms in ihrem Protokoll weniger effektiv gewesen sein könnte.

Es lässt sich zusammenfassen, dass in vorliegender Studie keine Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses gezeigt werden konnte. Unter Berücksichtigung, dass die getestete Gedächtnisform insbesondere von der Funktion des Hippokampus abhängig ist, scheint die im Rahmen einer Depression oft verminderte hippokampale Funktion ein naheliegender Einflussfaktor zu sein. Dies würde auch mit der Annahme einer verminderten Konsolidierungsfähigkeit von insbesondere deklarativen Inhalten bei depressiven Patienten konform gehen (Nissen et al., 2010). Außerdem könnte die Anwendung eines für das Schlafprofil von depressiven Patienten optimierten Stimulationsprotokolls weiteren Aufschluss über die tDCS-Wirkung und den Einfluss von langsamen Oszillationen auf die Konsolidierung deklarativer Inhalte bei Depressiven bieten.

Nach Betrachtung der vorhergehenden Studien mit verschiedenen anderen Probandengruppen, in denen sehr unterschiedliche Ergebnisse beobachtet wurden, fällt es allerdings schwer, den Grund für das Ausbleiben eines Effekts in dieser Studie auf eine einzelne Tatsache festzulegen.

4.3 tDCS und kognitive Flexibilität

Am Morgen nach den Testnächten wurde der formallexikalische Teil des RWT durchgeführt, welcher das divergente Denken als Teil der Exekutivfunktionen testet. Snyder berichtete in ihrer Studie von einer allgemein verminderten Leistungsfähigkeit insbesondere exekutiver Funktionen bei depressiven Patienten. Bei Betrachtung verschiedener zugehöriger Bereiche zeigte sich unter anderem die Wortflüssigkeit, welche in vorliegender Studie mit dem RWT untersucht wurde, beeinträchtigt (Snyder, 2013). Laut Alvarez und Emory ist diese vor allem von der Funktionsfähigkeit des präfrontalen Kortex abhängig (Alvarez und Emory, 2006).

Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Schlafverhalten bei gesunden Probanden. So ist ein gesunder Schlaf ausschlaggebend für eine effektive Denkfähigkeit. Durmer und Dinges beschrieben in ihrer Studie, dass insbesondere die Exekutivfunktionen unter einem Schlafdefizit leiden (Durmer und Dinges, 2005).

Nach der tDCS-Stimulation während des Schlafes bei Kindern mit ADHS zeigte sich eine Verbesserung der Exekutivfunktionen im Vergleich zur Scheinstimulation. Sie wurde allerdings nicht wie in dieser Studie anhand der kognitiven Flexibilität, sondern mit einer Testung der Verhaltenskontrolle, untersucht. Dieser positive Effekt der so-tDCS-Applikation wird der Induktion langsamer Oszillationen zugeschrieben. Da insbesondere Schlafstörungen die exekutiven Funktionen vermindern können, vermuten Munz und Kollegen, dass die verbesserten Ergebnisse bei Kindern mit ADHS auf vermehrte langsame Wellen im Tiefschlaf zurückzuführen sind. Diese können möglicherweise die Regeneration im präfrontalen Kortex unterstützen (Munz et al., 2015).

In der vorliegenden Studie ließ sich keine signifikante Differenz zwischen den Ergebnissen nach Stimulationsnacht ($16,5 \pm 6,7$ Wörter gefunden) im Vergleich zur Placebonacht ($17,1 \pm 6,6$ Wörter) beobachten (p -Wert= 0,64). Eine Wirkung der so-tDCS Applikation ließ sich hier, wie bei der Testung des deklarativen Gedächtnisses, nicht erkennen. Bei Betrachtung der depressionsabhängigen Veränderungen im Schlafmuster, lässt sich annehmen, dass diese eventuell die Stimulation beeinträchtigen. So sind im Rahmen einer Depression die Tiefschlafanteile, welchen vor allem bei der Konsolidierung deklarativer Inhalte eine besondere Rolle zugesprochen wird, häufig reduziert. Dies kann möglicherweise die Induktion endogener langsamer Oszillationen durch die so-tDCS vermindern und ihre positive Wirkung auch auf die kognitive Flexibilität abschwächen.

Bei der Anwendung von tDCS bei Patienten mit bipolarer Störung zeigte sich ein Effekt der Stimulation auf die Exekutivfunktionen nur bei den Patienten, die zuvor eine schwache Ausgangsleistung erzielten (Minichino et al., 2015). Da in dieser Studie die Untersuchung der kognitiven Flexibilität nur zu einem Testzeitpunkt durchgeführt wurde, lässt sich hier kein Vergleich vornehmen. Ein weiterer Unterschied zu der Studie von Minichino besteht in den verwendeten Stimulationsprotokollen. So wandten Minichino und Kollegen die tDCS-Stimulation im wachen Zustand an und platzierten nur eine Stimulationselektrode präfrontal, während sie die zweite über dem Cerebellum anbrachten. Es wurden so zum Einen abweichende Hirnareale primär von der Stimulation angesprochen und zum Anderen unterschiedlich einmal im Wachzustand und einmal während des Schlafes stimuliert.

Auf der anderen Seite wurde beobachtet, dass die Fähigkeit zum flüssigen Denken und kognitiver Flexibilität, vor allem vom REM-Schlaf abhängig zu sein scheint (Walker et al., 2002b), sodass eine Stimulation während des Tiefschlafs keinen Einfluss haben könnte.

In der Zusammenschau bilden mehrere Komponenten einen möglichen Erklärungsansatz für das Ausbleiben eines Effekts durch so-tDCS während des Schlafs auf die Exekutivfunktionen bei depressiven Patienten. Insbesondere in gemeinsamer Betrachtung mit den Ergebnissen der deklarativen Gedächtnistests scheinen depressionsbedingte Veränderungen der Schlafarchitektur ein wichtiger Einflussfaktor zu sein. Die Schlafstörungen im Rahmen der Depression können demnach nicht nur ein belastendes Symptom darstellen, sondern haben möglicherweise auch funktionelle Auswirkungen auf die Kognition der Patienten. Außerdem waren Schlaflänge und Schlafqualität (Schlafeffizienz) während der Stimulationsnacht schlechter, was einen stärkeren Einfluss auf kognitive Leistungen am nächsten Morgen bedeuten könnte.

4.4 tDCS und affektives Befinden

Im Gegensatz zu der Wirkung auf das deklarative Gedächtnis, zeigte die Stimulation bezüglich der affektiven Befindlichkeit einen positiven Effekt. Dieser wurde bei der Auswertung der Fragebögen zur subjektiven Stimmungslage deutlich. Morgens nach den Testnächten wurden drei Kategorien zur Befindlichkeit abgefragt. So gaben die Patienten auf Analogskalen an, wie unbeschwert oder bedrückt sie sich fühlten, ob sie eher angespannt oder entspannt waren und ob sie ihre Stimmung als eher traurig oder fröhlich einschätzten. Bei all diesen drei Themen gaben die Teilnehmer durchschnittlich ein besseres Gefühl nach der Stimulationsnacht an. Die Frage nach der Unbeschwertheit ergibt bei Berechnung des p-

Wertes ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) ein signifikantes Ergebnis im Vergleich zwischen Stimulations- und Scheinstimulationsnacht. Die beiden anderen Kategorien zeigen einen Trend zu signifikanten Ergebnissen ($p\text{-Werte } 0,10$ und $0,08$). Die Auswertung der Hamilton Depressionsskala ergibt allerdings, abweichend von der subjektiven Einschätzung durch die Patienten, keine signifikante Differenz ($p\text{-Wert} = 0,81$) hinsichtlich einer besseren Befindlichkeit nach tDCS-Applikation.

Die Beobachtung einer verbesserten subjektiven Stimmungslage nach Stimulation, welche bereits Göder und Kollegen bei schizophrenen Patienten gemacht haben (Göder et al., 2013), zeigt sich demnach auch in dieser Studie bei Patienten mit depressiver Episode.

Einen antidepressiven Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation hatte Nitsche 2009 beschrieben (Nitsche et al., 2009a). Er vermutet, dass ein Ungleichgewicht der Hirnaktivität zwischen dem rechten und dem linken präfrontalen Kortex die Depressionsentstehung begünstigen kann. Eine Hypoaktivität des linken präfrontalen Kortex führt demnach zu depressiven Verstimmungen. Auf Grundlage dieser Annahme wurde die tDCS-Applikation in Studien zur Untersuchung der antidepressiven Wirkung mit einer anodalen, anregenden Komponente links präfrontal durchgeführt (Fregni et al., 2006, Boggio et al., 2008). Ein Unterschied dieser Studien zu der vorliegenden ist, dass Nitsche und Kollegen tagsüber wache Patienten stimuliert haben, während in dieser Studie ein langsam-oszillierender Strom während des Non-REM-Schlafs appliziert wurde. Es könnte sein, dass ein antidepressiver Effekt durch eine präfrontale Stromstimulation sowohl während des Wach- als auch während des Schlafzustands erreicht werden könnte.

Gorgoni schrieb dem Schlaf einen restaurativen Charakter und einen wichtigen Einfluss auf die neuronale Plastizität zu (Gorgoni et al., 2013). So ergibt sich die Annahme, dass durch den langsam oszillierenden Strom Regenerationsprozesse während des Schlafes vermehrt angeregt wurden und diese dann ein entspannteres und glücklicheres Gefühl am nächsten Morgen bewirkt haben.

Bei Betrachtung anderer Studien mit einem vergleichbaren Stimulationsprotokoll lässt sich eine Auswirkung der Stimulation auf das affektive Befinden entweder nicht beobachten (Eggert et al., 2013) oder wurde nicht abgefragt (Marshall et al., 2006). Diese beiden Studien wurden im Unterschied zu der vorliegenden und der Untersuchung mit schizophrenen Patienten mit einem gesunden Probandenkollektiv durchgeführt.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die transkranielle Gleichstromstimulation durch Anregung präfrontaler Kortexareale zu einer Verbesserung der Befindlichkeit führen kann

(Nitsche et al., 2009a). Außerdem könnte eine durch die Stimulation angeregte Modulation des Schlafes regenerative Prozesse unterstützen und so die Umstrukturierung synaptischer Verbindungen fördern. Dies kann möglicherweise wiederum in einer besser empfundenen Stimmung resultieren. So scheint ein gut funktionierendes synaptisches Netzwerk, im Sinne der Neuroplastizität, für ein angenehmes Befinden von großer Bedeutung zu sein. Defizite in diesem Bereich sind laut Castren dagegen eng mit dem Entstehen einer Depression verknüpft (Castren, 2005). Die so-tDCS-Applikation zeigt damit einen positiven Einfluss auf ein wichtiges Symptom der Depression. Mit einer Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit durch die Stimulation kann sich ein deutliches Benefit für die Lebensqualität von depressiven Patienten ergeben.

4.5 Kritische Betrachtung und Grenzen der Studie

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse von 11 Patienten ausgewertet. Dieses kleine Patientenkollektiv ist sicherlich ein wichtiger Punkt, der bei der Beurteilung der Ergebnisse bedacht werden sollte. Weiterhin bestand die Teilnehmergruppe sowohl aus stationär, als auch aus ambulant behandelten Patienten und die Erkrankungsdauer variierte stark. Um diese Einflussfaktoren weiter differenzieren zu können, wäre eine Untersuchung mit einer größeren Patientengruppe notwendig. Im Rahmen eines größeren Kollektivs könnte auch eine mögliche Wechselwirkung der antidepressiven Medikation auf die Stimulation beurteilt werden, welche in dieser Studie zunächst nicht näher beleuchtet wurde. Nitsche konnte in einer Studie durch die Gabe eines selektiven Serotoninrezeptor-Inhibitors vor der tDCS-Applikation einen fördernden Effekt von Serotonin auf die anodale Stimulation beobachten (Nitsche et al., 2009b), sodass dieser Aspekt eine spannende Frage für weitere Studien bildet.

Trotz der Belastung der Patienten durch die Nächte in einer ungewohnten Umgebung, haben alle Teilnehmer die Testungen motiviert durchgeführt. Ein weiterer positiver Aspekt der Studie ist außerdem die Durchführung unter doppelter Verblindung, sodass ein Rosenthal-Effekt verhindert werden konnte.

Noch differenziertere Aussagen über die Ergebnisse der Untersuchung hätten sich durch eine parallele Testung mit einer gesunden Kontrollgruppe machen lassen. Diese Überlegung sollte bei der Planung einer weiteren Studie in Betracht gezogen werden. Des Weiteren wäre zu überlegen eine zweite Testung in einem längeren Abstand nach der Stimulationsnacht durchzuführen, da die Wirkung der Stimulation, wie in einer Studie über die tDCS-

Anwendung bei Parkinsonpatienten (Doruk et al., 2014), möglicherweise erst später deutlich wird. Zudem könnte auch ein optimales Stimulationsprotokoll, angepasst an die im Rahmen einer Depression veränderte Schlafarchitektur, zu einer besseren Wirkung führen.

4.6 Beantwortung der Fragestellung

Zu Beginn der Studie wurden drei Fragen formuliert, welche hier abschließend beantwortet werden sollen:

1. Wie wirkt sich die Stromstimulation während des Schlafes auf das deklarative Gedächtnis depressiver Patienten aus?

In dieser Studie ließ sich kein positiver Effekt der Stimulation auf das deklarative Gedächtnis bei Patienten mit depressiver Episode beobachten.

2. Ist durch die Stimulation eine Verbesserung des flüssigen Denkens im Sinne der Exekutivfunktionen zu beobachten?

Eine Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Exekutivfunktionen konnte bei den depressiven Patienten dieser Studie nicht gezeigt werden.

3. Zeigt sich ein Effekt der Stimulation in Bezug auf das affektive Befinden der Patienten am darauffolgenden Morgen?

Die subjektive Stimmungseinschätzung der Patienten war in dieser Studie nach der Stimulation deutlich positiver als nach der Scheinstimulation. Die transkranielle Gleichstromstimulation lässt hier im Gegensatz zu ihrer Wirkung auf die kognitiven Leistungen der Patienten, einen stimmungsaufhellenden Effekt beobachten. Dies könnte in der „anregenden“ Wirkung der anodalen Stimulation auf präfrontale Kortexareale begründet sein.

5. Zusammenfassung

Mit einer Lebenszeitprävalenz von über 20 Prozent ist die Depression eine der häufigsten Krankheiten weltweit. Sie ist damit von großem gesellschaftlichem Interesse und auch für jeden einzelnen Erkrankten mit einer erheblichen Beeinträchtigung verbunden. Zu dem vielfältigen Symptomkomplex zählen unter anderem auch Schlafstörungen, sowie Gedächtnis- und Konzentrationsdefizite. Im Rahmen einer Depression wurden verkürzte Tiefschlafphasen beobachtet. Da insbesondere dem Tiefschlaf eine entscheidende Rolle bei der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zugesprochen wird, kann diese Schlafpathologie zusätzlich zu funktionellen Einbußen führen.

Nachdem in mehreren Studien eine positive Wirkung der transkraniellen Stromstimulation während des Schlafens auf das deklarative Gedächtnis und die subjektive Befindlichkeit beobachtet werden konnte, war die Aufgabe dieser Studie zu untersuchen, wie sich die Stimulation bei Patienten mit depressiver Episode auswirkt.

Durchgeführt wurde die Untersuchung am Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Testungen erfolgten im angeschlossenen Schlaflabor. Die Patienten verbrachten dort zwei Mal zwei Nächte im Abstand von einer Woche. Untersucht wurden Patienten mit mittelschwerer oder schwerer depressiver Episode, die sich entweder in stationärer oder ambulanter Behandlung des Zentrums für Integrative Psychiatrie befanden. Die jeweils zweite Nacht diente als Testnacht. Während dieser wurde in ausbalancierter Reihenfolge entweder die Stimulation oder die Scheinstimulation appliziert. Am Abend vor den Testnächten und am anschließenden Morgen wurden neuropsychologische Testungen durchgeführt. Zur Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses wurde ein computergestütztes Memoryspiel verwendet. Die kognitive Flexibilität wurde mit dem Regensburger-Wortflüssigkeitstest getestet. Zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit dienten das Zahlennachsprechen und die KiTAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung). Zusätzlich zu einer verkürzten Version der Hamilton Depressionsskala wurden Fragebögen zur affektiven Befindlichkeit durch die Patienten ausgefüllt.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass die deklarative Gedächtnisleistung keine Verbesserung durch die Stimulation erfuhr. Bei Beurteilung der kognitiven Flexibilität war ebenfalls kein Unterschied der Leistung im Vergleich nach Stimulation oder Scheinstimulation zu beobachten. Hinsichtlich der Befindlichkeit gaben die Patienten eine verbesserte Stimmung und weniger angespannte Gefühle nach der Stimulationsnacht an. Zudem schätzten sie sich nach der Stimulation als „fröhlicher“ ein.

Die positive Wirkung auf das affektive Befinden könnte darauf zurück zu führen sein, dass die durch die Stimulation induzierten langsamen endogenen Oszillationen Regenerationsprozesse im synaptischen Netzwerk unterstützen und dieser Effekt über den Schlaf hinausgehend auch das Empfinden am Tag verbessert.

6. Literaturverzeichnis

- ALVAREZ, J. A. & EMORY, E. 2006. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 16, 17-42.
- ARDOLINO, G., BOSSI, B., BARBIERI, S. & PRIORI, A. 2005. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 568, 653-63.
- ARMITAGE, R. 2007. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 104-115.
- ASERINSKY, E. & KLEITMAN, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, 273-4.
- AUSTIN, M. P., MITCHELL, P., WILHELM, K., PARKER, G., HICKIE, I., BRODATY, H., CHAN, J., EYERS, K., MILIC, M. & HADZI-PAVLOVIC, D. 1999. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med*, 29, 73-85.
- BAKER, J. M., RORDEN, C. & FRIDRIKSSON, J. 2010. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*, 41, 1229-36.
- BANASR, M., SOUMIER, A., HERY, M., MOCAER, E. & DASZUTA, A. 2006. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 59, 1087-96.
- BARHAM, M. P., ENTICOTT, P. G., CONDUIT, R. & LUM, J. A. 2016. Transcranial electrical stimulation during sleep enhances declarative (but not procedural) memory consolidation: Evidence from a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 63, 65-77.
- BECK, A. T., STEER, R. A. & HAUTZINGER, M. 1994. *Beck-Depressions-Inventar. (BDI) ; Testhandbuch*, Bern [u.a.], Huber.
- BENNINGER, D. H., LOMAREV, M., LOPEZ, G., WASSERMANN, E. M., LI, X., CONSIDINE, E. & HALLETT, M. 2010. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 1105-11.
- BERGER, H. 1929. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87, 527-570.
- BINDMAN, L. J., LIPPOLD, O. C. & REDFEARN, J. W. 1964. 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*, 172, 369-82.
- BOGGIO, P. S., RIGONATTI, S. P., RIBEIRO, R. B., MYCZKOWSKI, M. L., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2008. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11, 249-54.

- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., 3RD, MONK, T. H., BERMAN, S. R. & KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- CASPI, A., HARIRI, A. R., HOLMES, A., UHER, R. & MOFFITT, T. E. 2010. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*, 167, 509-27.
- CASTREN, E. 2005. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*, 6, 241-6.
- CROWE, S. F. 1998. Decrease in performance on the verbal fluency test as a function of time: evaluation in a young healthy sample. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20, 391-401.
- DEMENT, W. & KLEITMAN, N. 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9, 673-90.
- DIEKELMANN, S., WILHELM, I. & BORN, J. 2009. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13, 309-21.
- DILLING, H., FREYBERGER, H. J. & COOPER, J. E. 2016. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR*, Bern, Hogrefe.
- DORUK, D., GRAY, Z., BRAVO, G. L., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2014. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 582, 27-31.
- DUMAN, R. S. 2014. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin Neurosci*, 16, 11-27.
- DURMER, J. S. & DINGES, D. F. 2005. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*, 25, 117-29.
- EGGERT, T., DORN, H., SAUTER, C., NITSCHKE, M. A., BAJBOUJ, M. & DANKER-HOPFE, H. 2013. No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain Stimul*, 6, 938-45.
- FIMM, B., GONDAN, M., ZIMMERMANN, P., IRBLICH, D. & RENNER, G. 2007. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder (KITAP). *Diagnostica*, 53, 48-52.
- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., NITSCHKE, M. A., MARCOLIN, M. A., RIGONATTI, S. P. & PASCUAL-LEONE, A. 2006. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord*, 8, 203-4.
- FRITSCH, G. & HITZIG, E. Neuauflage 2009. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy Behav*, 15, 123-30.
- GAGE, F. H. 2000. Structural plasticity: cause, result, or correlate of depression. *Biol Psychiatry*, 48, 713-4.
- GERRIG, R. J., ZIMBARDO, P., KLATT, A., DÖRFLER, T. & ROOS, J. 2015. *Psychologie*, Hallbergmoos, Pearson.

- GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY, C. 2015. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386, 743-800.
- GÖDER, R., BAIER, P. C., BEITH, B., BAECKER, C., SEECK-HIRSCHNER, M., JUNGHANN, K. & MARSHALL, L. 2013. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 144, 153-4.
- GÖDER, R., SEECK-HIRSCHNER, M., STINGELE, K., HUCHZERMEIER, C., KROPP, C., PALASCHEWSKI, M., ALDENHOFF, J. & KOCH, J. 2011. Sleep and cognition at baseline and the effects of REM sleep diminution after 1 week of antidepressive treatment in patients with depression. *J Sleep Res*, 20, 544-51.
- GORGONI, M., D'ATRI, A., LAURI, G., ROSSINI, P. M., FERLAZZO, F. & DE GENNARO, L. 2013. Is Sleep Essential for Neural Plasticity in Humans, and How Does It Affect Motor and Cognitive Recovery? *Neural Plasticity*, 2013, 1-13.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- HARTH, S., MÜLLER, S. V., ASCHENBRENNER, S., TUCHA, O. & LANGE, K. W. 2004. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 15, 315-321.
- HATTORI, Y., MORIWAKI, A. & HORI, Y. 1990. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 116, 320-4.
- HEGERL, U., ALTHAUS, D. & REINERS, H. 2005. *Das Rätsel Depression. Eine Krankheit wird entschlüsselt*, München, Beck.
- HUBLIN, C., PARTINEN, M., KOSKENVUO, M. & KAPRIO, J. 2007. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep*, 30, 1245-53.
- HUMMEL, F., CELNIK, P., GIRAUX, P., FLOEL, A., WU, W. H., GERLOFF, C. & COHEN, L. G. 2005. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128, 490-9.
- IBER, C., ANCOLI-ISRAEL, S., CHESSON JR., A. & QUAN, S. 2007. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- ISLAM, N., AFTABUDDIN, M., MORIWAKI, A., HATTORI, Y. & HORI, Y. 1995. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*, 684, 206-8.
- IYER, M. B., MATTU, U., GRAFMAN, J., LOMAREV, M., SATO, S. & WASSERMANN, E. M. 2005. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64, 872-5.

- JAREMA, M., DUDEK, D. & CZERNIKIEWICZ, A. 2014. Cognitive dysfunctions in depression - underestimated symptom or new dimension? *Psychiatr Pol*, 48, 1105-16.
- JASPER, H. H. 1958. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography, Appendix: The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 370-375.
- KARABANOV, A., ZIEMANN, U., HAMADA, M., GEORGE, M. S., QUARTARONE, A., CLASSEN, J., MASSIMINI, M., ROTHWELL, J. & SIEBNER, H. R. 2015. Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. *Brain Stimul*, 8, 993-1006.
- KARG, K., BURMEISTER, M., SHEDDEN, K. & SEN, S. 2011. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 444-54.
- KENDLER, K. S., DAVIS, C. G. & KESSLER, R. C. 1997. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. *Br J Psychiatry*, 170, 541-8.
- KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O. & ET AL. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (ncs-r). *JAMA*, 289, 3095-3105.
- KLINKE, R., PAPE, H.-C., KURTZ, A., SILBERNAGL, S., BAUMANN, R., BRENNER, B., GAY, R. & ROTHENBURGER, A. 2010. Physiologie. 6., vollständig überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- KUPFER, D. J. & FOSTER, F. G. 1972. Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*, 2, 684-6.
- LAUER, C. J. 1997. *Der Schlaf bei psychiatrischen Erkrankungen. Der Beitrag der Polysomnographie zum Verständnis der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen*, München, MMV, Medizin-Verl.
- LOOMIS, A. L., HARVEY, E. N. & HOBART, G. 1937. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of experimental psychology*, 21, 127.
- MANN, J. J. 2005. The medical management of depression. *N Engl J Med*, 353, 1819-34.
- MARSHALL, L., HELGADOTTIR, H., MOLLE, M. & BORN, J. 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-3.
- MARSHALL, L., MOLLE, M., HALLSCHMID, M. & BORN, J. 2004. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci*, 24, 9985-92.
- MATHIS, J. 1995. The history of sleep research in the 20th century. *Praxis (Bern 1994)*, 84, 1479-85.
- MENARD, C., HODES, G. E. & RUSSO, S. J. 2015. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*.

- MINICHINO, A., BERSANI, F. S., BERNABEI, L., SPAGNOLI, F., VERGNANI, L., CORRADO, A., TADDEI, I., BIONDI, M. & DELLE CHIAIE, R. 2015. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves visuospatial memory, executive functions, and neurological soft signs in patients with euthymic bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2265-70.
- MUNZ, M. T., PREHN-KRISTENSEN, A., THIELKING, F., MOLLE, M., GODER, R. & BAVING, L. 2015. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Cell Neurosci*, 9, 307.
- MURPHY, M. J. & PETERSON, M. J. 2015. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin*, 10, 17-23.
- NISSEN, C., HOLZ, J., BLECHERT, J., FEIGE, B., RIEMANN, D., VODERHOLZER, U. & NORMANN, C. 2010. Learning as a model for neural plasticity in major depression. *Biol Psychiatry*, 68, 544-52.
- NITSCHKE, M., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2005. Pharmacological characterisation and modulation of neuroplasticity in humans. *Current Neuropharmacology*, 3, 217-229.
- NITSCHKE, M. A., BOGGIO, P. S., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2009a. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol*, 219, 14-9.
- NITSCHKE, M. A., KUO, M. F., KARRASCH, R., WACHTER, B., LIEBETANZ, D. & PAULUS, W. 2009b. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*, 66, 503-8.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-901.
- PASSMANN, S., KULZOW, N., LADENBAUER, J., ANTONENKO, D., GRITTNER, U., TAMM, S. & FLOEL, A. 2016. Boosting Slow Oscillatory Activity Using tDCS during Early Nocturnal Slow Wave Sleep Does Not Improve Memory Consolidation in Healthy Older Adults. *Brain Stimul*.
- PAULUS, W. 2003. Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 249-54.
- PREHN-KRISTENSEN, A., MUNZ, M., GODER, R., WILHELM, I., KORR, K., VAHL, W., WIESNER, C. D. & BAVING, L. 2014. Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls. *Brain Stimul*, 7, 793-9.
- RASCH, B. & BORN, J. 2013. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93, 681-766.
- RECHTSCHAFFEN, A. 1971. The control of sleep. *Human behavior and its control*, 88.

- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
- RIGONATTI, S. P., BOGGIO, P. S., MYCZKOWSKI, M. L., OTTA, E., FIQUER, J. T., RIBEIRO, R. B., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2008. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry*, 23, 74-6.
- SAHLEM, G. L., BADRAN, B. W., HALFORD, J. J., WILLIAMS, N. R., KORTE, J. E., LESLIE, K., STRACHAN, M., BREEDLOVE, J. L., RUNION, J., BACHMAN, D. L., UHDE, T. W., BORCKARDT, J. J. & GEORGE, M. S. 2015. Oscillating Square Wave Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Delivered During Slow Wave Sleep Does Not Improve Declarative Memory More Than Sham: A Randomized Sham Controlled Crossover Study. *Brain Stimul*, 8, 528-34.
- SELIGMAN, M. E. P. & PETERMANN, F. 1999. *Erlernte Hilflosigkeit*, Weinheim [u.a.], Beltz.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- SNYDER, H. R. 2013. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*, 139, 81-132.
- SQUIRE, L. R. & ZOLA, S. M. 1996. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13515-22.
- STICKGOLD, R. 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272-8.
- TEWES, U. 1991. *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 ; Handbuch und Testanweisung*, Bern [u.a.], Huber.
- VOLLMAYR, B. & GASS, P. 2013. Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell and Tissue Research*, 354, 171-178.
- WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., MORGAN, A., HOBSON, J. A. & STICKGOLD, R. 2002a. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35, 205-11.
- WALKER, M. P., LISTON, C., HOBSON, J. A. & STICKGOLD, R. 2002b. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Brain Res Cogn Brain Res*, 14, 317-24.
- WALKER, M. P. & STICKGOLD, R. 2004. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, 121-33.
- WEIß, R., PETERMANN, F. & JACOBS, C. 2007. Grundintelligenztest (CFT 20-R). *Diagnostica*, 53, 109-113.
- WESSEL, M. J., ZIMERMAN, M. & HUMMEL, F. C. 2015. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front Hum Neurosci*, 9, 265.

WESTERBERG, C. E., FLORCZAK, S. M., WEINTRAUB, S., MESULAM, M. M., MARSHALL, L., ZEE, P. C. & PALLER, K. A. 2015. Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiol Aging*, 36, 2577-86.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gedächtnis zeitliche Einteilung	8
Abbildung 2 Langzeitgedächtnis, modifiziert nach Squire und Zola (Squire und Zola, 1996) .	9
Abbildung 3 Schlaf-EEG Schema eines Hypnogramms.....	14
Abbildung 4 Ablauf der Studie	21
Abbildung 5 Zeitliches Schema einer Testnacht	23
Abbildung 6 Memory Kartenanordnung auf dem Bildschirm	25
Abbildung 7 Memory Auswertung.....	26
Abbildung 8 Analogskala	28
Abbildung 9 Elektrodenanordnung im 10-20-System, modifiziert nach Jasper (Jasper, 1958)	29
Abbildung 10 Elektrodenpositionen von C3 und C4 sowie Ableitung von EOG und EMG (Rechtschaffen und Kales, 1968)	30

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Soziodemographische Daten.....	32
Tabelle 2 Erfassung der Depression und Schlafqualität.....	33
Tabelle 3 Übersicht Medikation	34
Tabelle 4 Arbeitsgedächtnis und Alertness.....	36
Tabelle 5 Kognitive Flexibilität	36
Tabelle 6 Deklaratives Gedächtnis	37
Tabelle 7 Affektives Befinden	38
Tabelle 8 Schlafparameter	39

7.3 Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Robert Göder
Dr. med. Manuel Munz
Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH, Camus Kiel
Niemannsweg 147
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 21.8.2013

AZ: A 124/13 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Verbesserung von Schlaf und Kognition durch niederintense transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) bei Patienten mit einer Depression**
Studienprotokoll - aktuelle Version 19.7.2013,
Patienteninformation und Einverständniserklärung - überarbeitete Version mit Schreiben vom 14.8.2013, Formular für Patienten zur Aufwandsentschädigung,
Schreiben der Firma Neurocon mit Bestätigung zum CE-Zertifikat

Antragsteller: PD Dr. med. Robert Göder, Dr. med. Manuel Munz,
Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH, Camus Kiel

Datum des Erstatrages: 9.4.2013 (Eingang 25.4.2013)
Datum des überarb. Antrages: 14.8.2013 (Eingang 21.8.2013)

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben genannten Antrag gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Der verwendete neuroConn DC-Stimulator ist gemäß Angaben des Antrags CE-zertifiziert und die Studie unterliegt § 23 Medizinproduktgesetz.

Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

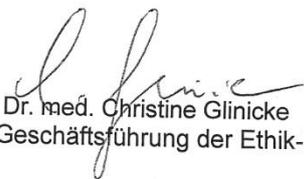
1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Projektleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.

3. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.

4. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beurteilt haben:

- Frau Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst (Dermatologie)
- Prof. Dr. med. N. Frey (Innere Medizin und Kardiologie)
- Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)
- Prof. Dr. med. H.M. Mehdorn (Neurochirurgie)
- Frau PD Dr. med. S. Nikolaus (Innere Medizin)
- PD Dr. med. D. Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)
- PD Dr. med. A. Rohr (Neuroradiologie)
- Prof. Dr. med. M. Schrappe (Pädiatrie)
- Frau Dr. M. Schwinge (Pröpstin i.R.)

7.4 Informationsblatt zur Studie



Zentrum für Integrative Psychiatrie - ZIP gGmbH
Campus Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel

**Zentrum für Integrative
Psychiatrie gGmbH**
Prävention - Therapie - Rehabilitation

Campus Kiel
Psychiatrie u. Psychotherapie
Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Psychosomatik u. Psychotherapie
Niemannsweg 147, 24105 Kiel
www.zip-kiel.de

Campus Lübeck
Psychiatrie u. Psychotherapie
Psychosomatik u. Psychotherapie
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
www.zip-lübeck.de

Ansprechpartner: Dr. med. Manuel Munz

**Tel.: 0431 9900 - 2580 Fax: 0431 9900- 5142
E-Mail: ManuelTobias.Munz@uksh.de**

Informationsblatt zur Studie:

Verbesserung von Schlaf und Gedächtnis durch niederintense transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) bei Patienten mit einer Depression

Liebe Patienten,

wir bitten sie hiermit um Mitwirkung an einer wissenschaftlichen Untersuchung. Untersucht werden soll, in wieweit eine niedrig dosierte Gleichstrombehandlung des Gehirns während des Schlafes den Schlaf und das Gedächtnis verbessert.

Wie Sie selbst möglicherweise auch schon für sich festgestellt haben, kann eine Depression dazu führen, dass man sich Dinge nicht mehr so gut merken kann und oder Konzentrationsschwierigkeiten hat. Dies stellt eine Auswirkung der Depression dar, die die Leistungsfähigkeit mindern und die Alltagsbewältigung für Patienten mit einer Depression erschweren kann. Neuere wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass der Schlaf eine wichtige Rolle für die Konzentrationsfähigkeit und dafür spielt, dass man Dinge länger und besser behalten oder ausführen kann. Da nun bei einer Depression auch der Schlaf gestört ist, halten wir es für möglich, dass diese Schlafstörung die Gedächtnis- und Konzentrationsdefizite bedingt. Wir wollen untersuchen, ob eine niedrig dosierte Strombehandlung des Gehirns von insgesamt 30 Minuten Dauer zu Beginn des Schlafes, die den Tiefschlaf unterstützen soll, einen positiven Effekt auf den Schlaf hat und damit das Gedächtnis und die Konzentration verbessern kann. Wir denken, dass dies ein sehr großer Gewinn für betroffene Menschen wäre. Die Stimulation erfolgt mit einer niedrigen Stromdichte von $0,517 \text{ mA} / \text{cm}^2$. Damit werden Potentialfelder hervorgerufen, die den normalen Potentialfeldern im Gehirn entsprechen. Um dies zu erreichen wird eine Spannung von etwa 1 Volt benötigt, also weniger, als was eine herkömmliche Batterie hervorbringt.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Sitz und Amtsgericht Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen: 260102376 (KI)
260102537 (HL)

Geschäftsführung:
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Bankverbindung:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 900 258 67
BLZ 210 501 70
IBAN: DE05 2105 0170 0090 0258 67



Es ist allerdings wissenschaftlich noch nicht bewiesen, dass unsere Annahmen für den speziellen Fall von Depression und ihrer Behandlung richtig sind. Daher führen wir diese wissenschaftliche Untersuchung durch und möchten Sie bitten, daran teilzunehmen. Die Untersuchung wird folgendermaßen ablaufen:

Zunächst wird in einem Gespräch noch einmal die Diagnose überprüft. Bei den Schlaflaboruntersuchungen sind sie für 2 x 2 Nächte im Abstand von 1 Woche in unserem Schlaflabor. Dazu werden sie am Abend von ihrer Station abgeholt oder kommen ambulant dorthin. Die Untersuchung verläuft, wie auf der nächsten Seite näher dargestellt. Das Ankleben und wieder Entfernen der Elektroden kann in sehr seltenen Fällen zu einer leichten, umschriebenen Hautrötung führen, die von selbst wieder weggeht, weitere Beschwerden sind nicht zu erwarten.

Die jeweils erste Nacht im Schlaflabor in beiden Wochen dient der Gewöhnung an die spezielle Umgebung im Schlaflabor. In der jeweils zweiten Nacht erfolgt die eigentliche Behandlung (zufällig ausgewählt einmal eine tatsächliche Behandlung und einmal eine Scheinbehandlung). Vor und nach der Schlaflaboruntersuchung führen wir testpsychologische Untersuchungen durch. Ferner wird zu diesen Zeitpunkten mittels festgelegter Fragebögen ihr Krankheitszustand erfasst. Während der gesamten Zeit werden Sie von ihrem Stationstherapeuten bzw. ambulanten Therapeuten nach den im Hause gültigen Leitlinien zur Behandlung der **Depression** weiterbehandelt.

Die Anwendung von Strom (insgesamt 30 Minuten) findet während des Schlafens statt. Im Wachzustand könnte in seltenen Fällen ein leichtes Kribbelgefühl auf der Kopfhaut bemerkt werden. Da die Behandlung allerdings während des Schlafens auftritt, werden Sie nichts davon merken. Andere Nebenwirkungen sind bisher nicht aufgetreten. Frauen im gebärfähigen Alter können an der Studie teilnehmen, wenn eine aktuelle Schwangerschaft mittels eines Schwangerschaftstestes ausgeschlossen worden ist.

In dem Schlaflaborraum, in dem Sie schlafen, befindet sich an der Decke eine Videokamera. Diese ist aus Gründen der Sorgfalt und zu Ihrer Sicherheit, damit die Nachtwachen, die sich im Zentralraum des Schlaflabors befinden, jederzeit Sichtkontakt mit Ihrem Schlafraum haben. Die Videoaufzeichnungen werden anschließend sofort wieder gelöscht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen geben wir Ihnen persönlich später gerne bekannt, wenn die gesamte Studie abgeschlossen ist. Für Ihre Fragen dazu stehen wir gerne jederzeit zur Verfügung.

Auf der folgenden Seite geben wir ihnen einen Überblick über den Ablauf der von uns geplanten Untersuchung im Schlaflabor (einschließlich der testpsychologischen Untersuchungen). Die Studie ist nach 1 Woche beendet.



Nacht: 1

Abends Beginn gegen 21:00 Uhr
Ausfüllen eines Fragebogens zu den Schlafgewohnheiten.
Befestigung der Elektroden an festgelegten Punkten des Kopfes
Nachtruhe gegen 22:30 Uhr

Morgens Weckzeit: etwa 6:30 Uhr
Entfernung der Elektroden
Anschließende Teilnahme am Stationsalltag

Nacht: 2

Abends Beginn gegen 20:00 Uhr
Befestigung der Elektroden
Durchführung einiger Tests (z.B. Memoryspiel und Koordinationstest; Dauer: ca. 30 Minuten)
Nachtruhe gegen 22:30 Uhr
Schein- oder Stimulationsbehandlung nach dem Einschlafen für 30 Min

Morgens Weckzeit: etwa 6:30 Uhr
Entfernung der Elektroden
Durchführung des zweiten Testteils (siehe oben)
gegen 7:30 Uhr Ende der Untersuchung

Nacht: 3 (eine Woche später zur erneuten Eingewöhnung)
Ablauf wie Nacht 1.

Nacht: 4 (direkt nach Nacht 3)
Der Ablauf der Nacht entspricht der 2. Nacht

7.5 Einverständniserklärung der Probanden



**Zentrum für Integrative
Psychiatrie gGmbH**
Prävention - Therapie - Rehabilitation

Campus Kiel
Psychiatrie u. Psychotherapie
Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Psychosomatik u. Psychotherapie
Niemannsweg 147, 24105 Kiel
www.zip-kiel.de

Campus Lübeck
Psychiatrie u. Psychotherapie
Psychosomatik u. Psychotherapie
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
www.zi-p-luebeck.de

Ansprechpartner: Dr. med. Manuel Munz

Tel.: 0431 9900-2473 Fax: 0431 9900-5142
E-Mail: ManuelTobias.Munz@uksh.de

Einverständniserklärung zur Studie:

Verbesserung von Schlaf und Gedächtnis durch niederintense transkranielle Gleichstrombehandlung (tDCS) bei Patienten mit einer Depression

Ich erkläre mein Einverständnis für die Teilnahme an oben beschriebener Untersuchung. Ich bin über Sinn und Ablauf dieser Untersuchung ausreichend aufgeklärt worden, alle meine Fragen wurden beantwortet. Bei im Verlauf der Untersuchung noch auftretenden Fragen kann ich mich jederzeit an meine behandelnden und die unterzeichnenden Ärzte und Therapeuten wenden. Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten aufgezeichnet und zur Auswertung der Ergebnisse pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung und kodiert) verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Datenverarbeitende Stelle im Sinne des Landesdatenschutzgesetzes Schleswig-Holstein ist das Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP gGmbH) / das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (*Campus Kiel*). Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu. Bei Widerruf meines Einverständnisses zu dieser Studie werden auch alle meine im Rahmen der Studie bereits gewonnenen Daten vernichtet. Sollte zum Zeitpunkt meines Widerrufs die gesamte Studie jedoch bereits abgeschlossen und zur Veröffentlichung in wissenschaftlichen Fachzeitschriften eingereicht bzw. veröffentlicht sein, so können meine in der Veröffentlichung verwendeten Daten aus wissenschaftsdokumentatorischen Gründen nicht mehr vernichtet werden, in möglichen weiteren Publikationen werden die Daten aber nicht mehr verwendet. Die Abgabe dieser Einverständniserklärung erfolgt vollkommen freiwillig.



Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Sitz und Amtsgericht Kiel 501 HRB 6088
USI-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen: 260102376 (KI)
260102537 (HL)

Geschäftsführung:
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Bankverbindung:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 900 258 67
BLZ 210 501 70
IBAN: DE05 2105 0170 0090 0258 67



Ich weiß, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Untersuchung zurücktreten kann und mir daraus für meine weitere Behandlung keine Nachteile entstehen.

..... Kiel, den.....

Name Patientin / Patient

.....

Unterschrift Patientin / Patient

Unterschrift Aufklärender Arzt

7.6 Testmaterialien

7.6.1 Kurzversion der Hamilton Depressionsskala

Probandennummer: _____

Datum: _____

Studienleiter: _____

Hamilton Depression Scale

Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Keine | (0) |
| Nur auf Befragen geäußert | (1) |
| Vom Patienten spontan geäußert | (2) |
| Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) | (3) |
| Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus | (4) |

Schuldgefühle

- | | |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Keine | (0) |
| Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben | (1) |
| Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“ | (2) |
| Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn | (3) |
| Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen | (4) |

Suizid

- | | |
|----------------------------------------------|-----|
| Keiner | (0) |
| Lebensüberdruß | (1) |
| Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod | (2) |
| Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten | (3) |
| Suizidversuche (jeder ernste Versuch =4) | (4) |

7.6.2 Analogskala



Zentrum für Integrative Psychiatrie - ZIP gGmbH
Campus Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel

Wie fühlen Sie sich im Moment?

Bitte markieren Sie jeweils auf der Linie die zu ihrer Stimmung passende Stelle!

Beispiel:

Negativ _____ positiv

Betrachten Sie die Endpunkte der Linie als unerreichbare Extreme. Ihre Gefühle liegen also irgendwo dazwischen.

Wie fühlen Sie sich im Moment?

wach _____ schläfrig

fröhlich _____ traurig



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Sitz und Amtsgericht Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen: 260102376 (KI)
260102537 (HL)

Geschäftsführung:
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Bankverbindung:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 90 025 867
BLZ 210 501 70
IBAN: DE05 2105 0170 0090 0258 67
SWIFT/BIC: NOLA DE 21 KIE



7.6.3 Zahlennachsprechen

Set 1 : Lernen

Code: 37_3

Datum: 01.12.2014

Zahlen nachsprechen vorwärts ZN-V

	1. Versuch	Punkte	2. Versuch	Punkte	0, 1 oder 2 Punkte
1.	2-9	0 1	4-6	0 1	0 1 2 3
2.	3-8-6	0 1	6-1-2	0 1	0 1 2 3
3.	3-4-1-7	0 1	6-1-5-8	0 1	0 1 2 3
4.	8-4-2-3-9	0 1	5-2-1-8-6	0 1	0 1 2 3
5.	3-8-9-1-7-4	0 1	7-9-6-4-8-3	0 1	0 1 2 3
6.	5-1-7-4-2-3-8	0 1	9-8-5-2-1-6-3	0 1	0 1 2 3
7.	1-8-4-5-9-7-6-3	0 1	2-9-7-6-3-1-5-4	0 1	0 1 2 3
8.	5-3-8-7-1-2-4-6-9	0 1	4-2-6-9-1-7-8-3-5	0 1	0 1 2 3

Rohwertsumme vorwärts ZN-V: _____
(Max. = 16)

Zahlen nachsprechen rückwärts ZN-R

	1. Versuch	Punkte	2. Versuch	Punkte	0, 1 oder 2 Punkte
B	2-5		8-9		
1.	5-4	0 1	4-6	0 1	0 1 2 3
2.	6-8	0 1	9-7	0 1	0 1 2 3
3.	8-1-7	0 1	5-8-3	0 1	0 1 2 3
4.	1-5-3-9	0 1	2-7-3-6	0 1	0 1 2 3
5.	7-4-6-8-1	0 1	3-1-2-8-5	0 1	0 1 2 3
6.	4-9-8-5-3-2	0 1	6-9-1-4-3-7	0 1	0 1 2 3
7.	2-8-3-5-6-7-9	0 1	7-8-1-3-5-2-4	0 1	0 1 2 3
8.	9-3-4-1-6-5-8-2	0 1	7-5-4-1-3-8-2-9	0 1	0 1 2 3

Rohwertsumme vorwärts ZN-R: _____
(Max. = 16)

Gesamtrohwert: _____

Wertpunkte: _____

Set 1: Abruf

Code: 37_4

Datum: 02.12.2014

Zahlen nachsprechen vorwärts ZN-V

	1. Versuch	Punkte	2. Versuch	Punkte	0, 1 oder 2 Punkte
1.	9-7	0 1	2-4	0 1	0 1 2 3
2.	1-6-4	0 1	4-8-9	0 1	0 1 2 3
3.	1-2-8-5	0 1	4-8-3-6	0 1	0 1 2 3
4.	6-2-9-1-7	0 1	3-9-8-6-4	0 1	0 1 2 3
5.	1-6-7-8-5-2	0 1	5-7-4-2-6-1	0 1	0 1 2 3
6.	3-8-5-2-9-1-6	0 1	7-6-3-9-8-4-1	0 1	0 1 2 3
7.	8-6-2-3-7-5-4-1	0 1	9-7-5-4-1-8-3-2	0 1	0 1 2 3
8.	3-1-6-5-8-9-2-4-7	0 1	2-9-4-6-8-5-7-1-3	0 1	0 1 2 3

Rohwertsumme vorwärts ZN-V: _____
(Max. = 16)

Zahlen nachsprechen rückwärts ZN-R

	1. Versuch	Punkte	2. Versuch	Punkte	0, 1 oder 2 Punkte
B	3-6		9-1		
1.	6-5	0 1	5-7	0 1	0 1 2 3
2.	7-9	0 1	1-7	0 1	0 1 2 3
3.	9-2-8	0 1	6-9-4	0 1	0 1 2 3
4.	2-6-4-1	0 1	3-8-4-7	0 1	0 1 2 3
5.	8-5-7-9-2	0 1	4-2-3-9-6	0 1	0 1 2 3
6.	5-1-9-6-4-3	0 1	7-1-2-5-4-8	0 1	0 1 2 3
7.	3-9-4-6-7-8-1	0 1	8-9-2-4-6-3-5	0 1	0 1 2 3
8.	1-4-5-2-7-6-9-3	0 1	8-6-5-2-4-9-7-3	0 1	0 1 2 3

Rohwertsumme vorwärts ZN-R: _____
(Max. = 16)

Gesamtrohwert: _____

Wertpunkte: _____

7.7 Stimulationsprotokoll

Studie_DEPSTIM

Stimulationsprotokoll

ID: xx_p

Datum: xxxxxxxx

Parameter der DC-Stimulation

- **Stimulation:**
 Signalart: Sinusimpuls
 Stromstärke: 250mA
 Frequenz: 0,75 Hz
 Dauer: 300 s
- **Pause:**
 Dauer: 60s
- **Zyklus:**
 Art: normal
 Anzahl: 5
- **System:**
 trigger input: repetitive

Impedanzen Stimulatorelektroden direkt vor der Stimulation				
		≤5 kΩ	≤10 kΩ	>10 kΩ
F3	(F3)			
A1	(A1)			
F4	(F4)			
A2	(A2)			

Beginn der Stimulation_1:..... Uhr

Ende der Stimulation_1:.....Uhr

Beginn der Stimulation_2:.....Uhr

Ende der Stimulation_2:..... Uhr

Beginn der Stimulation_3:..... Uhr

Ende der Stimulation_3:..... Uhr

Beginn der Stimulation_4:..... Uhr

Ende der Stimulation_4:..... Uhr

Beginn der Stimulation_5:..... Uhr

Ende der Stimulation_5:..... Uhr

Beobachtungen und Besonderheiten:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Unterschrift des ausführenden Arztes:.....

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Robert Göder für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die ausgezeichnete Betreuung, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit eine große Hilfe war.

Herrn Prof. Dr. med. Fritz Hohagen danke ich für die Ermöglichung der Studiendurchführung und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. med. Manuel Munz, der die Studie mit geplant und uns bei ihrer Durchführung von der Patientenrekrutierung bis zur Stimulation hervorragend unterstützt hat.

Herrn PD Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen danke ich ganz herzlich für die Hilfe und die guten Ideen bei der Planung und Auswertung der Testungen.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Schlaflabors aus dem Zentrum für integrative Psychiatrie für die Betreuung unserer Probanden während der Nacht. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Dipl.-Psych. Sara Weinhold für die zuverlässige Unterstützung bei den Testungen am Morgen und bei Frau Nicola Wendisch für die Hilfe bei den Auswertungen bedanken.

Auch Frau Susanne Kell und Frau Petra Schneckenburger möchte ich für die geduldige Einführung in die Datenverarbeitung danken.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern der Station P5 des Zentrums für integrative Psychiatrie für die Hilfsbereitschaft bei der Patientenrekrutierung.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin und Studienkollegin Anna Nietzsche, mit der ich gemeinsam die Testungen durchgeführt habe. Wir konnten uns immer gut ergänzen und so war die Arbeit auch in anstrengenden Phasen halb so schlimm.

Zum Schluss gilt mein ganz persönlicher Dank meinen Eltern und Hendrik, die mich während meines gesamten Studiums und beim Schreiben dieser Arbeit wundervoll unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sarah Giulietta Ahlich
Geburtstag: 26.10.1989
Geburtsort: Braunschweig
Familienstand: ledig, eine Tochter

Schulbildung

1996 – 1998 Grundschule Klint, Braunschweig
1998 – 2000 Grundschule Wallschule, Oldenburg
2000 – 2002 OS Paulusschule, Oldenburg
2002 – 2009 Liebfrauenschule, Oldenburg, erreichter Schulabschluss: Abitur

Auslandserfahrung

08/2009 – 08/2010 Freiwilliger Dienst in einer Behindertentagesstätte in Santiago, Chile im Rahmen des „weltwärts“- Programmes

Studium

Seit 10/2010 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
09/2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

08/2013 Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Krankenhaus Kiel
09/2013 Praxis für Endokrinologie, Dr. Droste Oldenburg
10/2013 Psychiatrie, Zentrum für integrative Psychiatrie Kiel
03/2014 Kinderarztpraxis Dr. Möller/ Dr. Buchholz-Berdau, Kiel
08/2014 Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Oldenburg
10/2014 Neurologie, UKSH Kiel
03/2015 Pulmonologie, Mater Dei Hospital, Malta

Praktisches Jahr

05-09/2016 Innere Medizin, imland Klinik Eckernförde
09-12/2016 Gynäkologie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
01-04/2017 Chirurgie, UKSH Kiel

Veröffentlichung

Kongressvortrag und Abstract beim 49.BMT Kongress in Lübeck, 16.-18.09.2015:
„Transcranial direct current stimulation during sleep in patients with psychiatric disorders“
Robert Göder, Sarah Ahlich, Anna Nietzschmann, Manuel Munz (University Hospital
Schleswig-Holstein, DE)