

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Kommissarischer Direktor: Professor Hohagen  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

EFFEKTE DER TRANSKRANIELLEN STROMSTIMULATION IM  
SCHLAF  
AUF BEFINDLICHKEIT UND PROZEDURALES GEDÄCHTNIS BEI  
PATIENTEN MIT SCHIZOPHRENIE

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde einer Doktorandin der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

BENTE BEITH  
aus Kiel

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.- Psych. Alexander Prehn-Kristensen, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2018

zum Druck genehmigt, Kiel den 23.07.2018

## **Inhaltsverzeichnis:**

### 1. Kapitel: Einleitung

1.1 Grundlagen Schizophrenie.....	1
1.2 Grundlagen Schlaf.....	3
1.3 Grundlagen Gedächtnis.....	6
1.4 Schlaf und Gedächtnis.....	6
1.5 Schizophrenie und Schlaf.....	7
1.6 Schizophrenie und Gedächtnis .....	7
1.7 Strombehandlungen in der Medizin.....	9
1.8 Fragestellung.....	10

### 2. Kapitel: Methodik

2.1 Studienteilnehmer.....	11
2.2 Studiendesign.....	11
2.3 Einschätzung der Psychopathologie.....	12
2.4 Polysomnographie.....	13
2.5 Transkranielle niederintense Strom Stimulation.....	15
2.6 Verwendete neuropsychologische Tests.....	16
2.7 Schlaffragebogen.....	18
2.8 Statistische Auswertung.....	18

### 3. Kapitel: Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv.....	19
3.2 Schlafparameter.....	21
3.3 Neuropsychologische Testung.....	22
3.4 Selbstbeurteilung des Affekts.....	24

### 4. Kapitel: Diskussion

4.1 Patientenkollektiv.....	25
-----------------------------	----

4.2 Stimmung.....	25
4.3 Gedächtnisleistungen bei Schizophrenen.....	28
4.4 Schlafparameter.....	29
4.5 Beantwortung der Fragestellungen.....	30
5. Kapitel: Zusammenfassung .....	31
6. Kapitel: Anhang .....	32
7.Kapitel: Literaturverzeichnis .....	33
Danksagung .....	37

## **1. Einleitung**

### **1.1 Grundlagen Schizophrenie**

Im Jahr 1896 beschrieb E. Kraepelin das Krankheitsbild der Schizophrenie als Dementia praecox. Er legte besonderen Wert auf den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung. 1911 führte E. Bleuler den Begriff der Schizophrenie ein. Für ihn spielte die aktuelle Symptomatik, die er in Grundsymptome und akzessorische Symptome unterteilte, die größere Rolle. Im weiteren Verlauf verfasste K. Schneider Erst- und Zweitrangsymptome, die in die Kriterien der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD 10) und Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) als Diagnosekriterien für die Schizophrenie Eingang gefunden haben.

Die Wahrscheinlichkeit in seinem Leben an einer Schizophrenie zu erkranken beträgt 1 %. Frauen und Männer erkranken ungefähr gleich häufig, wobei der Manifestationsgipfel der Männer bei ca. 18- 25 Jahren liegt und der der Frauen bei ca. 25 -35 Jahren. Die Erkrankung kommt in allen Rassen und Kulturen gleich häufig vor. Bis heute ist nicht vollständig geklärt wie und warum es zum Ausbruch einer Schizophrenie kommt. Aber es gibt verschiedene Ansätze und Hypothesen, die im folgenden kurz erläutert werden sollen.

Man geht heute davon aus, dass viele verschiedene Faktoren zum Erkrankungsbild der Schizophrenie führen. Zum einen geht man von einer genetischen Komponente aus. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer multifaktoriellen polygenetischen Vererbung. Veränderungen in Neurotransmittersystemen findet man unter anderem im dopaminergen, glutamatergen und dem serotonergen System. Bei ersterem geht man von einer dopaminergen Überaktivität in limbischen Hirnregionen zur Erklärung der Positivsymptome und einer dopaminergen Unteraktivität in frontalen Hirnregionen zur Erklärung der Negativsymptome aus. Beim glutamatergen System wird eine Unteraktivität vermutet. Durch die Gabe von atypischen Neuroleptika wie Clozapin oder Risperidon werden serotonerge Rezeptoren blockiert, was auf eine Mitbeteiligung dieses Systems schließen lässt. Ausserdem wurde postmortal bei schizophrenen Patienten eine Veränderung der serotonergen (5-HT<sub>2</sub>-) Rezeptoren gefunden.

Weiterhin gibt es psychosoziale Komponenten, die zu einer Entstehung einer

Schizophrenie beitragen können. Hierzu zählt man ungünstige Familienatmosphären und besonders schwerwiegende Krisen und Stress, die ein Kind durchlebt (wie z.B. Scheidung der Eltern, Alkoholismus oder Gewalt in der Familie, Heimkindheit u.a). Erwähnt sei hierzu auch das Double-bind Verhalten als möglichen verstärkenden Faktor für die Entstehung einer Schizophrenie. Es wird ein bestimmtes Vorgehen vorgeschlagen und gleichzeitig bei Ausführung non-verbal mitgeteilt, dass das Vorgehen nicht richtig ist. Egal wie das Kind sich entscheidet, es ist immer falsch.

Es gibt weiter Umweltfaktoren wie z.B. Virusinfektionen, Komplikationen während der Schwangerschaft, Geburt in Großstädten u.a., die die Entstehung einer Schizophrenie fördern.

Bis heute ist für die Diagnose der Schizophrenie der psychopathologische Befund und der Verlauf der Erkrankung von großer Bedeutung.

Zur Hilfe nimmt man sich die Definition des ICD-10 ( Internationale Klassifikation der Erkrankungen):

Allgemeine Charakteristika der Schizophrenie sind Störungen des Denkens und der Wahrnehmung und unangemessene Affekte. Die Symptome können akut oder schleichend einsetzen.

Symptomgruppen, die nach ICD- 10 für die Diagnosestellung wichtig sind, lassen sich wie folgt unterteilen:

1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3. kommentierende oder sich unterhaltende Stimmen
4. anhaltender, kulturell unangemessener oder unrealistischer Wahn
5. Halluzinationen aller Sinnesmodalitäten, die von Wahngedanken oder überwertigen Ideen begleitet sind.
6. Gedankenabreissen oder -einschiebungen, so dass es zu Zerfahrenheit, Neologismen oder Danebenreden kommt
7. katatone Symptome, z. B. Haltungstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Mutismus, Stupor etc.
8. negative Symptome (Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung)

9. Verhaltensänderungen, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich verlorenen Haltung und sozialem Rückzug äußern

Für die Diagnosestellung einer Schizophrenie müssen ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1–4 oder mindestens zwei der Gruppen 5–8 vorhanden sein, die über einen Zeitraum von mindestens einen Monat auftreten.

Die Behandlung der Schizophrenie setzt sich aus Pharmakotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie und Psychoedukation zusammen. Sie kann überwiegend ambulant erfolgen, was unter anderem mit dem zunehmendem Einsatz von Antipsychotika zusammenhängt. Die pharmakologische Therapie mit Neuroleptika steht bei der Schizophrenie im Vordergrund. Die Wirkung dieser Medikamente beruht auf 2 Mechanismen. Zum einen werden die Patienten akut psychomotorisch gedämpft und zum anderen tritt nach Tagen bis Wochen eine antipsychotische Wirkung auf. Als primärer Mechanismus wird die Blockade von Dopamin-2 Rezeptoren im mesolimbischen System vermutet.

Patienten mit Schizophrenie leiden unter anderem an Schlaf- und Gedächtnisstörungen. Es bietet sich an, zu untersuchen, ob die tDCS eine signifikante Verbesserung dieser Symptome bringen kann. Dazu werden die Patienten zum einen über Nacht polysomnographisch untersucht und zum anderen werden neuropsychologische Tests vor und nach der Stimulation durchgeführt. Ausserdem wird ein Fragebogen zum subjektiven Befinden ausgewertet.

## **1.2 Grundlagen Schlaf**

Der Schlaf ist für den Menschen überlebensnotwendig. Er dient der Erholung des Körpers. Es tritt eine Bewusstseinsminderung auf, die jedoch jederzeit durch innere oder äußere Reize beendet werden kann. Zusätzlich kommt es zu typischen vegetativen Veränderungen wie Bradykardie, Bradypnoe, Muskelhypotonie, Absinken der Körpertemperatur und des Blutdrucks. Bestimmte endokrine Systeme hingegen sind im Schlaf deutlich aktiver als im Wachzustand.

Erforscht werden aktuell Funktionen des Schlafes wie z.B. die Bedeutung für Lern-

und Gedächtnisleistungen, die Auswirkung auf das Immunsystem und auf Stoffwechselprozesse.

Die Untersuchung des Schlafes erfolgt im Schlaflabor durch die Polysomnographie. Anhand von EEG, EMG und EOG kann die Schlafarchitektur ermittelt werden. Der Schlaf wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Zuerst einmal wird zwischen REM (Rapid Eye Movement) und Non-REM- Schlaf unterschieden.

Den Non-REM- Schlaf kann man nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) wie folgt in 4 verschiedene Stadien einteilen: (siehe auch Abb.1)

#### Stadium 1:

- Einschlafstadium
- EEG: Theta- Wellen mit einer Frequenz von 4-8 Hz > 50 % der 30s Epoche
- vereinzelt Vertexwellen

#### Stadium 2:

- der normale Schlaf
- EEG: Schlafspindeln (Frequenz von 11-16 Hz) , K-Komplexe

#### Stadium 3 und 4:

- Tiefschlaf
- Delta Wellen mit einer Frequenz von < 2 Hz über 20 % des Anteils

Während des REM-Schlafes findet überwiegend das szenische Träumen statt. Es kommt zu raschen Augenbewegungen und Muskelentspannung.



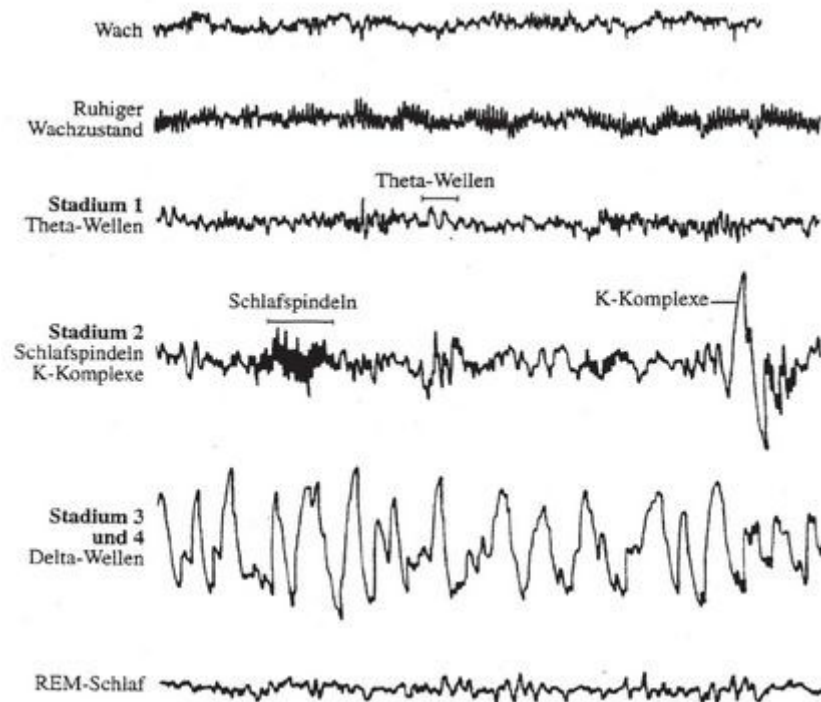


Abb. 1 EEG-Ableitung der einzelnen Schlafstadien (Quelle: jesus.ch: Was ist ein Schlaflabor? 2006)

Diese Schlafstadien treten in zyklischer Form auf, wobei erst die Non-REM-Schlafstadien durchlaufen werden und dann eine REM-Phase erfolgt (siehe Abb.2). Pro Nacht wird der Zyklus ca. 4-5 Mal wiederholt. Die Dauer der REM-Phasen nimmt im Laufe der Nacht zu, während die Dauer der Tiefschlafphasen abnimmt.

Stadium 1 und 2 nehmen ca. 50- 60 %, Stadium 3 und 4 15-25% und der REM-Schlaf 20-25 % der Gesamtschlafzeit in Anspruch.

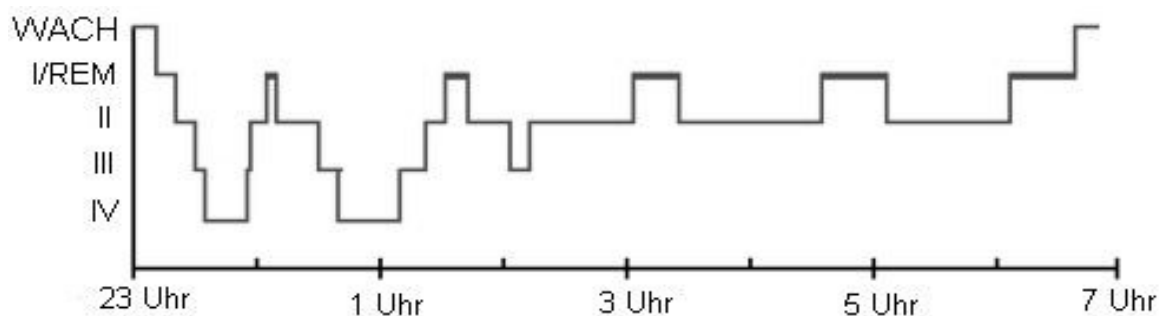


Abb. 2 Schlafarchitektur eines gesunden Erwachsenen

### **1.3 Grundlagen Gedächtnis**

Unter Gedächtnis versteht man die Fähigkeit des Gehirns verschiedene Informationen zu speichern, zu assoziieren und später wieder abrufen zu können (Erinnerung). Dies geschieht durch ein komplexes Zusammenspiel einzelner Hirnregionen. Einteilen kann man das Gedächtnis nach Sensorischem Gedächtnis, Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis. Beim Langzeitgedächtnis kann man wiederum das prozedurale und deklarative Gedächtnis unterscheiden. Diese Unterscheidung ist für unsere Studie relevant, weswegen die beiden Unterteilungen hier näher beschrieben werden.

#### Prozedurales Gedächtnis

Das prozedurale Gedächtnis wird auch als implizites oder Verhaltensgedächtnis bezeichnet. Es ist für das Erlernen von Fähigkeiten und Gewohnheiten zuständig. Verantwortlich für diese Art von Gedächtnis sind folgende Hirnregionen: die Basalganglien, das Kleinhirn und der motorische Kortex. Die Verhaltensweisen werden ganz überwiegend ohne Beteiligung des Bewusstseins erworben und wiedergegeben. Beispiele hierfür sind Gehen, Tanzen, Autofahren, Klavier spielen und Spiegelzeichnen.

#### Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis wird auch als explizites oder Wissensgedächtnis bezeichnet. Gelernte Fakten und Ereignisse werden bewusst wiedergegeben.

Unterscheiden kann man hier nochmal zwischen dem semantischen und episodischen Gedächtnis. Ersteres speichert das Wissen über Fakten, letzteres autobiographische Erlebnisse. Hier spielt vor allem der Neokortex und der Temporallappen mit dem Hippocampus eine Rolle.

### **1.4 Schlaf und Gedächtnis**

Der Schlaf dient nicht nur der Erholung, eine weitere Funktion des Schlafes ist es, das Gedächtnis zu festigen, Gelerntes zu speichern und zu verarbeiten, um es dann später wieder abrufen zu können, bzw. sich zu erinnern. Die Verfestigung und Konsolidierung des Gedächtnisses geschieht während der verschiedenen

Schlafphasen.

So fanden Ellenbogen et al. 2009 in einer Studie heraus, dass Probanden bessere Leistungen in einem Wortpaartest zeigten, nachdem sie geschlafen hatten, als eine zweite Gruppe, die nach dem Lernen wach blieb und den Test dann absolvierten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch schon Philal und Born (1997). Sie führten zusätzlich zu dem Wortpaartest den Spiegelzeichentest ( Erklärung dazu siehe unter 3.3.) durch. Sie verglichen den Schlaf der ersten und der zweiten Nachthälfte miteinander. Die Probanden konnten sich mehr Wortpaare merken, wenn sie diese vor der ersten Nachthälfte lernten und dann 4 Stunden schliefen als wenn sie dies in der zweiten Nachthälfte taten. Auch beim Spiegelzeichnen kam es nach dem Schlaf zu besseren Leistungen, aber insbesondere nach Schlaf in der 2. Nachthälfte.

Insgesamt schlossen die Autoren, dass der Tiefschlaf die deklarativen Gedächtnisleistungen fördert und der REM-Schlaf das prozedurale Lernen. Denn der Tiefschlaf dominiert eher die erste Nachthälfte und der REM-Schlaf die zweite Nachthälfte.

### **1.5 Schizophrenie und Schlaf**

Dass schizophrene Patienten unter Schlafstörungen leiden, untersuchten Haffmans et al. (1994) für eine Studie. Dabei gaben 37,6% an, generell an Schlafstörungen zu leiden, unter Einschlafstörungen hingegen 26% und 16 % beklagten frühes morgendliches Erwachen. Diese Ergebnisse konnten anhand polysomnographischer Untersuchungen bestätigt werden.

Es gibt zahlreiche Studien, die belegen, dass bei den meisten schizophrenen Patienten eine Veränderung der Schlafarchitektur vorliegt. So konnten Tandon et al. 1992 Einschlafstörungen und Störungen der Schlaferhaltung, eine verminderte Gesamtschlafzeit, eine schlechte Schlafeffizienz und eine verkürzte REM-Latenz bei schizophrenen Patienten feststellen.

Ein häufiges Merkmal des Schlafes bei schizophrenen Patienten ist das Tiefschlafdefizit. Etliche Studien belegen diesen Befund (Keshavan et al,1998; Göder et al. 2004, Yang et al. 2006, Sarkar et al. 2010).

Weiterhin konnte bei einer Gruppe von schizophrenen Patienten bei denen die Positivsymptomatik im Vordergrund steht eine erhöhte REM-Dichte festgestellt

werden (Rotenberg et al. 1997).

In einer ersten Studie fanden Ferrarelli et al. 2007 heraus, dass schizophrene Patienten erhebliche Defizite an Schlafspindeln haben, was auf eine Störung des Nucleus reticularis hindeutet, der für ihre Induktion zuständig ist. Es waren die Dauer, die Amplitude und die Anzahl der Schlafspindeln erniedrigt. In einer Folgestudie 2010 von Ferrarelli et al. konnte dies bestätigt werden. Es gab ausserdem Hinweise, dass die antipsychotischen Medikamente keinen negativen Einfluss auf die Schlafspindelaktivität haben. In einer Mittagsschlaf-Studie des Kieler Schlaflabors wurde die verminderte Spindelaktivität bei Patienten mit Schizophrenie bestätigt (Seeck-Hirschner et al. 2010).

### **1.6 Schizophrenie und Gedächtnis**

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit den kognitiven Defiziten bei schizophrenen Patienten beschäftigt haben (Goldberg et al. 1993) Meist findet man sie schon im Prodromalstadium der Erkrankung, wenn noch keine anderen Symptome zu erkennen sind. So wurden unter anderem Aufmerksamkeitsstörungen, Defizite im Bereich des deklarativen und des prozeduralen Gedächtnis festgestellt (Schmand et al. 1992, Ragland et al. 1998)

Forest et al. berichteten 2007 davon, dass schizophrene, unmedizierte Patienten eine längere Reaktionszeit bei verschiedenen Aufmerksamkeitstests hatten als gesunde Probanden.

Beim deklarativen Gedächtnis ist vor allem das episodische Gedächtnis mehr beeinträchtigt als das semantische Gedächtnis. Auch die Abruffunktion ist mehr gestört als die Erinnerungsfunktion (Heckers 2002).

In vielen Studien wurde auch die prozedurale Gedächtnisleistung schizophrener Patienten untersucht. Oft schnitten die Patienten grundsätzlich nicht schlechter ab als die gesunden Probanden. Jedoch fanden Manoach et al. 2004 und in einer Folgestudie 2009 heraus, dass sich die Leistungen bei einem MST (finger tapping motor sequence task) in der gesunden Kontrollgruppe um 11% verbesserten, hingegen in der Patientengruppe um 4 % verschlechterten, nachdem sie eine Nacht geschlafen hatten. Bei dem in dieser Studie durchgeführten MST muss der Proband so schnell und korrekt wie möglich eine Sequenz von 4 Zahlen mit den Fingern der

linken Hand die mit den Zahlen gekennzeichneten Tasten drücken. Jede Sitzung bestand aus 12 Versuchen mit jeweils 30 Sekunden Pause zwischendurch. Jeder dieser 12 Versuche wurde nach der Anzahl der Fehler und der Anzahl der korrekten Sequenzen ausgewertet (Manoach et al. 2009).

### **1.7 Transkranielle Stromstimulation in der Medizin**

Dass man elektrischen Strom in der Medizin zur Behandlung verschiedener Erkrankungen anwenden kann, entdeckte schon im ersten Jahrhundert n.C. Scribonius Largus, ein römischer Arzt. Er beschrieb in seinen Aufzeichnungen „Compositiones“ die Behandlung mit lebenden schwarzen Zitterrochen (*Torpedo nobiliana*) bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen oder Gichtanfällen ( nach Whitaker, Smith, Finger 2007).

Seit den 1960er Jahren wurden immer wieder Untersuchungen mit Gleichstrom Stimulation (tDCS = transcranial direct current stimulation) bestimmter Hirnregionen an Tieren und Menschen durchgeführt. So ist seitdem auch bekannt, dass diese Stimulation die Aufmerksamkeit und Arbeitsleistung signifikant verbessern kann. Es wurden Studien mit gesunden Probanden (Kincses et al. 2003, Fregni et al. 2005), Epilepsiepatienten (Fregni et al. 2006), Schlaganfallpatienten (Hummel et al. 2006), depressiven Patienten (Fregni et al. 2006, Boggio et al. 2006 und 2008) und Schmerzpatienten (Fregni et al. 2006) durchgeführt. In all diesen Studien konnte eine Verbesserung der pathologischen Veränderungen bzw. Verbesserung kognitiver Leistungen bei den gesunden Probanden durch die Gleichstromstimulation (während des Wachzustandes) festgestellt werden.

Marshall und Kollegen untersuchten 2006 in einer Erststudie die Auswirkungen oszillierender elektrischer Potentiale auf gesunde, junge Probanden im Schlaf. Sie fanden heraus, dass durch die Stimulation mit einer Frequenz von 0,75 Hz die Merkfähigkeit im hippocampusabhängigen deklarativen Gedächtnis gesteigert werden konnte. Zusätzlich zeigten die Patienten eine Erhöhung von Schlafspindelaktivität während der kurzen Intervallpausen zwischen den Stimulationsphasen.

### **1.8 Fragestellung**

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, welche Effekte die transkranielle Stromstimulation mit langsamen Oszillationen einer Frequenz von 0,75 Hz während des Schlafes auf den Schlaf, die Stimmung und das prozedurale Gedächtnis bei Patienten mit einer Schizophrenie hat.

Die Fragestellungen lauten im Einzelnen:

- 1.) Verändert sich die Schlafarchitektur der schizophrenen Patienten durch die Stimulation, insbesondere die Tiefschlafphase und die REM-Schlafphase?
- 2.) Gibt es eine positive Auswirkung der Stimulation auf das subjektive Empfinden, wie Stimmung, Erschöpfung und Anspannung gegenüber einer Scheinstimulation bei Patienten mit einer Schizophrenie?
- 3.) Gibt es eine Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistungen bei schizophrenen Patienten nach der Stimulation?

## **2. Methodik**

### **2.1 Studienteilnehmer**

An dieser Studie nahmen 15 Patienten mit Schizophrenie teil, welche entweder kurz vor ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung im Zentrum für Integrative Psychiatrie in Kiel standen oder sich dort in ambulanter Betreuung befanden. Die Patienten wurden leitlinienkonform mit verschiedenen Antipsychotika behandelt. Während der Studie blieb die Medikation konstant.

Die Teilnehmer werden neuropsychologisch und polysomnographisch im Schlaflabor der Psychiatrie untersucht.

#### **Die Einschlusskriterien waren:**

- Diagnose der Schizophrenie nach ICD 10 und DSM IV
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Einwilligungs- und Geschäftsfähigkeit

#### **Die Ausschlusskriterien waren:**

- Bestehen einer Schwangerschaft oder Stillzeit
- Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren Studie
- Andere schwere psychische Erkrankungen ( z.B. Drogenabhängigkeit)
- Keine gleichzeitige Einnahme von Substanzen mit Schlafveränderungen, insbesondere Benzodiazepine
- Anamnestisch schwerwiegende Erkrankungen, die eine Studienteilnahme unverhältnismäßig erscheinen lassen, wie z.B. fortgeschrittene Tumorerkrankung, oder die die Studienergebnisse stören würden , wie z.B. geistige Behinderung oder akute/chronische Entzündungserkrankungen

Jeder Studienteilnehmer musste einer schriftliche Einverständniserklärung vor Studienbeginn abgeben.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der CAU hatte ein positives Votum abgegeben. Die Studie entspricht den Vorschriften der Deklaration von Helsinki.

## 2.2 Studiendesign

Die Studienteilnehmer verbrachten 2 x 2 Nächte mit einem Abstand von einer Woche im Schlaflabor, wobei die erste Nacht jeweils eine Adaptationsnacht war. Die zweite Nacht war entweder die Stimmulationsnacht oder die Placebonacht. Den Teilnehmern war vorher nicht bekannt, ob sie in der ersten oder in der zweiten Woche stimuliert werden. Die Reihenfolge (zuerst Stimulation oder Scheinstimulation) war ausbalanciert zwischen den Teilnehmern. In allen vier Nächten waren die Patienten an einen Polysomnographen angeschlossen und wurden videoüberwacht. Sie schliefen in einem Einzelzimmer. In den beiden Studiennächten waren die Patienten zusätzlich mit 4 Elektroden am Kopf versehen, dessen Kabel durch die Wand in die Überwachungsstation lief.

Die Teilnehmer trafen um 19.30 Uhr ein, damit die neuropsychologische Testung und das Anlegen der Elektroden rechtzeitig geschieht, und somit die Schlafgewohnheiten der TeilnehmerInnen nicht durcheinandergebracht wurden. Die Patienten gingen zwischen 21:30 Uhr und 23:00 Uhr schlafen und wurden morgens um 6:30 Uhr geweckt.

Eine Studiennacht wird im Folgenden detailliert beschrieben.

### **Abends etwa gegen 19.30 Uhr:**

Als erstes wurde die neuropsychologische Testung durchgeführt:

- Zahlennachsprechen, vorwärts und rückwärts
- Spiegelzeichnen
- VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest)
- Rey Visual Design Learning Test ( RVDLT)

(die Daten des VLMT und des RVDLT wurden in dieser Arbeit nicht verwendet)

Die Testung dauerte insgesamt zwischen 20 und 30 Minuten. Anschließend füllte der Patient das Abendprotokoll der DGSM ( Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) zur Beurteilung des subjektiven Empfinden aus. Es folgte das Anlegen der Elektroden und das Anschließen an den Polysomnographen. Nach der Bioeichung herrschte Nachtruhe.

5 Minuten nachdem der Patient sich im Schlafstadium 2 befand, begann die Stimulation für 5 x 5 Minuten mit je 1 Minute Pause dazwischen.



**Morgens (7:00 Uhr):**

Nach Entfernung der Elektroden füllt der Patient das Morgenprotokoll der DGSM aus. Nun folgt die neuropsychologische Testung:

- Zahlen nachsprechen, vorwärts und rückwärts
- Spiegelzeichnen
- Abfrage und Wiedererkennung der VLMT Wortliste (hier nicht verwendet)
- Rey Visual Design Learning Test ( RVDLT)(hier nicht verwendet)

**2.3 Einschätzung der Psychopathologie**

Zur Beurteilung des psychopathologischen Zustandes des Patienten wird der PANNS Score (Positive And Negative Syndrome Scale) verwendet. Diese Skala ist nach positiven, negativen und allgemeinen Symptomen gegliedert. Für jedes Merkmal innerhalb eines Bereiches gibt es 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem vorhanden) Punkte. Am Ende addiert man für jeden Bereich die Punkte. Umso höher die Punktzahl, desto ausgeprägter die Symptomatik.

**2.4 Polysomnographie**

1968 legten Rechtschaffen und Kales Kriterien zur Schlafableitung und Schlafauswertung fest, welche uns als Vorlage dienen.

**EEG:** Es wird jeweils eine Elektrode auf den Punkten C3 und C4 nach dem internationalen 10/20 System befestigt und gegen A1 bzw. A2, Elektroden auf dem linken und rechten Mastoid, abgeleitet. ( siehe Abb.3)

**EOG:** Die Augenbewegungen kann man anhand der vorherrschenden Potentialdifferenz zwischen Retina und Kornea messen.

Eine Elektrode wird lateral des einen Auges unterhalb des Epikanthus und eine Elektrode wird lateral des anderen Auges oberhalb des Epikanthus festgeklebt. Beide Elektroden werden wieder gegen Elektroden auf dem linken und rechten Mastoids abgeleitet.

**EMG:** Zur Ableitung der Muskelspannung werden 2 Elektroden submental oder mental befestigt. Sie werden bipolar gegeneinander verschaltet.

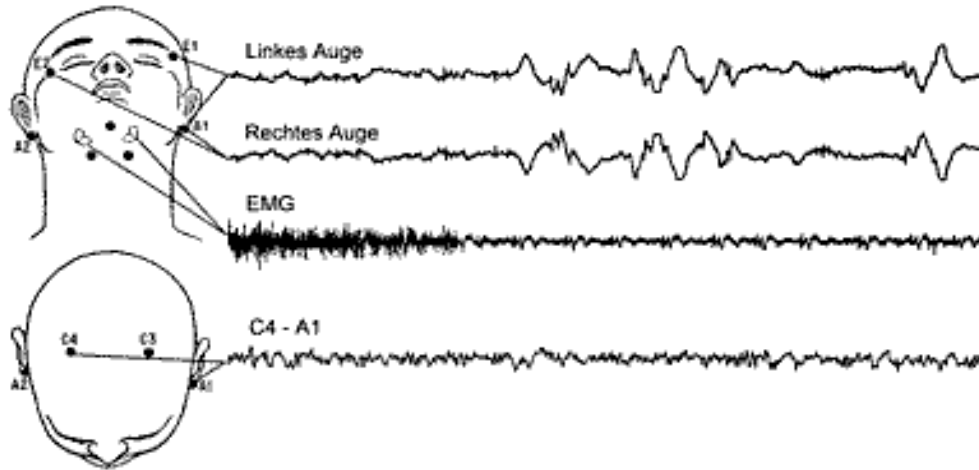


Abb. 3 Elektrodenpositionierung nach Rechtschaffen und Kales

#### Auswertung der Schlafdaten:

Die Aufzeichnung der Schlafdaten wird in 30 Sekunden lange Abschnitte eingeteilt und dem jeweiligen Schlafstadium zugeteilt.

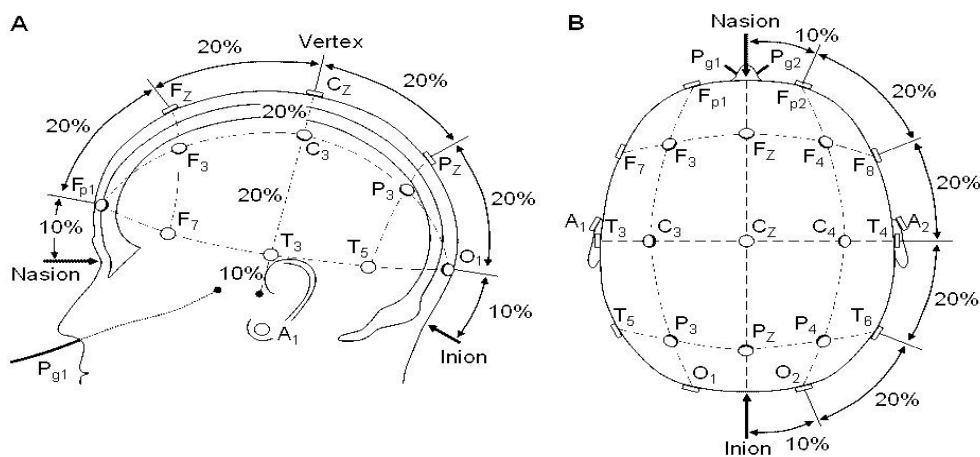


Abb. 4 Elektrodenpositionierung nach dem 10/20 System

Die Aufnahme des Schlaf-EEGs erfolgt mit einem 21-Kanal-Polysomnographen mit einer Sensitivität von  $7\mu\text{V}/\text{mm}$ . Die Filtereinstellungen sehen wie folgt aus: Hochpassfilter von 0,35 Hz, Tiefpassfilter von 70 Hz, ein Notch-Filter von 50 Hz und ein 35 Hz Filter. Ihre Aufgabe ist es auftretende Störfrequenzen zu unterdrücken. Diese Einstellungen richten sich nach den von Rechtschaffen und Kales verwendeten Einstellungen. Die Speicherung der kontinuierlichen analogen Signale erfolgt mit einer Frequenz von 200 Hz bei einer 12-Bit Auflösung auf einem PC.

Folgende Schlafparameter werden berechnet: Einschlafzeit (Zeit vom Licht löschen bis zum Erreichen des Schlafstadium 2 in Minuten), Gesamtschlafzeit (in Minuten), Schlaffeffizienz (Verhältnis der Gesamtschlafzeit zu der im Bett verbrachten Zeit in %), Stadium 1 (in min), Stadium 2 (in min), Latenz Tiefschlaf (Zeit vom Einschlafen bis zum ersten Erreichen des Stadium 3 in Minuten), Tiefschlaf (in Minuten), Latenz REM-Schlaf (Zeit vom Einschlafen bis zum ersten Auftreten einer REM-Phase), REM-Schlaf (in Minuten), REM- Dichte (Verhältnis von 3s Epochen, die schnelle Augenbewegungen enthalten, zur absoluten Anzahl der 3s Epochen) Anzahl der Wachperioden, Arousalindex (Anzahl der Weckreaktionen/ Stunde).

## **2.5 Transkranielle niederintense Strom Stimulation**

Die transkranielle niederintense Strom Stimulation ist eine nicht-invasive, schmerzfreie Methode, die mittlerweile häufig eingesetzt wird. Mit Hilfe eines batteriebetriebenen Stimulators werden niederintense oszillierende Feldpotentiale (0,75 Hz) beidseitig frontolateral während des Schlafes induziert. Die Elektroden haben einen Durchmesser von 8 mm und werden an den Positionen F3 und F4 nach dem internationalen 10/20 System und bilateral am Mastoid befestigt. Die kortikalen Effekte der Stimulation hängen stark von der Positionierung der Elektroden ab. Im präfrontalen Kortex entstehen die endogenen, langsamen Oszillationen und haben hier auch ihr Maximum. Aus diesem Grund wurde bei der angewandten Methode eine frontale Stimulation durchgeführt. Der Elektrodenwiderstand blieb immer unter 2 kOhm.

Der tDC-Stimulator der Firma Edith ist ein zertifiziertes Medizinprodukt. Die bilaterale Stimulation erfolgt mit zwei synchronisierten Geräten. Die maximale Stromdichte liegt

unter  $0,517 \text{ mA/cm}^2$ . Stimuliert wird 10 Minuten nach Erreichen von Schlafstadium 2 mit einer Dauer von 5x5 Minuten mit jeweils einer Minute Pause dazwischen.

## **2.6 Verwendete neuropsychologische Testung:**

### 2.6.1 HAWIE-R: Zahlen nachsprechen

Mit diesem Test wurde die Konzentrationsfähigkeit des Patienten festgestellt und das Kurzzeitgedächtnis überprüft. Dazu wurden dem Patienten in einem ersten Teil Zahlen vorgesprochen, die er aus dem Gedächtnis genauso wiederholen musste. Es gab 7 Zeilen mit Ziffern. In jeder Zeile befanden sich 2 Reihen mit gleicher Anzahl Ziffern. Die Anzahl der Ziffern stieg mit jeder Zeile um je eine an. Im zweiten Teil des Testes sollte der Patient die vorgesprochenen Ziffernreihen in umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Konnte der Patient zweimal in einer Zeile keine korrekten Angaben machen, wurde der Testteil abgebrochen.

### 2.6.2 Spiegelzeichnen

Mit diesem Test wurde das prozedurale Gedächtnis des Patienten überprüft.

Vor der ersten Studiennacht waren ein Dreieck und ein Stern zwischen den vorgegebenen Linien von dem Patienten nachzuzeichnen ( siehe Abb.5). Das Dreieck diente lediglich zur Übung, die Ergebnisse wurden hier nicht verwendet. Die beiden Figuren hatten eine Gesamtlänge von je ca. 20 cm und der Abstand der beiden Linien betrug 1 cm. Bei nachfolgenden Testungen wurde nur der Stern nachgezeichnet. Die Schwierigkeit dieses Testes lag darin, dass ein Holzbrett mit den Maßen 22x30cm die Sicht auf die Hand mit dem Stift verdeckte, und der Patient diese nur in einem 18 x 26 cm großen Spiegel sehen konnte. So musste der Patient umdenken und seine Aufgabe spiegelverkehrt durchführen.

Für diese Untersuchung wurden die Leistungen bei der Verwendung des Sterns herangezogen. Zum Einen wurde die Zeit gemessen, die der Proband insgesamt für das Nachzeichnen benötigte, zum Anderen wurde auch die Anzahl der Übertritte gemessen als Maß für die Genauigkeit.

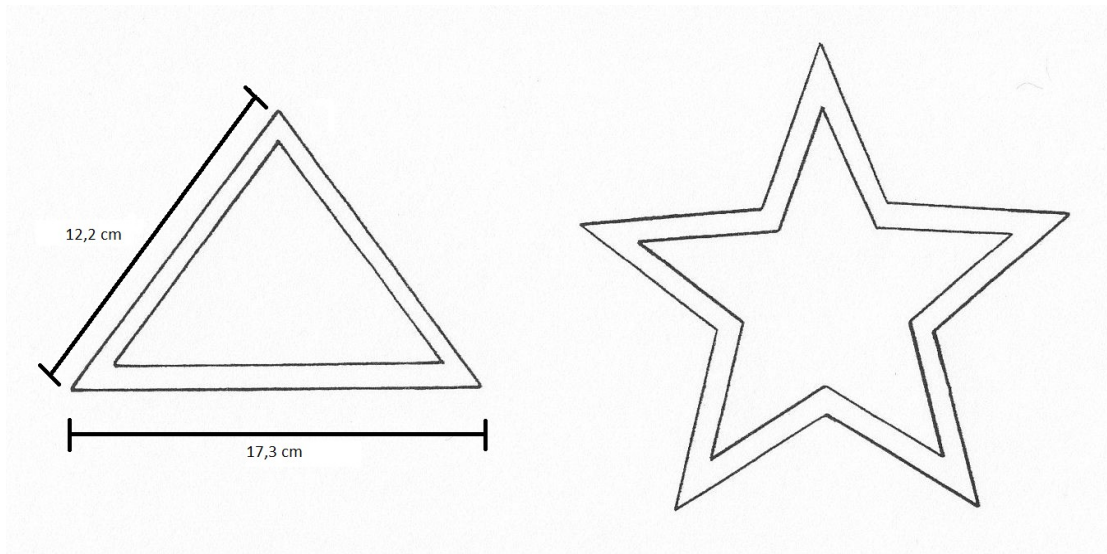


Abb.5.Spiegelzeichnen: Dreieck und Stern



Abb. 6 Spiegel

## **2.7 Schlaffragebogen**

Der Schlaffragebogen der DGSM umfasst 19 Fragen. 8 sind am Abend und 11 am nächsten Morgen zu beantworten. Das Fragenkontingent beinhaltet Fragen zur Stimmung, zu Schlafgewohnheiten und Schlafstörungen. Die 1. (3 Teilfragen), die 9. (ebenfalls 3 Teilfragen) und die 10. Frage werden hier ausgewertet ( siehe Anhang). Um so höher die Punktzahl ,desto besser ist das Empfinden des Patienten.

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics Version 17. Berechnet wurden Mittelwerte und deren Standardabweichungen. Um die Daten der Placebo und der Stimulationsnacht zu vergleichen, wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung der zweiseitige gepaarte t-Test angewandt. Eine statistische Signifikanz liegt bei einem p-Wert kleiner als 0,05 vor.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

An unserer Studie haben ursprünglich 15 Patienten mit Schizophrenie, wovon 8 zum Zeitpunkt der Untersuchung ambulant und 6 stationär behandelt wurden, teilgenommen. Davon waren 6 männlich und 9 weiblich. Die Patienten waren im Durchschnitt 32,5 Jahre alt (Spannweite von 21–47 Jahre). Bei allen Patienten bestand die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie ( F 20.0, ICD 10), die durch einen erfahrenen Facharzt für Psychiatrie mittels Interview gestellt wurde. Keiner der Patienten hat die Studie vorzeitig abgebrochen. Bei einem Patient wurde die Medikation zwischen den Testzeitpunkten verändert , weswegen die Test-und Schlafdaten hier nicht verwendet werden können. Bei den verbleibenden 14 Patienten lag der Mittelwert des PANNS-Score bei 45 (Spannweite von 30-63). Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, litten 2 Patienten an einer Hepatitis C. Alle Patienten nahmen mindestens ein Neuroleptikum ein.

Insgesamt erfüllten alle Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 1 Patienten

Pat Nr	Alter	Geschlecht	Bildungs- jahre	Beruf	Wohn- situation
1	29	m	13	Studium	Allein
2	30	m	13	Med.student	Allein
3	33	w	13	Arbeitslos	Allein mit Kind
4	23	w	10	Verwaltungsfachang e- stellte	Mit Partner
5	30	m	13	Gelernter Elektriker, Paketpacker	Allein
6	47	w	9	Raumaus- statterin, arbeitslos	Vollstationäre Einrichtung
7	26	w	13	Fremd- sprachenkor- respondentin	WG
8	43	m	13	Ungelernter Arbeiter	Allein
9	31	w	13	Bankkauffrau	Allein
10	30	w	13	Steuerfach- angestellte	Allein
11	45	w	10	Frührentner-in	Allein
12	21	w	13	Studium, Kunstge- schichte, Skandina- vistik	WG
13	40	w	10	Frührentnerin	Betreute WG
14	26	m	9	Tischler, zur Zeit Küchenhilfe	Betreutes Wohnen



**Tabelle 2 Patienten Krankheitsparameter**

Patienten-nummer	PANNS	Krankheits-dauer	Begleiter-krankungen	Medikation
1	32	2 Jahre		Risperidon 5mg
2	34	11 Jahre		Clozapin 100mg
3	30	10 Jahre	Hepatitis C	Amisulprid 600mg
4	30	7 Jahre		Valproin-säure, L-Thyroxin, Olanzapin 15mg
5	82	3 Monate	Hepatitis C	Amisulprid 400mg
6	40	5 Jahre		Amisulprid
7	30	4 Jahre		Flupentixol
8	47	22 Jahre		Olanzapin 20mg
9	63	11 Jahre		Quetiapin
10	58	5 Jahre		Quetiapin
11	47	14 Jahre		Amisulprid 800mg
12	42	3 Jahre		Risperidon 5mg Chlorprothix-en
13	51	8 Jahre		Amisulprid 800mg
14	48	8 Jahre		Clozapin 400mg, Risperidon

### 3.2 Schlafparameter

In Tabelle 3 sind die Schlafparameter der Patienten aus der Placebo- und der Stimulationsnacht dargestellt. Es sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen und der p-Wert angegeben. Es ergaben sich hinsichtlich der Schlafparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stimulations- und der Scheinbedingung.

**Tabelle 3 Schlafparameter**

Schlafparameter	Scheinstimulation	Stimulation	P-Wert
Einschlafzeit (Min.)	37,6 ± 40,8	27,6 ± 19,81	0,3
Gesamtschlafzeit (Min.)	425,7 ± 57,8	427,5 ± 58,05	0,91
Schlafeffizienz (%)	87,8 ± 9,6	86,7 ± 10,16	0,69
Stad 1 (Min.)	27,8 ± 11,4	23,4 ± 9,98	0,25
Stad 2 (Min.)	223,1 ± 41,1	205,1 ± 48,09	0,08
Latenz Tiefschlaf	22,5 ± 14,8	32 ± 23,15	0,15
Tiefschlaf (Min.)	75,9 ± 56,2	67,4 ± 52,42	0,21
Latenz REM Schlaf	88,5 ± 29,8	92,3 ± 28,92	0,69
REM-Schlaf (Min.)	106,1 ± 57,8	105,7 ± 38,96	0,97
REM-Dichte (%)	5,9 ± 3,6	5,3 ± 3,64	0,11
Wachperioden (N)	10,5 ± 5,1	7,9 ± 3,90	0,12
Arousalindex (pro Stunde)	6,1 ± 3,9	4,9 ± 2,04	0,18
Schlafspindeldichte ( pro Min.)	1,3 ± 1,1	1,2 ± 0,7	0,8

Mittelwerte und Standardabweichungen

Arousal = kurze Weckreaktionen

gepaarter 2-seitiger t-Test

### 3.3 Neuropsychologische Testung

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse des Spiegelzeichnens vor und nach der Stimulation angegeben. Am Abend benötigten die Teilnehmer vor den Nächten mit Stimulation durchschnittlich etwa 76 Sekunden und vor den Nächten ohne Stimulation 82 Sekunden. Die Leistungen am nächsten Morgen waren unter beiden Bedingungen nicht signifikant unterschiedlich. Morgens nach der Stimulationsnacht brauchten die Patienten im Durchschnitt 18,1 Sekunden kürzer als am Abend. Nach der Placebonacht brauchten sie morgens 28,2 Sekunden kürzer als am Abend. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied. Auch die Anzahl der Übertritte verringerte sich nicht. Die Ergebnisse ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Stimulationsnacht.

**Tabelle 4 Spiegelzeichen**

	Ohne Stimulation	Mit Stimulation	P-Wert
<u>Zeit</u> (in Sekunden)			
Abends	81,6 ± 63,3	75,6 ± 80,7	0,84
Morgens	53,4 ± 25,2	57,5 ± 27,1	0,64
Differenz	-28,2 ± 52,7	-18,1 ± 77,7	0,70
<u>Übertritte</u> (Anzahl)			
Abends	5,2 ± 4,2	6,3 ± 6,7	0,47
Morgens	2,3 ± 2,6	3,1 ± 3,7	0,29
Differenz	-2,9 ± 3,6	-3,2 ± 5,4	0,39

Mittelwerte und Standardabweichungen  
gepaarter 2-seitiger t-Test

In Tab.5 sind die Ergebnisse des Zahlennachsprechens angegeben. Es ist zu erkennen, dass es nach der Placebonacht und der Stimulationsnacht keine signifikanten Unterschiede gab.

**Tabelle 5 Zahlenspanne/Kurzzeitgedächtnis**

	Ohne Stimulation	Mit Stimulation	P-Wert
Abends			
Zahlenspanne vorwärts	7,9 ± 2,2	8,3 ± 2,3	0,292
Zahlenspanne rückwärts	6,1 ± 1,4	6,4 ± 2,1	0,701
Morgens			
Zahlenspanne vorwärts	8,4 ± 2,3	8,6 ± 2,1	0,620
Zahlenspanne rückwärts	6,9 ± 1,5	6,9 ± 2,5	1,000

Testergebnis im Zahlennachsprechen des HAWIE-R  
Mittelwerte und Standardabweichungen  
gepaarter 2-seitiger t-Test

### 3.4 Selbstbeurteilung des Affekts

Die Auswertung der Fragebögen der DGSM ergaben die in Tabelle 6 dargestellten Mittelwerte. Die Stimmung der Patienten nach der Stimulationsnacht wurde im Durchschnitt mit 4,6 als ziemlich unbeschwert bis hin zu ganz unbeschwert angegeben. Nach der Placebonacht mit 4,0. Dies ist ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,014. Der Unterschied bedeutet, dass die Patienten am Morgen nach der Stimulationsnacht, eine signifikant bessere Stimmung berichteten.

Die Angaben zur Erschöpfung, Anspannung und Schlafqualität zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Auch die Stimmung am Abend vor den Experimentalnächten war nicht unterschiedlich.

**Tabelle 6 Affektive Parameter**

	Ohne Stimulation	Mit Stimulation	P-Wert
<u>Abends</u>			
Stimmung	4,1 ± 1,1	4,0 ± 0,8	0,64
Erschöpfung	3,3 ± 0,9	3,1 ± 1	0,46
Anspannung	4,1 ± 0,9	4,2 ± 1,3	0,69
<u>Morgens</u>			
Stimmung	4,0 ± 1,2	4,6 ± 1,1	0,01
Erschöpfung	3,4 ± 0,7	3,8 ± 2,1	0,5
Anspannung	4,5 ± 1	4,6 ± 0,9	0,44
Schlaferholsamkeit	3,4 ± 0,8	3,6 ± 0,7	0,27

Stimmung: 0 = bedrückt

5 = unbeschwert

Erschöpfung: 0 = matt

5 = frisch

Anspannung: 0 = angespannt

5 = entspannt

Schlaferholsamkeit: 0 = gar nicht erholsam

4 = sehr erholsam

Mittelwerte und Standardabweichungen

gepaarter 2-seitiger t-Test

## **4. Diskussion**

Unsere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass die transkranielle Stromstimulation bei Menschen mit Schizophrenie keine Veränderung des Schlafes und keine Veränderung im prozeduralen Gedächtnis bewirkt. Jedoch zeigt sich eine Verbesserung der morgendlichen Stimmung nach der Stimulationsnacht.

### **4.1. Patientenkollektiv**

Es nahmen 14 Patienten an der Studie teil, die alle die Diagnosekriterien einer paranoiden Schizophrenie laut ICD 10 erfüllten. Jedoch war die Dauer der Erkrankung bei den Patienten recht unterschiedlich. Sie reichte von 3 Monaten bis hin zu 22 Jahren. Es stellt sich die Frage, ob die Dauer der Erkrankung in irgendeiner Hinsicht Einfluss auf die Ergebnisse hat. Genauso gut könnte man diskutieren, ob die Stimulation größere Effekte zeigt, wenn die Patienten sich in einer akuten Phase ihrer Erkrankung befänden. Hier wäre allerdings nicht sicher in wieweit sich die Patienten auf so eine Untersuchung einlassen würden.

2 von 14 Patienten hatten als Nebendiagnose eine Hepatitis C. Da sie sich nicht in einer akuten Phase der Erkrankung befanden, können wir annehmen, dass diese Diagnose unsere Ergebnisse nicht beeinflusst hat.

Es ist auch nicht davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Medikamente, die die Patienten einnehmen, unsere Ergebnisse in irgendeiner Weise beeinflusst haben, da sich die Medikation über einen längeren Zeitraum und insbesondere während der Untersuchungen nicht geändert hat. 13 Patienten nehmen regelmäßig ein atypisches Neuroleptikum und ein Patient Flupentixol, welches man zur Gruppe der typischen Neuroleptika zählt.

### **4.2. Stimmung**

Anhand der Fragebögen, die die Patienten ausfüllen sollten, konnten wir bei ihnen eine signifikant bessere Stimmung nach der Stimulationsnacht feststellen.

Dass die transkranielle Stromstimulation positive Auswirkungen auf die Stimmung bei Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen haben kann, fanden auch Ferrucci et al. Sie stimulierten 14 stationär behandelte Patienten mit einer schweren,

medikamentenresistenten Depression mit Suizidgefährdung. Die Patienten wurden zweimal täglich im Wachzustand über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex 20 Minuten mit 2mA stimuliert. Nach 5 Behandlungstagen zeigten sich die Gedächtnisleistungen unverändert, wo hingegen sich die Stimmung um 30 % verbesserte. Diese Steigerung hielt auch noch 4 Wochen nach beendeter Behandlung an. Gemessen wurden diese Ergebnisse anhand verschiedener Skalen (Beck Depression Inventory (BDI), the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und einer visuellen Analogskala (VAS).

Eine ebenfalls mit depressiven Patienten im Wachzustand durchgeführte Studie ergab ähnliche Ergebnisse. Boggio et. al (2008) stimulierten 40 Patienten mit einer moderaten bis schweren Depression ohne aktuelle Medikation transkranial für 10 Tage mit einer Intensität von 2 mA. Davon wurden 21 präfrontal, 9 occipital und 10 scheinstimuliert. Auch hier wurde die Stimmung anhand der oben genannten Skalen (BDI und HDRS) gemessen. Die Stimmung wurde sofort nach Stimulation, 15 Tage danach und 30 Tage danach bewertet. Das Ergebnis zeigte, dass nur die Patienten, die präfrontal stimuliert wurden signifikante Stimmungsverbesserungen hatten. Diese Effekte hielten ebenfalls 30 Tage an.

Eine neuere Studie von 2013 untersuchte ebenfalls die Auswirkung der tDCS auf Patienten mit der Diagnose schwere Depression. Alonzo et al. bezogen die Untersuchungsergebnisse von 58 Teilnehmern in ihre kontrollierte Studie ein. Die Patienten wurden 5 Tage/Woche 3 Wochen lang tagsüber scheinstimuliert oder aktiv mit 2 mA für 20 Minuten stimuliert. Danach wurden alle unter gleichen Bedingungen nochmals 3 Wochen lang aktiv stimuliert. Die Stimulationselektroden befanden sich über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex. Untersucht wurden die Auswirkungen der Stimulation anhand von 3 Subskalen der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Diese beurteilen zum einen die Missstimmung, dann vegetative Symptome und Verlangsamung. Die Teilnehmer der aktiv-stimulierten Gruppe zeigten signifikante Verbesserungen der Missstimmung (Traurigkeit, depressive Gedanken, suizidale Gedanken) gegenüber den Teilnehmern der scheinstimulierten Gruppe.

Ebenfalls 2013 führten Brunoni et al. eine Studie mit 120 akut depressiven Patienten durch. Die Patienten wurden in die 4 folgenden Gruppen eingeteilt:

Scheinstimulation/ Placebomedikament, Scheinstimulation/ Sertralin, Aktivstimulation/Placebo und Aktivstimulation/Sertralin.

Die Stimulation erfolgte 10 Tage mit 2 mA für 30 Minuten täglich über dem linken und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Sertralindosis betrug 50mg/Tag. Anders als bei Alonzo et al. wurden die Veränderungen 10 einzelner Symptome betrachtet. Die für unser Interesse wichtigen Merkmale sind die pessimistischen Gedanken, die suizidalen Gedanken, die empfundene Traurigkeit und die scheinbare Traurigkeit. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich diese Symptome signifikant verbesserten, wenn bei den Patienten tDCS allein oder in Kombination mit der Sertralingabe angewandt wurde. Passend zu unseren Ergebnissen gab es auch hier keine Auswirkungen auf den Schlaf.

Bei allen diesen Studien wurden die Stimulationselektroden jeweils am dorsolateralen präfrontalen Kortex positioniert.

Insgesamt passen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit einer Stimmungsverbesserung bei Patienten mit Schizophrenie nach einer Stromstimulation während des Schlafes gut mit den Ergebnissen mehrerer Studien mit Stimulation von depressiven Patienten im Wachzustand zusammen.

Nun stellt sich die Frage, welche neurobiologischen Auswirkungen tDCS auf das Gehirn hat. Um dies herauszufinden haben sich bereits viele Wissenschaftler damit beschäftigt, welche Veränderungen durch tDCS in gesunden Menschen zu beobachten sind.

Medeiros et al. beschäftigten sich 2012 mit 32 Studien aus den Jahren 2002 bis 2012, die tDCS an vor allem gesunden Probanden, an Tieren oder in vitro durchgeführt haben. Um den Wirkmechanismus der transkraniellen Stimulation besser zu verstehen, nutzten viele von ihnen Medikamente, die auf die verschiedenen neurobiologischen Systeme einwirken.

Zusammenfassend fanden sie heraus, dass die Effekte der tDCS nicht nur einen bestimmten Mechanismus beeinflussen. Es führt zu physiologischen Veränderungen, die wiederum plastische Veränderungen bewirken.

Diese werden vor allem durch die Beteiligung der verschiedenen Neurotransmitter wie Dopamin, Acetylcholin und Serotonin herbeigeführt, aber auch durch Veränderungen an den neuronalen Calcium- und Natriumkanälen.

### 4.3. Schlafparameter

Nicht nur während des REM-Schlafes wird eine Verfestigung der Gedächtnisleistungen vermutet. Auch die Schlafspindeln werden dafür verantwortlich gemacht, synaptische Veränderungen auszulösen und somit zur Gedächtniskonsolidierung während des Schlafes beizutragen (Manoach et al. 2010). In einer Studie befassten sich Wamsley et al. 2012 damit, welcher Zusammenhang zwischen Schlafspindelveränderungen, prozeduraler Gedächtniskonsolidierung und der Positivsymptomatik bei schizophrenen Patienten besteht. Hierfür verglichen sie Testergebnisse des Finger Tapping Motor Sequence Task (MST) und Schlafparameter mit gesunden Probanden. Wie schon in vorherigen Studien untersucht, fanden sie bei der Patientengruppe eine geringere Dichte an Schlafspindeln und insgesamt weniger Schlafspindeln als bei der gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin gab es bei den Patienten keine signifikante Verbesserung des MST über Nacht. Es wurde jedoch in dieser Gruppe eine Beziehung zwischen der Anzahl und der Dichte der Schlafspindeln und einer Leistungsverbesserung über Nacht gefunden. Diesen Zusammenhang konnten sie bei der gesunden Kontrollgruppe nicht finden, jedoch eine signifikante Verbesserung des MST über Nacht.

In der Studie von Marshall et al. (2006) hatte die Stimulation mit tDCS bei Gesunden eine Aktivierung von Schlafspindeln bewirkt.

In unserer Studie konnten wir eine leichte Erhöhung der Schlafspindeln (12-14 Hz) über zentral feststellen, jedoch war diese nicht signifikant. Warum es nicht zu einer signifikanten Veränderung der Spindeldichte kam, könnte an den unterschiedlichen Auswertungsbedingungen liegen, die in dieser Pilotstudie nicht verändert werden konnten. Im Hinblick auf die oben genannte Studie wäre es interessant zu untersuchen, wie sich die weiteren einzelnen Schlafspindelparameter durch die transkranielle Stimulation verändern würden.

In der Studie von Wamsley et. al 2012 gab es weiterhin das Ergebnis, dass die Spitzenamplitude und die Power der Schlafspindeln umgekehrt mit den Positivsymptomen der schizophrenen Patienten korreliert. Dieses Ergebnis gibt Anlass darüber nachzudenken, ob die transkranielle Stimulation, wenn sie tatsächlich eine Verstärkung dieser einzelnen Schlafspindeln haben könnte, somit auch zu einer



Verbesserung der Positivsymptome führen könnte.

#### **4.4. Gedächtnisleistungen bei Schizophrenen**

Da das Problem der schlechten Gedächtnisleistungen bei Schizophrenen eine so gravierende Beeinträchtigung bedeutet, befassen sich immer wieder viele Studien mit Methoden und Tests, um dies zu ändern, bzw. um herauszufinden, was die genaue Ursache dafür sein könnte. Neben der Therapie der Positiv- und Negativsymptomatik wird der Behandlung kognitiver Defizite immer mehr Bedeutung zugemessen. In den 1990er Jahren erkannte man, dass die Verbesserung der Gedächtnisleistungen für die soziale und berufliche Rehabilitierbarkeit enorm wichtig scheint. Man geht davon aus, dass das Vorhandensein und das Ausmaß dieser Defizite erheblich dazu beiträgt wie die schizophrenen Patienten ihren Alltag bewältigen können. Auch wurde darüber diskutiert, ob die kognitive Dysfunktionen als Diagnosekriterium für eine Schizophrenie in dem neuen DSM-V aufgenommen werden sollten.

Um die kognitiven Defizite bei Psychosen besser erfassen und einteilen zu können, beschäftigt sich eine Initiative (MATRICS- Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) des National Institute of Mental Health damit, Standards dafür zu formulieren.

Versuche, medikamentös das Gedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie zu verbessern sind nur bedingt erfolgreich (Keefe, 2007, Roesch-Ely et al. 2010).

Weiterhin gibt es verschiedene Trainingsprogramme, die die Gedächtnisleistungen der Patienten verbessern, jedoch immer noch unzureichend. Hierfür verglichen U. Pfueller et al. 2010 verschiedene Methoden miteinander.

Auch unsere Ergebnisse brachten zwar für deklarative Gedächtnisleistungen (Göder et al. 2013) ein verbessertes Ergebnis, aber für das prozedurale Gedächtnis nicht die erhofften Verbesserungen. Die transkranielle Stromstimulation verbesserte die prozedurale Gedächtnisleistung der Patienten nicht. Zwar zeigten die Patienten bessere Leistungen im Spiegelzeichentest in ihrer Durchführung, was Schnelligkeit und Genauigkeit anging von abends auf morgens, jedoch unabhängig von der Stimulation. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Boigs et al. 2004. In deren Studie gab es allerdings signifikante Unterschiede bei der Durchführung des

Spiegelzeichentest am Abend und am darauf folgenden Morgen bei Patienten mit Schizophrenie, auch wenn diese Verbesserung noch deutlich hinter der Verbesserung der Leistungen bei gesunden Probanden stand. Hier stellte sich die Frage inwieweit die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses vom REM-Schlaf abhängig ist.

#### **4.5. Beantwortung der Fragestellung**

Zu Frage 1:

Verändert sich die Schlafarchitektur des schizophrenen Patienten durch die Stimulation, insbesondere die Tiefschlafphase und die Spindelaktivität?

Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Schlafparameter zeigten keine Unterschiede zwischen der Stimulationsnacht und der Placebonacht.

Zu Frage 2:

Gibt es eine positive Auswirkung der Stimulation auf das subjektive Empfinden, wie Stimmung, Erschöpfung und Anspannung gegenüber einer Scheinstimulation bei Patienten mit einer Schizophrenie?

Es konnten keine Effekte festgestellt werden in Bezug auf die Erschöpfung und die Anspannung der Patienten. Jedoch gab es signifikante Unterschiede was die Stimmung der Patienten anbelangte. Nach den Stimulationsnächten war die Stimmung durchschnittlich besser als nach den Placebonächten.

Zu Frage 3:

Gibt es eine Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Schizophrenie nach der Stimulation?

Das prozedurale Gedächtnis, welches anhand des Spiegelzeichnens getestet wurde, profitiert laut der Ergebnisse dieser Studie nicht. Dass die Patienten morgens weniger Zeit benötigten und weniger Übertritte hatten als am Abend, war sowohl in der Stimulationsnacht wie auch in Scheinstimulationsnacht zu beobachten.

## **5. Zusammenfassung**

Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der transkraniellen Stromstimulation während des Schlafes bei Patienten mit Schizophrenie zu untersuchen. Ergebnisse an Gesunden lagen vor (Marshall et al 2006). Es ging vor allem um die Fragen, ob die Stimulation eine Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistungen bringt, und ob sich die Stimmung der Patienten positiv verändert. Dazu wurden 14 stabil medizierte Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 nach dem Einschlafen 5 mal 5 Minuten mit einem Intervall von je einer Minute dazwischen mit niederintenssem Strom stimuliert. Es gab eine Stimulations- und eine Scheinstimulationsnacht. Die Patienten wussten nicht, in welcher Nacht sie stimuliert wurden. Abends vor dem Schlafen und morgens nach dem Schlafen mussten die Patienten neuropsychologische Tests bewältigen. Dazu zählten die Erfassung der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts und das Spiegelzeichnen, um das prozedurale Gedächtnis zu testen. Ausserdem füllten die Patienten morgens und abends das Abend- und Morgenprotokoll der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin zur Auswertung der Stimmung und der Schlafgewohnheiten aus. Die Schlafparameter wurden anhand von polysomnographischen Ableitungen erhoben.

Der Vergleich der Testleistungen zwischen den Stimulationsnächten und den Placebonächten ergaben keine signifikanten Unterschiede. Das heißt, dass die Stimulation unter den durchgeführten Bedingungen keine Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistungen zeigte.

Auch die verglichenen Schlafparameter wie z.B. die Tiefschlafdauer oder die Schlafeffizienz zeigten keine signifikanten Verbesserungen durch die Stimulation.

Die Auswertung der Schlafragebögen ergab ein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Stimmung der Patienten. Die Stimmung der Patienten am Morgen nach der Stimulationsnacht war signifikant besser als die Stimmung am Morgen nach der Placebonacht.

Für weitere Untersuchungen wäre es interessant, ob unter anderen Stimulationsbedingungen, z.B. mit anderen Stimulationsparametern weitere positive Ergebnisse erzielt werden können. Weiter steht die Frage im Raum welche therapeutischen Konsequenzen aus diesen Ergebnissen gezogen werden können.

**6.Anhang**Abendprotokoll:

1. Wie fühlen Sie sich jetzt?

Bedrückt	Ziemlich bedrückt	Eher bedrückt	Eher unbeschwert	Ziemlich unbeschwert	Unbeschwert
----------	-------------------	---------------	------------------	----------------------	-------------

Matt	Ziemlich matt	Eher matt	Eher frisch	Ziemlich frisch	Frisch
------	---------------	-----------	-------------	-----------------	--------

Angespannt	Ziemlich angespannt	Eher angespannt	Eher entspannt	Ziemlich entspannt	entspannt
------------	---------------------	-----------------	----------------	--------------------	-----------

Morgenprotokoll:

siehe Fragen zum Abendprotokoll

2. Wie erholsam war Ihr Schlaf?

Sehr erholsam	Ziemlich erholsam	Mittelmäßig erholsam	Kaum erholsam	Gar nicht erholsam
---------------	-------------------	----------------------	---------------	--------------------

## **7. Literaturverzeichnis**

**Alonzo, A**, Chan, G., Donel,M.,Mitchell, P.B., Loo,C. (2013):Transcranial direct current stimulation (tDCS): Analysis of response using a three-factor structure of the Montgomery- Åsberg depression rating scale. *Journal of Affective Disorders* 150: 91-95

**Boggio, P**, BERPPOHL F, Vergara A, Muniz A, Nahas F, Leme P, Rigonatti S, Fregni F. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. (2006, in press)

**Boggio, P,S.**, Rigonatti, S.P., Ribeiro, R.B, Myczkowski, M.L., Nitsche, 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.

*The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11: 249-254

**Boigs, M.** (2004),Schlaf und Gedächtnis in der Schizophrenie, Med. Diss., Kiel

**Brunoni, A.R.**, Fráguas Júnior, R., Kemp, A.H., Lotufo, P.A., Bensenor, I.A., Fregni, F. (2013): Differential improvement for tDSC alone and combined with pharmacotherapy: an exploratory analysis from The Sertraline Vs. Electrical Current Therapy For Treating Depression Clinical Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 53-61

**Ellenbogen, J.M.**, Hulbert, J.C., Jiang,Y., Stickgold, R. (2009): The Sleeping Brain's Influence on Verbal Memory: Boosting Resistance to Interference. *PloS One* 4(1), e4117

**Ferrarelli, F.**, Huber, R., Peterson, M.J., et al (2007): Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry* 164: 483-492

**Ferrarelli, F.**, Peterson, M.J., Sarasso, S., et al. (2010): Whole night deficits in slow and fast spindles point to thalamic dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 167: 1339-1348

**Ferrucci, R.**, Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., [Salvoro, B.](#), Giacobuzzi, M., Barbieri, S., Priori, A. (2009):Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders* 118: 215-219.

**Forest, G.**, Poulin, J., Daoust, A.M., Lussier, I., Stip, E., Godbout, R. (2007): Attention and non-REM sleep in neuroleptic-naive persons with schizophrenia and control participants. *Psychiatry Research* 149: 33-40

- Fregni, F**, Thome-Souza S, Nitsche M, Freedman S, Valente K, Pascual-Leone A. (2006): A controlled clinical Trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* : 47: 335-342
- Fregni, F**, Boggio P, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin M, Rigonatti S, Silva M, Paulus W, Pascual-Leone A. (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*: 166: 23-30
- Fregni, F**, Boggio S, Lima M, Ferreira M, Wagner T, Rigonatti S, Castro A, Souza D, Riberto M, Freedman S, Nitsche M, Pascual-Leone A. (2006 ): A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*: 122: 197-209
- Fregni, F**, Boggio P, Nitsche M, Rigonatti S, Pascual-Leone A. (2006): Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and Anxiety*: 23: 1-3
- Fregni, F**, Boggio P, Nitsche M, Marcolin M, Rigonatti S, Pascual-Leone A. (2006 ): Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*: 8: 203-205
- Göder, R.**, Boigs, M., Braun, S., Friege, L., Fritzer. G., Aldenhoff, J.B., Hinze-Selch, D. (2004): Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. *J. Psychiatry Research* 1: 591-599
- Goldberg, T.E.**, Gold, J.M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S.C., Pickar, D., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. (1993) Contrasts between Patients With Affective Disorders and Patients With Schizophrenia on a Neuropsychological Test Battery. *American Journal of Psychiatry* (150):1355-1362
- Haffmans, J**, Hoenkamp, E, Kneegtering, HJ., van Heycoptenham, BF (1994): Sleep disturbance in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 165: 697-698
- Heckers, S.** (2002): Gedächtnis und Hippokampusfunktion in der Schizophrenie. *Nervenheilkunde* 21: 400-404
- Hummel, F.C.**, Voller, B., Celnik, P. Floel, A., Giraux, F., Gerloff, C., Cohen, L.G. (2006): Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neuroscience* 7: 73
- Keefe, R.S.** (2007): Cognitive deficits in patients with schizophrenia: effects and

treatment. *J Clin. Psychiatry* 68: Suppl 14, 8-13

**Kincses, T.**, Antal A. (2004): Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*: 42: 113-117

**Lieb, K.**, Frauenknecht, S., Brunnhuber, S. (2008), *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*, 6. Auflage, Urban & Fischer, München

**Lippmann, B.** (2009), *Effekte von Olanzapin auf das schlafassoziierte Prozedurale Gedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie*, Med. Diss., Kiel

**Manoach, D.S.**, Cain, M.S., Vangel, M.G., Khurana, A., Goff, D.C., Stickgold, R. (2004): A failure of sleep-dependent procedural learning in chronic, medicated schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 56 (12):951-6

**Manoach, D.S.**, Thakkar, K.N., Stroynowski, E., Ely, A., McKinley, S.K., Wamsley, E., Djonlagic, I., Vangel, M.G., Goff, D.C., Stickgold, R. (2010): Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages *J. Psychiatry Research* 44 (2):112

**Marshall, L.**, Hellgadóttir, H., Mölle, M., Born, J. (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* Vol 444

**Medeiros, L.F.**, Custodio de Souza, I.C., Pinto Vidor, L., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M.S., Fregni, F., Caumo, W., Torres, I.L.S. (2012): Neurobiological effects of transcranial stimulation: a review *Frontiers in Psychiatry*, Vol 3 Article 110

**Möller, H.-J.**, Laux, G., Deister, A. (2009), *Psychiatrie und Psychotherapie*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart

**Nitsche, M.A.**, Boggio, S.P., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2009): Treatment of depression with transcranial direct stimulation (tDCS): A Review *Experimental Neurology* 219 (2009) 14-19

**Philal, W.**, Born, J. (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory *J. Cogn. Neuroscience* 9, 534- 547

**Ragland, J.D.**, Gur, R.C., Glahn, D.C., Censits, D.M., Smith, R.J., Lazarev, M.G., Alavi, A., Gur, R.E. (1998): Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 12 (3):399-413

**Rechtschaffen, A.** Kales, A. (1968) *A Manual of Standardized Terminology*,

Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, U.S. Government, Printing Office, Washington, D.C.

**Rotenberg, V.S.**, Indursky, P., Hadjez, J., Martin, T., Barak, Y., Gutman, Y., Bichucher, A. (1997): Sleep structure in positive and negative schizophrenia. *Biological Psychiatry* 42: 62

**Sarkar, S.**, Zia Ul Haq Katshu, M., Nizamie, S., Haque, P., Praharaj, S.K. (2010): Slow wave sleep deficits as a trait marker in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 124: 127-133

**Schmand, B.**, Brand, N., Kuipers, T. (1992): Procedural learning of cognitive and motor skills in psychotic patients. *Schizophrenia Research* (2): 157-170

**Schmidt R.F.**, Lang, F., Thews, G. (2004), *Physiologie des Menschen*, 29. Auflage, Springer, Heidelberg

**Tandon, R.**, Shipley, J.E., Taylor, S., Greden, J.F., Elser, A., DeQuardo, J. (1992): Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 49: 185-194

**Wamsley**, Wamsley EJ, Tucker MA, Shinn AK, Ono KE, McKinley SK, Ely AV, Goff DC, Stickgold R, Manoach DS. (2012):

**Whitaker, H.**, C. Smith, S. Finger (2007): *Brain, Mind and Medicine: Essays in Eighteenth-Century Neuroscience*, Springer, S. 126–127, New York

**Yang, C.**, Winkelmann JW. (2006): Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 82: 251- 260



**Danksagung:**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Hohagen für die Ermöglichung meiner Dissertation.

Bei Herrn PD Dr. med. R. Göder bedanke ich mich ganz herzlich für die Unterstützung, Geduld und Ermutigung sowie die stets freundliche Zusammenarbeit. Ausserdem danke ich Frau Dr. med. M. Seeck-Hirschner für die Rekrutierung der Patienten und Hilfestellung bei der Durchführung der neuropsychologischen Tests.

Ganz besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Schlaflabors des ZIP in Kiel. Vor allem bei N. Wendisch möchte ich mich bedanken, die das Gelingen und Fertigstellen meiner Arbeit durch Anleitungen und Auswertungen erheblich unterstützt hat.

Für die praktische Zusammenarbeit bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Freundin C. Baecker.

Vielen Dank an alle Patienten für ihren Aufwand, an der Studie teilzunehmen.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Mann Michael, unseren Kindern Henrike, Mette, Marlena und Tjorge bedanken, die mich immer wieder mit viel Geduld unterstützt und freigestellt haben, um diese Arbeit fertig zu stellen.

Auch meinen Eltern und Freunden möchte ich herzlichen Dank sagen für die stetige Motivation und Bestärkung zur Durchführung meiner Arbeit.