

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND  
PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KURZZEITEFFEKTE DER TRANSKRANIELLEN ELEKTROSTIMULATION  
(tES) IN DER BEHANDLUNG VON NARKOLEPSIE  
UND IDIOPATHISCHER HYPERSOMNIE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Michaela Hohenester

2019



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND  
PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KURZZEITEFFEKTE DER TRANSKRANIELLEN ELEKTROSTIMULATION  
(tES) IN DER BEHANDLUNG VON NARKOLEPSIE  
UND IDIOPATHISCHER HYPERSOMNIE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Michaela Hohenester

2019

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Wetter

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Arzt

Tag der mündlichen Prüfung:

10.07.2019

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Literaturüberblick</b>	<b>6</b>
1.1	Narkolepsie	6
1.1.1	Definition und Typen	6
1.1.2	Klinische Symptomatik	7
1.1.3	Epidemiologie	9
1.1.4	Ätiologie und Pathophysiologie	10
1.1.5	Diagnostik	11
1.1.6	Therapie	13
1.2	Idiopathische Hypersomnie (IH)	15
1.2.1	Definition und klinische Symptomatik	15
1.2.2	Epidemiologie und Ätiologie	16
1.2.3	Diagnostik	16
1.2.4	Therapie	18
1.3	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	18
1.3.1	Definition	18
1.3.2	Physiologische Grundlagen	19
1.3.3	Wirksamkeitsparameter und klinische Anwendung	22
1.3.4	Placebo-Stimulation	24
1.4	Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS)	24
1.4.1	Definition	24
1.4.2	Physiologische Grundlagen	25
1.4.3	Wirksamkeitsparameter und klinische Anwendung	26
1.5	Aktuelle Studienlage zum Forschungsvorhaben	28
1.5.1	Frontoparietale Gehirnareale und Aufmerksamkeitsleistung	28
1.5.2	Anodale tDCS und Aufmerksamkeitsleistung	29
1.5.3	tRNS und Aufmerksamkeitsleistung	30
1.5.4	Anodale tDCS, Arousal und Schlaf	31
1.5.5	Anodale tDCS und Hypersomnien	32
1.6	Zielsetzung der Arbeit	35
1.6.1	Fragestellung	35
1.6.2	Hypothesen und Zielparameter	36
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>40</b>
2.1	Studiendesign	40
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	41

<b>2.3</b>	<b>Stimulationsprotokoll</b> .....	<b>42</b>
<b>2.4</b>	<b>Messinstrumente</b> .....	<b>45</b>
2.4.1	Psychomotor Vigilance Task (PVT).....	45
2.4.2	Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	47
2.4.3	Karolinska Sleepiness Scale (KSS).....	47
2.4.4	Regensburger Insomnie Skala (RIS).....	48
2.4.5	Beck Depressions Inventar (BDI).....	48
2.4.6	Clinical Global Impression of Severity (CGI-S).....	49
2.4.7	Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit der tES.....	49
<b>2.5</b>	<b>Ablauf</b> .....	<b>51</b>
<b>2.6</b>	<b>Datenauswertung und statistische Methoden</b> .....	<b>52</b>
<b>2.7</b>	<b>Ethische Aspekte</b> .....	<b>54</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b>Gesamtstichprobe</b> .....	<b>55</b>
3.1.1	Patienteneigenschaften.....	55
3.1.2	Baseline-Parameter.....	59
3.1.3	Primäre und sekundäre Ergebnisparameter.....	64
3.1.4	Explorativ erhobene Parameter.....	67
3.1.5	Sensorische Empfindungen und Nebenwirkungen.....	69
3.1.6	Verblindung.....	69
<b>3.2</b>	<b>Subgruppenanalyse: Narkolepsie Typ 1 und 2</b> .....	<b>70</b>
3.2.1	Patienteneigenschaften und Baseline-Parameter.....	70
3.2.2	Primäre und sekundäre Ergebnisparameter.....	72
3.2.3	Explorativ erhobene Parameter.....	75
<b>3.3</b>	<b>Subgruppenanalyse: IH</b> .....	<b>76</b>
3.3.1	Patienteneigenschaften und Baseline-Parameter.....	76
3.3.2	Primäre und sekundäre Ergebnisparameter.....	78
3.3.3	Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit der tES.....	79
<b>3.4</b>	<b>PVT: Analyse auf Übungs- / Habituationseffekte</b> .....	<b>80</b>
<b>3.5</b>	<b>PVT: Retrospektive Power-Analyse</b> .....	<b>81</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>82</b>
<b>4.1</b>	<b>Überblick</b> .....	<b>82</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion von Studienprotokoll und Methoden</b> .....	<b>82</b>
4.2.1	Patientenkollektiv.....	82
4.2.2	Studiendesign.....	83
4.2.3	Stimulationsprotokoll.....	86

4.2.4	Sensorische Empfindungen, Nebenwirkungen und Verblindung .....	88
4.2.5	PVT-Testleistung und Übungs- / Habituationseffekte.....	89
<b>4.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>92</b>
4.3.1	Behandlungseffekte der tES im Gesamtkollektiv.....	92
4.3.2	Subgruppenanalyse: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	94
4.3.3	Subgruppenanalyse: IH .....	94
<b>4.4</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>95</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>96</b>
	<b>Tabellen .....</b>	<b>97</b>
	<b>Abbildungen.....</b>	<b>99</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>103</b>
<b>A</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>126</b>
A.1	Ergänzende Tabellen Ergebnisteil .....	126
A.2	Übersicht über Dropouts und fehlende Daten .....	138
A.3	Umrechnung Stimulanzienkonsum.....	139
A.4	Fragenkatalog CRF .....	140
A.5	Danksagung	
A.6	Lebenslauf	

# 1 Literaturüberblick

## 1.1 Narkolepsie

### 1.1.1 Definition und Typen

Die Erstbeschreibung der Narkolepsie als eigenständige Krankheitsentität durch Westphal in seiner Arbeit „*Eigenthümliche mit dem Einschlafen verbundene Anfälle*“ (Westphal, 1877) liegt bereits 130 Jahre zurück. Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine chronische schlafmedizinische Erkrankung aus dem Formenkreis der zentralnervösen Störungen mit Tagesschläfrigkeit (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Hauptsymptome der Narkolepsie sind die exzessive Tagesschläfrigkeit und das Vorliegen von Kataplexien (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Letztere bezeichnen plötzliche und unwillkürliche, an emotionale Auslöser gekoppelte Episoden mit bilateral symmetrischem Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur (Leschziner, 2014, Scammell, 2015). Das Bewusstsein bleibt während der Kataplexie vollständig erhalten.

In der aktuellen dritten Auflage der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) der American Academy of Sleep Medicine (American Academy of Sleep Medicine, 2014) sind einheitliche Kriterien für die Diagnostik der Narkolepsie festgelegt. Formal werden zwei Typen der Narkolepsie unterschieden. Kataplexien treten nahezu immer bei der Narkolepsie Typ 1 auf, fehlen hingegen bei der Narkolepsie Typ 2. In der vorausgegangenen zweiten Auflage der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2) (American Academy of Sleep Medicine, 2005) wurden die beiden Formen der Narkolepsie als Narkolepsie mit Kataplexien und Narkolepsie ohne Kataplexien bezeichnet. Für das diagnostische Vorgehen im klinischen Behandlungsalltag sind die Kriterien von ICSD-2 und ICSD-3 strukturell und inhaltlich weitgehend überlappend (Mayer et al., 2015b).



### 1.1.2 Klinische Symptomatik

Die klassische narkoleptische Symptomtetrad umfasst die exzessive Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, Schlaf lähmungen und hypnagoge Halluzinationen (Yoss and Daly, 1957). Weitere fakultative Symptome sind der fragmentierte und subjektiv gestörte Nachtschlaf, automatische Verhaltensweisen und Alpträume. Das klinische Bild der Narkolepsie kann bezüglich des Vorhandenseins, der Ausprägung und des zeitlichen Verlaufs der Symptomatik erheblich variieren (Kumar and Sagili, 2014). Nur etwa 10-15% der Patienten mit Narkolepsie zeigen in der frühen Erkrankungsphase das Vollbild der narkoleptischen Tetrad (Leschziner, 2014, Khan and Trotti, 2015).

Das Leitsymptom der Narkolepsie ist eine pathologisch gesteigerte Tagesschläfrigkeit außerhalb der Hauptschlafphasen, die trotz einer ausreichenden nächtlichen Schlafdauer über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten besteht (Akintomide and Rickards, 2011, American Academy of Sleep Medicine, 2014). Weitere Kennzeichen der Narkolepsie sind eine ausgeprägte Monotonieintoleranz, verminderte Daueraufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen (Naumann et al., 2006) und wiederholt auftretende Episoden des ungewollten Einschlafens. Imperative Einschlafattacken können auch in inadäquaten und gesundheitsgefährdenden Situationen auftreten. Obwohl der Nachtschlaf und kurze Tagschlafphasen im Allgemeinen als erholsam empfunden werden, kommt es nach variabler Dauer, meist innerhalb von wenigen Stunden, erneut zu ausgeprägter Schläfrigkeit (Scammell, 2015). Über einen Zeitraum von 24 Stunden zeigen Patienten mit Narkolepsie im Vergleich zu Gesunden eine meist normale oder geringfügig erhöhte Gesamtschlafdauer (Leschziner, 2014, Scammell, 2015). Fragmentierter Nachtschlaf zeigt sich insbesondere bei Patienten mit langjährig bestehender Narkolepsie und führt oftmals zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Qualität des Nachtschlafs (Roth et al., 2013, Saper et al., 2005, Khan and Trotti, 2015). Häufig treten bei Patienten mit Narkolepsie automatische Verhaltensweisen auf. Dabei handelt es sich um das unbewusste und meist fehlerhafte Fortsetzen von Alltagstätigkeiten im Zustand starker Schläfrigkeit (Guilleminault et al., 1975).

Physiologisch ist der REM-Schlaf (rapid eye movement; REM) durch die namensgebenden sakkadenartigen raschen Augenbewegungen bei geschlossenen

Lidern, eine erhöhte kortikale neuronale Aktivität und lebhaftes Traumerleben, einen Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur mit Ausnahme der Atemmuskulatur und einen Anstieg von Herz- und Atemfrequenz charakterisiert (Aserinsky and Kleitman, 1953, Fraigne et al., 2015, Scammell, 2015). Typisch für die Narkolepsie ist eine Dysregulation des zeitlichen Auftretens von REM-Schlaf im Schlafprofil sowie das Eindringen von Elementen des REM-Schlafs in den Wachzustand (Scammell, 2015). Kataplexien sind das spezifischste Phänomen des dissoziierten REM-Schlafs bei Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (Khan and Trotti, 2015, Morrison and Riha, 2012). Kennzeichnend ist neben der Bindung an affektive Auslöser wie z.B. starkes Lachen, Überraschung oder Ärger auch die kurze Dauer der Episoden von meist weniger als zwei Minuten (Dauvilliers et al., 2014). Von leichten Kataplexien mit dezenter Schwäche der Gesichts- oder Nackenmuskulatur bis hin zu schweren Episoden mit Tonusverlust der gesamten Haltemuskulatur zeigt sich eine große klinische Bandbreite (Scammell, 2015, Overeem et al., 2011). Weitere pathologische Manifestationsformen des enthemmten REM-Schlafs sind schlafbezogene Halluzinationen und Schlaf lähmungen. Erstere treten bei etwa 30-60% der Patienten mit Narkolepsie auf und bezeichnen das intensive, oft beängstigende Erleben von visuellen, akustischen oder zönaästhetischen Wahrnehmungstäuschungen (Leschziner, 2014). Dabei kann meist nicht zwischen Realität und Traumerleben unterschieden werden (Scammell, 2015). Schlafbezogene Halluzinationen können als hypnagoge Form während des Einschlafens oder als hypnopompe Form beim Aufwachen auftreten. Schlaf lähmungen erleben etwa 25-50% der Patienten mit Narkolepsie (Leschziner, 2014). Dabei handelt es sich um einen meist als bedrohlich empfundenen Zustand vollständiger Bewegungsunfähigkeit für eine Dauer von meist weniger als zwei Minuten bei erhaltenem Bewusstsein (Scammell, 2015, Leschziner, 2014). Typisch ist das Auftreten von Schlaf lähmungen an den Übergängen zwischen Schlafen und Wachen, zum Teil auch in Kombination mit schlafbezogenen Halluzinationen (Leschziner, 2014). Beide Symptome weisen in der Allgemeinbevölkerung Prävalenzraten von bis zu 20% für isolierte Ereignisse auf und sind daher wenig spezifisch für die Narkolepsie (Scammell, 2015).

Aus dem narkoleptischen Symptomenkomplex resultiert bei vielen Betroffenen eine erhebliche psychosoziale Belastung und Beeinträchtigung der allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Campbell et al., 2011, Dodel et al., 2007, Ton et al., 2014, Flores et al., 2016). Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung weist die Gruppe

der Patienten mit Narkolepsie eine verminderte Beschäftigungsquote und einen geringeren sozioökonomischen Status auf und verursacht signifikant höhere Kosten im Gesundheitssystem (Jennum et al., 2009, Jennum et al., 2012, Flores et al., 2016). Das Risiko für Berufs- und Verkehrsunfälle ist zudem um ein Vielfaches erhöht (Pizza et al., 2015, Philip et al., 2010, Aldrich, 1989).

Epidemiologische Studien zeigen, dass Patienten mit Narkolepsie in erhöhtem Maße von Adipositas (Okun et al., 2002, Kok et al., 2003), Diabetes mellitus Typ 2 (Honda et al., 1986), Störungen des Geruchssinns (Buskova et al., 2010, Bayard et al., 2010), Kopfschmerzen (Dahmen et al., 1999, DMKG Study Group, 2003, U.S. Xyrem® Multicenter Study Group, 2002) und psychiatrischen Komorbiditäten wie Depressionen und Angststörungen (Ohayon, 2013, Jara et al., 2011, Ruoff et al., 2016) betroffen sind. Ferner ist in der Gruppe der Patienten mit Narkolepsie die Prävalenz von komorbiden schlafbezogenen Erkrankungen erhöht. Dies gilt für das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) (Pataka et al., 2012), die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Mayer et al., 2002, Nightingale et al., 2005), Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) (Dauvilliers et al., 2007) und Non-REM-Parasomnien, darunter Sprechen im Schlaf und Schlafwandeln (Mayer et al., 2002, Geisler, 2009).

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Narkolepsie wird unter den Kaukasiern auf etwa 26 bis 56 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt (Silber et al., 2002, Hublin et al., 1994). Davon entfällt ein Anteil von etwa 25–40% auf die an Narkolepsie erkrankten Patienten ohne Kataplexien (Silber et al., 2002, Ohayon et al., 2005, Leschziner, 2014). Die Prävalenzraten der Narkolepsie zeigen mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,8:1 eine leichte männliche Prädominanz der Erkrankung (Silber et al., 2002). Am häufigsten wird die Erstmanifestation der Narkolepsie in der zweiten Lebensdekade beobachtet (Silber et al., 2002, Dauvilliers et al., 2001). Seit Langem ist eine familiäre Häufung der Narkolepsie bekannt (Krabbe and Magnussen, 1942). Dennoch tritt die Erkrankung überwiegend sporadisch auf. Mehrere Studien geben für Verwandte ersten Grades von an Narkolepsie Erkrankten ein zehnfach bis 40-fach erhöhtes relatives Erkrankungsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an (Nevsimalova et al.,

1997, Ohayon et al., 2005, Mignot, 1997, Mignot, 1998). Monozygote Zwillinge zeigen bezüglich der Narkolepsie Konkordanzraten von etwa 25-31% (Mignot, 1997).

#### **1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie**

Nach derzeitigem Wissensstand wird bei beiden Typen der Narkolepsie von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (Kumar and Sagili, 2014).

Die Narkolepsie Typ 1 wird durch ein Defizit des Neuropeptids Hypocretin-1 (auch bezeichnet als Orexin-A) im Liquor aufgrund eines selektiven Verlusts der Hypocretin-produzierenden Nervenzellen des dorsolateralen Hypothalamus verursacht (Nishino et al., 2000, Scammell et al., 2017, Thannickal et al., 2000). Hypocretin-1 ist Teil des komplexen Systems der Schlaf-Wach-Regulation und hat darin eine wichtige physiologische Funktion als Stabilisator des kontinuierlichen Wachzustands und als Inhibitor des REM-Schlafs inne (Scammell et al., 2017). Der Verlust von Hypocretin-1 führt zu einer primären Dysregulation des REM-Schlafs mit Instabilität der Übergänge zwischen Schlafen und Wachen sowie zwischen den REM- und Non-REM-Schlafstadien (Nunez et al., 2009, Kumar and Sagili, 2014, Leschziner, 2014, Chemelli et al., 1999). Das Hypocretin-1-Defizit im Liquor mit Konzentrationen von weniger als 110 Picogramm pro Milliliter [pg/mL] bzw. weniger als einem Drittel des ortsüblichen Referenzwerts von gesunden Kontrollpersonen ist ein sehr spezifischer und sensitiver Untersuchungsbefund von Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (American Academy of Sleep Medicine, 2014, Mignot et al., 2002).

Im Gegensatz zur Narkolepsie Typ 1 ist die Pathogenese der Narkolepsie Typ 2 noch weitestgehend unbekannt (Kumar and Sagili, 2014).

Von allen bekannten Erkrankungen hat die Narkolepsie die stärkste Assoziation zu einem spezifischen Histokompatibilitätsantigen (engl. human leukocyte antigen; HLA) (Kumar and Sagili, 2014). Träger des genetischen Oberflächenmerkmals HLA DQB1\*0602 sind 76-93% der Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexien, während dies nur auf etwa 17-24% der gesunden kaukasischen Allgemeinbevölkerung zutrifft (Mignot et al., 2002, Mignot et al., 1997). Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wird neben genetischen und umweltbezogenen Faktoren auch eine autoimmunologische Ursache der Narkolepsie diskutiert (Singh et al., 2013, Mahlios et al., 2013). Diese Hypothese stützen Befunde wie die gesteigerten Inzidenzraten der Narkolepsie nach

der Pandemrix-Impfung bei Kindern und Jugendlichen (Nohynek et al., 2012, Partinen et al., 2012), erhöhte Antistreptolysin-O-Titer im Serum zu Erkrankungsbeginn (Aran et al., 2010) und ein bei Patienten mit Narkolepsie vermehrt auftretender Polymorphismus im  $\alpha$ -Lokus des T-Zell-Rezeptors (Hallmayer et al., 2009).

### **1.1.5 Diagnostik**

Die Grundlage für die Diagnostik der Narkolepsie bildet die Anamnese. Die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) dient dem Ausschluss anderer Ursachen für die gesteigerte Tagesschläfrigkeit und wird üblicherweise in der Nacht vor der Durchführung des Multiplen-Schlaflatenz-Tests (MSLT) (Carskadon et al., 1986) aufgezeichnet. Der MSLT umfasst eine standardisierte polysomnographische Untersuchung am Tage. Dabei legen sich die Patienten in zweistündigen Intervallen an insgesamt fünf Gelegenheiten pro Tag ins Bett, um einzuschlafen. Durch die Ermittlung der mittleren Schlaflatenz im MSLT kann das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit in monotonen Situationen objektiv und reproduzierbar quantifiziert werden (Carskadon and Dement, 1982, Carskadon et al., 1986). Die Schlaflatenz wird definiert als Dauer zwischen dem Ausschalten des Lichts und der ersten, im Elektroenzephalogramm (EEG) nachweisbaren Epoche des Schlafstadiums 1 (Carskadon et al., 1986). Vorzeitig auftretende Epochen des REM-Schlafs, die innerhalb der ersten 15 Minuten nach dem Einschlafen im EEG registriert werden, werden als Sleep-Onset-REM-Perioden (SOREMs) bezeichnet (Cairns and Bogan, 2015, Vogel, 1960). Ein für die Narkolepsie typischer Befund ist das Auftreten von zwei oder mehr SOREMs im MSLT und das Vorliegen von sehr kurzen mittleren Schlaflatenzen von weniger als fünf Minuten (Aldrich et al., 1997, Mitler et al., 1979, Zachariev and Djurkova, 1999, Zorick et al., 1982). Anhand der Befunde im MSLT wird einerseits eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen Narkolepsie und IH getroffen (van den Hoed et al., 1981, Bassetti and Aldrich, 1997) und andererseits eine Abgrenzung zu gesunden Kontrollpersonen vorgenommen (Mitler et al., 1979, Zorick et al., 1982, van den Hoed et al., 1981). Medikamente und Stimulanzien, die die Untersuchungsbefunde im MSLT beeinflussen könnten, müssen rechtzeitig vor Durchführung des Tests abgesetzt werden. Auch die Ergebnisse der Liquordiagnostik werden in den Diagnosekriterien der Narkolepsie berücksichtigt.

Zur Sicherung der Diagnose einer Narkolepsie nach den Kriterien der ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014) werden die folgenden, in den Tabellen (Tab.) 1 und 2 dargestellten, Untersuchungsbefunde gefordert.

**Tab. 1: Diagnostische Kriterien der Narkolepsie Typ 1 nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014)**

Narkolepsie Typ 1
Die folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:  A. Mehrfach täglich auftretende Episoden eines unwiderstehlichen Schlafbedürfnisses oder des ungewollten Einschlafens über mindestens drei Monate B. Vorliegen von mindestens einem der folgenden Befunde: 1. Gesicherte Kataplexien und mittlere Schlaflatenz von $\leq$ acht Minuten und zwei oder mehr SOREMs im MSLT, davon ggf. einmal als SOREM in der vorausgehenden nächtlichen PSG 2. Hypocretin-1-Defizit im Liquor ( $<110$ pg/mL oder kleiner als ein Drittel des Referenzwertes)

Diagnostische Kriterien der Narkolepsie Typ 1 nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014). ICSD-3 = International Classification of Sleep Disorders, third edition. MSLT = Multipler-Schlaflatenz-Test. PSG = Polysomnographie. SOREM = Sleep-Onset-REM-Periode.

**Tab. 2: Diagnostische Kriterien der Narkolepsie Typ 2 nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014)**

<b>Narkolepsie Typ 2</b>
<p>Die folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Mehrfach täglich auftretende Episoden eines unwiderstehlichen Schlafbedürfnisses oder des ungewollten Einschlafens über mindestens drei Monate</li><li>B. Mittlere Schlaflatenz <math>\leq</math> acht Minuten und zwei oder mehr SOREMs im MSLT, davon ggf. einmal als SOREM in der vorausgehenden nächtlichen PSG</li><li>C. Keine Kataplexien</li><li>D. Hypocretin-1-Konzentration im Liquor nicht gemessen oder normwertig (<math>\geq 110</math> pg/mL oder höher als ein Drittel des Referenzwertes)</li><li>E. Die vorliegenden Befunde können durch alternative Ursachen nicht besser erklärt werden.</li></ul>

Diagnostische Kriterien der Narkolepsie Typ 2 nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014). ICSD-3 = International Classification of Sleep Disorders, third edition. MSLT = Multipler Schlaflatenz-Test. PSG = Polysomnographie. SOREM = Sleep-Onset-REM-Periode.

Von diesen beiden primären Formen der Narkolepsie sind weitere sekundäre Narkolepsieformen abzugrenzen, die durch neurologische oder internistische Erkrankungen bedingt sein können (Nishino and Kanbayashi, 2005, Leschziner, 2014).

### **1.1.6 Therapie**

Die Therapie der Narkolepsie umfasst schlafhygienische Verhaltensmaßnahmen und diverse symptomatische medikamentöse Behandlungsoptionen. Kausale Therapiemöglichkeiten existieren bislang nicht. Eine Reduktion der Beschwerden durch die exzessive Tagesschläfrigkeit kann in einigen Fällen durch qualitativ und quantitativ ausreichenden Nachtschlaf, feste Bettzeiten, in den Tagesablauf integrierte kurze Tagschlafphasen und die Behandlung komorbider Schlafstörungen erreicht werden (Scammell, 2015, Rogers et al., 2001). Eine adäquate Symptomkontrolle ist

allerdings bei den meisten Betroffenen nur mithilfe von medikamentösen, die Vigilanz verbessernden Behandlungsverfahren zu erreichen (Wozniak and Quinnell, 2015).

Eine wichtige Säule der medikamentösen Therapie der Narkolepsie sind Stimulanzien zur Behandlung der Non-REM-Symptomatik. Je nach Ausprägung der Tagesschläfrigkeit können wenig potente Substanzen wie Modafinil bzw. Armodafinil oder stärker wirksame Stimulanzien wie z.B. Methylphenidat, Amphetamin oder Derivate des Amphetamins, gegebenenfalls in Kombination mit Modafinil, eingesetzt werden (Mignot, 2012, Wozniak and Quinnell, 2015). Eine weitere Therapiesäule der Narkolepsie bilden die Antidepressiva (auch bezeichnet als Antikataplektika), die zur Linderung von Beschwerden durch Kataplexien und andere Symptome des dissoziierten REM-Schlafs eingesetzt werden (Billiard, 2008). Aufgrund des günstigen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils bieten sich insbesondere Venlafaxin und Duloxetin aus der Gruppe der selektiven Serotonin- und der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI bzw. SNRI) an (Mignot, 2012, Moller and Ostergaard, 2009). Auch trizyklische Antidepressiva wie z.B. Imipramin und Clomipramin sind gegen Kataplexien wirksam (Mignot, 2012).

Natriumoxybat, das Natriumsalz des Gammahydroxybuttersäure, zählt zu den vielversprechenden neuen pharmakologischen Therapieansätzen der Narkolepsie und wird als Monotherapeutikum zur kombinierten Behandlung von REM- und Non-REM-Symptomen eingesetzt (U.S. Xyrem® Multicenter Study Group, 2002, Wozniak and Quinnell, 2015). Im Gegensatz zu den klassischen Stimulanzien fördert Natriumoxybat die nächtliche Schlafkontinuität und vermindert in der Folge das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit (Mignot, 2012). Eine neue therapeutische Option zur Behandlung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit und Kataplexien ist das kürzlich zugelassene Medikament Pitolisant aus der Gruppe der Histamin-H3-Rezeptor-Antagonisten (Szakacs et al., 2017, Dauvilliers et al., 2013).

Missbrauch oder Abhängigkeit von Stimulanzien sind bei Patienten mit Narkolepsie seltene Phänomene (Wozniak and Quinnell, 2015, Geisler, 2009, Mantyh et al., 2016). Toleranzentwicklung und Wirkungsverlust im Rahmen von langfristigen Therapien mit Stimulanzien sind möglich (Geisler, 2009). In diesen Fällen kann ein Pausieren der Einnahme oder ein Wechsel des Präparats erforderlich werden.



## **1.2 Idiopathische Hypersomnie (IH)**

### **1.2.1 Definition und klinische Symptomatik**

Die IH ist ein heterogenes Krankheitsbild mit dem Leitsymptom der erhöhten Tagesschläfrigkeit, die für eine Dauer von mindestens drei Monaten trotz quantitativ ausreichendem Nachtschlaf besteht (American Academy of Sleep Medicine, 2014, Bassetti and Aldrich, 1997). In Abgrenzung zur Narkolepsie liegt bei Patienten mit IH keine Dysregulation des REM-Schlafs vor, insbesondere fehlen Kataplexien (Ali et al., 2009, Roth, 1976, Anderson et al., 2007). Die IH ist in variabler Intensität mit persistierender Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit, Monotonieintoleranz und beeinträchtigter Daueraufmerksamkeit, erschwerter Erweckbarkeit aus dem Schlaf und Episoden des ungewollten Einschlafens assoziiert (Bassetti and Aldrich, 1997, Vernet et al., 2010). Häufig ist die Hauptschlafperiode von Patienten mit IH im Vergleich zu Gesunden bei ähnlich hoher Schlafeffizienz verlängert (Vernet and Arnulf, 2009). Typisch für die IH sind wenig erholsame Tagschlafphasen mit einer langen Dauer von mindestens einer Stunde (Ali et al., 2009, Vernet et al., 2010, Anderson et al., 2007). Ein Anteil von etwa 21-66% der Patienten mit IH weist regelmäßig das Symptom der Schlaftrunkenheit auf (Bassetti and Aldrich, 1997, Vernet and Arnulf, 2009, Ali et al., 2009). Charakteristisch hierfür ist die erheblich verlängerte Übergangszeit vom Aufwachen bis hin zum Erreichen eines wachen, aufmerksamen Zustands. Erneute Episoden des unwillkürlichen Einschlafens, Störungen der Orientierung, Verwirrtheit und automatische Verhaltensweisen kennzeichnen diesen für die IH spezifischen Zustand (American Academy of Sleep Medicine, 2014, Roth et al., 1972, Anderson et al., 2007). Das Auftreten von Schlaflähmungen und schlafbezogenen Halluzinationen wird mit einem Anteil von 28–40% (Vernet and Arnulf, 2009, Bassetti and Aldrich, 1997) bzw. 24-43% (Bassetti and Aldrich, 1997, Vernet and Arnulf, 2009) der Patienten mit IH angegeben.

## 1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die IH ist eine seltene Erkrankung mit einem geschätzten Verhältnis zwischen IH und Narkolepsie von etwa 7-16:100 (Billiard et al., 1998, Bassetti and Aldrich, 1997). Näherungsweise wird von einer Prävalenz der IH von zwei bis zehn Fällen pro 100.000 Einwohner in der kaukasischen Allgemeinbevölkerung ausgegangen (Billiard and Dauvilliers, 2001, Bassetti and Aldrich, 1997, Sowa, 2016). Typisch für die IH ist die langsame Entwicklung der hypersomnischen Beschwerden in der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter (Anderson et al., 2007, Bassetti and Aldrich, 1997, Aldrich et al., 1997). Meist besteht die IH als chronische, lebenslängliche Erkrankung. Allerdings ist eine partielle oder vollständige Remission in bis zu 25% der Patienten mit IH beschrieben (Vernet and Arnulf, 2009, Anderson et al., 2007, Bassetti and Aldrich, 1997). Bis zu 35% der Patienten mit IH weisen eine positive Familienanamnese für Fälle von idiopathischer exzessiver Tagesschläfrigkeit auf (Anderson et al., 2007, Bassetti and Aldrich, 1997, Billiard et al., 1998). Die ätiopathogenetischen Ursachen der IH sind bislang nicht bekannt. Ferner besteht bei der IH im Gegensatz zur Narkolepsie keine Assoziation zum HL-Antigen DQB1\*0602 (Parish, 2013, Vernet and Arnulf, 2009).

## 1.2.3 Diagnostik

Bei der IH handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose (Vernet and Arnulf, 2009). Analog zur Narkolepsie kann die Diagnose einer IH durch die Anamnese, eine nächtliche kardiorespiratorische PSG und die Durchführung eines MSLTs am Folgetag gesichert werden. Im MSLT sind kurze mittlere Schlaflatenzen von meist weniger als acht Minuten sowie das Auftreten von weniger als zwei SOREMs typisch für die IH (van den Hoed et al., 1981, Arand et al., 2005, Bassetti and Aldrich, 1997, Ali et al., 2009).

Tab. 3 zeigt die diagnostischen Kriterien der IH gemäß der ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

**Tab. 3: Diagnostische Kriterien der IH nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014)**

<b>Idiopathische Hypersomnie</b>
<p>Die folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Mehrfach täglich auftretende Episoden eines unwiderstehlichen Schlafbedürfnisses oder des ungewollten Einschlafens über mindestens drei Monate</li><li>B. Keine Kataplexien</li><li>C. Weniger als zwei SOREMs im MSLT bzw. kein SOREM im MSLT, sofern in der vorausgehenden nächtlichen PSG eine REM-Latenz von <math>\leq 15</math> Minuten aufgezeichnet wurde</li><li>D. Vorliegen von mindestens einem der folgenden Befunde:<ul style="list-style-type: none"><li>1. Mittlere Schlaflatenz <math>\leq</math> acht Minuten im MSLT</li><li>2. Gesamtschlafdauer über 24 Stunden von <math>\geq 660</math> Minuten in einer 24-Stunden-PSG bzw. in einer Aktigraphie in Verbindung mit einem Schlaftagebuch über mindestens sieben Tage</li></ul></li><li>E. Ausschluss eines Schlafmangelsyndroms als Ursache für die vorliegenden Befunde</li><li>F. Die vorliegenden Befunde können durch alternative Ursachen nicht besser erklärt werden</li></ul>

Diagnostische Kriterien der idiopathischen Hypersomnie nach ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, third edition) (American Academy of Sleep Medicine, 2014). MSLT = Multipler-Schlaflatenz-Test. PSG = Polysomnographie. REM = Rapid eye movement. SOREM = Sleep-Onset-REM-Periode.

## **1.2.4 Therapie**

Die Integration von Schlafphasen in den Tagesablauf ist bei Patienten mit IH aufgrund der überwiegend langen Tagschlafdauer und dem geringem Erholungswert meist nicht sinnvoll (Khan and Trotti, 2015). Bislang sind keine Medikamente zur Behandlung von Patienten mit IH zugelassen (Wise et al., 2007). Verbreitet ist daher der Off-Label-Gebrauch von Stimulanzien, die bei Patienten mit Narkolepsie in der Therapie der Non-REM-Symptomatik eingesetzt werden (Khan and Trotti, 2015, Bastuji and Jouvet, 1988, Leu-Semenescu et al., 2016, Mayer et al., 2015a).

## **1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

### **1.3.1 Definition**

Die Ursprünge der modernen Neurostimulation reichen bis in das 18. Jahrhundert zurück (Priori, 2003, Kaiser, 1977). Der erste therapeutische Einsatz von elektrischen Strömen wurde bereits vor etwa 2000 Jahren beschrieben (Kellaway, 1946).

Unter dem Oberbegriff der transkraniellen Elektrostimulation (transcranial electrical stimulation; tES) werden verschiedene nicht-invasive Gehirnstimulationsverfahren zusammengefasst, darunter die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation; tDCS), die transkranielle Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation; tACS) und die transkranielle Rauschstromstimulation (transcranial random noise stimulation; tRNS). Die obengenannten Stimulationsmodalitäten können durch die Reizung neuronaler Strukturen eine gezielte kurz- oder längerfristige kortikale Erregbarkeitsveränderung hervorrufen.

Bei der tDCS werden ausgehend von einer Konstantstromquelle gleichgerichtete elektrische Ströme mit schwachen Behandlungsintensitäten von bis zu zwei Milliampere (mA) verabreicht (Zaghi et al., 2010). Die Gleichströme werden über zwei oder mehrere rechteckige, mit Natriumchlorid-Lösung durchtränkte Schwammelektroden appliziert, die auf die Kopfhaut aufgelegt und mit Gummibändern befestigt werden. Am häufigsten werden Standardelektrodengrößen von 25-35 cm<sup>2</sup> verwendet. Der elektrische Gleichstrom fließt transkraniell von der negativ geladenen Kathode in Richtung der positiv geladenen Anode und induziert dadurch ein

elektrisches Feld (Nitsche et al., 2008). Die anodale Stimulation bezeichnet einen nicht-invasiven Behandlungsmodus, bei dem die Anode als Stimulationselektrode über der kortikalen Zielregion platziert wird, während die Kathode als aktive Referenzelektrode kontralateral positioniert wird (Merton and Morton, 1980, Brandt et al., 2007, Olma et al., 2013). Die kathodale Stimulation entspricht dem gegenteiligen Vorgehen. Die tierexperimentellen Befunde zur tDCS wurden invasiv mithilfe von intrazerebralen Elektroden am freipräparierten Gehirn erhoben. In Abgrenzung dazu ist die Gleichstromstimulation beim Menschen ein schmerzfreies, nebenwirkungsarmes und einfach anwendbares nicht-invasives Neurostimulationsverfahren.

### **1.3.2 Physiologische Grundlagen**

Bindman et al. (Bindman et al., 1964) konnten 1964 im Rahmen des tierexperimentellen Einsatzes von kortikaler Gleichstromstimulation an Gehirnen von narkotisierten Ratten eine von der Polarität abhängige Veränderung der neuronalen Spontanaktivität feststellen. Während der anodalen Gleichstromstimulation konnte eine Zunahme der spontanen neuronalen Entladungsfrequenz aufgezeichnet werden (Bindman et al., 1964). Die kathodale Stimulation erzielte die gegenteilige Wirkung (Bindman et al., 1964).

Die Untersuchungen von Bindman et al. (1964) (Bindman et al., 1964) zeigten zudem, dass durch eine fünfminütige Anwendung von kortikaler Gleichstromstimulation im Tiermodell reversible polaritätsspezifische Nacheffekte induziert werden können, die noch länger als eine Stunde nach Beendigung der Stimulationsphase nachweisbar sind.

Tierexperimentelle Untersuchungen von Creutzfeldt et al. (1962) (Creutzfeldt et al., 1962) und Purpura und McMurtry (1965) (Purpura and McMurtry, 1965) schafften durch die invasive Ableitung der summierten neuronalen elektrischen Potentialschwankungen während der kortikalen Gleichstromstimulation die Voraussetzung für grundlegende Erkenntnisse über deren Wirkprinzip: Dieses beruht auf einer reversiblen Veränderung des neuronalen Ruhemembranpotenzials. Während die anodale Gleichstromstimulation durch eine unterschwellige Depolarisation eine Erhöhung der kortikalen neuronalen Erregbarkeit bewirkte, so zeigte sich bei der kathodalen Stimulation aufgrund einer unterschweligen

Hyperpolarisation ein gegenteiliger, inhibitorischer Effekt (Creutzfeldt et al., 1962). Durch diese tDCS-bedingte tonische Verschiebung der Ruhemembranschwelle kann die Wahrscheinlichkeit für die Aktivierung der Neuronen und das Auftreten von Aktionspotenzialen gezielt moduliert werden (Bikson et al., 2004).

Jahrzehnte später konnten vergleichbare elektrophysiologische Veränderungen während und nach der Anwendung von tDCS auch bei gesunden Probanden nachgewiesen werden (Nitsche et al., 2003a, Baudewig et al., 2001, Liebetanz et al., 2002, Nitsche and Paulus, 2000). Nitsche und Paulus (2000) (Nitsche and Paulus, 2000) demonstrierten die polaritätsspezifischen Effekte der tDCS an gesunden Probanden durch eine kombinierte Anwendung von tDCS und transkranieller Magnetstimulation (TMS). Die TMS induziert beim Menschen in dem stimulierten Zielareal des Motorkortexes durch gepulste Magnetfelder einen Stromfluss, der zu einer überschwelliger Depolarisation der neuronalen Zielstrukturen und konsekutiv zur Auslösung von Aktionspotenzialen führt. Dadurch werden im peripheren Zielmuskel überschwellige muskuläre Spannungsänderungen, die sogenannten motorisch evozierten Potenziale (MEP), erzeugt. Die MEP können in der Elektromyographie (EMG) gemessen werden. Als quantitatives Maß für die tDCS-bedingte Veränderung der kortikalen Erregbarkeit kann bei einer Stimulation über dem primär motorischen Kortex (M1) das Verhältnis der Amplitudengrößen der MEP zwischen den Messwerten während bzw. nach der tDCS-Behandlung und dem Baseline-Wert herangezogen werden (Nitsche and Paulus, 2000). Während der anodalen tDCS ergab sich bei einer Stimulationsdauer von vier Sekunden und einer Behandlungsintensität von 1 mA über dem M1 eine Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit um etwa 20% (Nitsche and Paulus, 2000). Bei der kathodalen tDCS war die Exzitabilität in vergleichbarem Ausmaß vermindert (Nitsche and Paulus, 2000). Beide Effekte waren nur während der Stimulationsphase nachweisbar (Nitsche and Paulus, 2000).

In den Folgeuntersuchungen von Nitsche und Paulus (2000) (Nitsche and Paulus, 2000) zeigte sich, dass eine Verlängerung der Anwendungsdauer der anodalen tDCS auf fünf Minuten bei anderweitig identischen Stimulationsparametern mit einer weiteren kortikalen Erregbarkeitssteigerung während der Stimulationsphase und zudem mit reversiblen Poststimulationseffekten einherging. Für die Erzeugung von Nacheffekten der anodalen tDCS war eine Stimulationsdauer von mindestens drei Minuten bei einer Behandlungsintensität von wenigstens 0.6 mA erforderlich (Nitsche and Paulus, 2000). Eine Steigerung beider Stimulationsspezifika war mit einer

weiteren Zunahme der Dauer und Intensität der Nacheffekte assoziiert (Nitsche and Paulus, 2000).

Die tDCS-induzierten kortikalen Erregbarkeitsveränderungen gehen mit weiteren messbaren neurophysiologischen Veränderungen im Stimulationsgebiet einher. Diese Modifikationen können durch eine Kombination der tDCS mit modernen bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) aufgezeigt werden. So können tDCS-bedingte Veränderungen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und Stoffwechselftigkeit mit hoher Ortsauflösung als Marker für die neuronale Aktivität mittels fMRT dargestellt werden (Keeser, 2012, Baudewig et al., 2001).

Mit der Erkenntnis, dass durch externe Stimulation mit tDCS bei adäquater Behandlungsdauer und -intensität stabile Veränderungen der neuronalen Funktion und Aktivität erzielt werden können (Bindman et al., 1964, Nitsche et al., 2003b, Nitsche and Paulus, 2000), nahm das wissenschaftliche Interesse an der tES sprunghaft zu. Die Nacheffekte sind im Fall der anodalen tDCS unter anderem durch eine erhöhte Leitfähigkeit der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) im zentralen Nervensystem (ZNS) vermittelt (Bennett, 2000, Nitsche et al., 2003a, Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2004a). Im Tiermodell gingen die Langzeiteffekte der anodalen tDCS mit einer regionalen Zunahme der Proteinsynthese und einer Erhöhung der Transkriptionsraten jener Gene einher, die mit neuroplastischen Vorgängen im ZNS assoziiert sind (Kim et al., 2017, Gartside, 1968). Der biochemische Mechanismus der Entstehung von Poststimulationseffekten bei der kathodalen tDCS ist bislang noch nicht im Detail geklärt. Den NMDA-Rezeptoren wird eine essenzielle Funktion bei der Erzeugung von synaptischer Plastizität zugeschrieben, die auf molekularer Ebene der Gedächtnisbildung und der Entstehung von Lernprozessen zugrunde liegt (Bennett, 2000, Wang and Peng, 2016). Bei einer dauerhaften Modulation der synaptischen Transmission am NMDA-Rezeptor wird je nach funktioneller Richtung der Erregbarkeitsveränderungen von Langzeitpotenzierung (long-term potentiation; LTP) oder –depression (long-term depression; LTD) gesprochen. Die tDCS-induzierten Poststimulationseffekte basieren nach derzeitigem Wissensstand auf LTP- und LTD-ähnlichen molekularen Mechanismen (Paulus et al., 2013, Fritsch et al., 2010, Liebetanz et al., 2002, Ranieri et al., 2012).

Die neuromodulatorischen Langzeiteffekte der tDCS können einerseits zur Verbesserung von Lernvorgängen bei Gesunden genutzt werden (Elbert et al., 1981,

Reis et al., 2009, Nitsche et al., 2003c, Antal et al., 2004b). Andererseits ist die tDCS auch ein vielversprechendes Behandlungsinstrument im Bereich jener neuropsychiatrischen Erkrankungen, die mit einer pathologisch erhöhten oder verminderten kortikalen Aktivität einhergehen. Klinisch etablierte Anwendungsgebiete der tDCS liegen in der Behandlung von Patienten mit Depressionen (Boggio et al., 2008a, Nitsche et al., 2009a), Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen (Batista et al., 2015, Boggio et al., 2008b), chronischen Schmerzen (Dasilva et al., 2012, Knotkova and Cruciani, 2010, Ngernyam et al., 2013, Fregni et al., 2006) sowie in der Unterstützung bei der Neurorehabilitation (Hummel et al., 2006, Hummel et al., 2005, Boggio et al., 2007, Kazuta et al., 2017).

### **1.3.3 Wirksamkeitsparameter und klinische Anwendung**

Im Tierexperiment und in Studien an gesunden Probanden wurden mehrere Stimulationsspezifika identifiziert, die Ausmaß, Richtung und Dauer der tDCS-induzierten Kurz- und Langzeiteffekte beeinflussen. Zu diesen Wirksamkeitsparametern zählen, wie bereits in Kapitel (Kap.) 1.4.2 dargestellt, die Elektrodenpolarität und -platzierung (Nitsche and Paulus, 2000, Bindman et al., 1964, Antal et al., 2004a, Nitsche et al., 2005), die Stimulationsdauer (Nitsche and Paulus, 2000, Bindman et al., 1964, Nitsche and Paulus, 2001) und die applizierte Stromstärke bzw. die Stromdichte (Nitsche and Paulus, 2000). Letztere wird definiert als Quotient aus Stromstärke und Elektrodengröße [ $\text{mA} / \text{cm}^2$ ] (Zaghi et al., 2010). Die Stromdichte legt die Stärke und folglich auch die Eindringtiefe des induzierten elektrischen Felds in das kortikale Gewebe fest (Zaghi et al., 2010, Nitsche et al., 2008, Purpura and McMurtry, 1965). Näherungsweise kann angenommen werden, dass die Hälfte der applizierten Stromstärke durch den Schädelknochen hindurchtritt und auf das Gehirn einwirkt (Dymond et al., 1975, Rush and Driscoll, 1968). Der Zusammenhang zwischen der applizierten Stromstärke bzw. der Stimulationsdauer und der Intensität und Dauer der tDCS-bedingten Effekte ist nicht linear gültig (Nitsche et al., 2008). Bei der Anwendung von anodaler tDCS mit hohen Stromstärken oder einer langen Stimulationsdauer können anstelle von exzitatorischen Behandlungseffekten auch abgeschwächte oder sogar inhibitorische Effekte auftreten (Paulus et al., 2013, Monte-Silva et al., 2013). Demgegenüber kann mithilfe von repetitiven Stimulationsphasen bei adäquater Dauer der Behandlungspausen eine erhebliche Verlängerung der tDCS-



induzierten Nacheffekte erreicht werden (Fricke et al., 2011, Monte-Silva et al., 2013). Antal et al. (2007) (Antal et al., 2007) konnten feststellen, dass die polaritätsspezifischen tDCS-assoziierten Effekte und Nacheffekte nur bei einer Stimulation im Ruhezustand den zuvor beschriebenen elektrophysiologischen Prinzipien folgen. Bei der Bearbeitung von motorischen oder kognitiven Testaufgaben während der Stimulationsphasen wurden gegenteilige inhibitorische Effekte der anodalen tDCS und exzitatorische Effekte der kathodalen tDCS nachgewiesen (Antal et al., 2007). Schon vor mehreren Jahrzehnten wurden als weitere Wirksamkeitsparameter der tDCS die topographische Lokalisation und Zellschicht der kortikalen Zielregion sowie die exakte räumliche Ausrichtung des elektrischen Felds relativ zu den neuronalen Zielstrukturen identifiziert (Nitsche and Paulus, 2000, Purpura and McMurtry, 1965, Radman et al., 2009, Creutzfeldt et al., 1962). Diese Faktoren werden durch die Elektrodenplatzierung und -polarität beeinflusst. Aufgrund der meist großen Fläche der Stimulationselektroden, der interindividuell variablen Neuroanatomie und der neuromodulierenden Wirkung der tDCS auf Neuronenverbände innerhalb von weitverzweigten kortikalen Projektionssystemen ist nur ein semi-fokaler Einsatz der tDCS möglich (Nitsche et al., 2008, Nitsche et al., 2007, Lang et al., 2005, Rademacher et al., 1993, Li et al., 2015, Bikson et al., 2012). Bei Einhalten der gängigen Stimulationsparameter und Sicherheitskriterien gilt die tDCS als risiko- und nebenwirkungsarmes Behandlungsverfahren (Bikson et al., 2009, Nitsche et al., 2008, Iyer et al., 2005). Da die Schmerzschwelle bei einer Elektrodengröße von 35 cm<sup>2</sup> erst bei Stromstärken von etwa 3 mA erreicht wird, ist die tDCS bei der Anwendung von gebräuchlichen, kleineren Behandlungsintensitäten gut verträglich (Paulus et al., 2013, Furubayashi et al., 2008). Gelegentlich können Missempfindungen wie Kribbeln, Jucken oder Vibrieren unter den Elektroden auftreten (Poreisz et al., 2007). Auch das Auftreten von Hautrötungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit oder Schlafproblemen ist möglich (Poreisz et al., 2007, Russo et al., 2017). Eine Schädigung von Nervenzellen oder anderweitige schwere, anhaltende Nebenwirkungen der tDCS wurden bislang nicht beschrieben (Nitsche et al., 2004b, Iyer et al., 2005, Fertonani et al., 2015). Zu den Kontraindikationen der tDCS zählen eine bestehende Schwangerschaft, Hautausschlag unter den Elektroden, metallische Implantate im Kopfbereich mit Ausnahme von Zahnersatz, Defekte des Schädelknochens und eine irreguläre Schädelform unter den Elektroden (Nitsche et al., 2008).

### **1.3.4 Placebo-Stimulation**

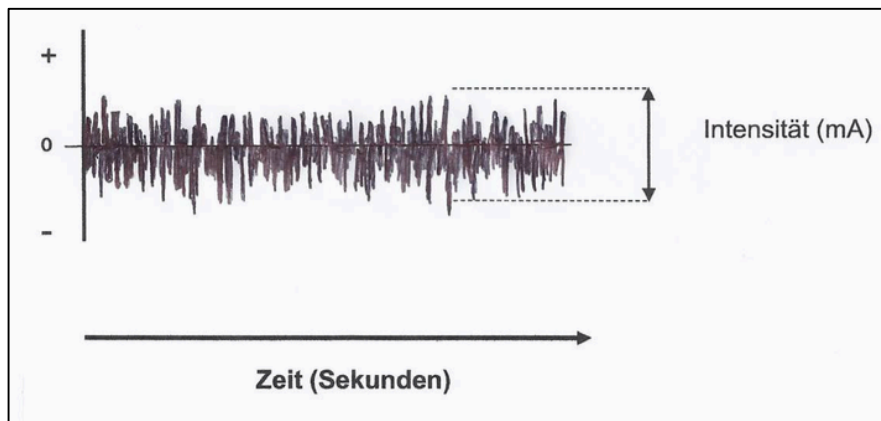
Sensorische Empfindungen unter den Stimulationselektroden treten bei der Verum-Behandlung mit tDCS mit zunehmender Stromstärke vermehrt auf und werden zu Beginn der Stimulation meist am intensivsten wahrgenommen (Nitsche et al., 2008, Paulus et al., 2013). Ähnliche Kopfhautsensationen werden bei der Placebo-Behandlung durch die Anwendung eines Fade-in- / Fade-out-Designs imitiert (Nitsche et al., 2008, Paulus et al., 2013). Dies bezeichnet einen rampenförmigen Anstieg bzw. Abfall der applizierten Stromstärke zu Beginn und am Ende der Placebo-Stimulation. Da in der Zwischenzeit bei der Placebo-Behandlung kein Strom appliziert wird, werden bei diesem Setup keine klinisch relevanten neuromodulatorischen Effekte erzeugt (Nitsche et al., 2008). Mehrere Studien konnten zeigen, dass unerfahrenen Patienten bzw. Probanden eine Unterscheidung zwischen Verum- und Placebo-Behandlung anhand der sensorischen Empfindungen in den meisten Fällen nicht möglich ist (Gandiga et al., 2006, Ambrus et al., 2012, Tang et al., 2016). Dies bildet die Grundlage für den Einsatz der Placebo-Stimulation in klinischen Doppelblindstudien (Dissanayaka et al., 2017).

## **1.4 Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS)**

### **1.4.1 Definition**

Im Gegensatz zur kontinuierlichen, gleichgerichteten tDCS ist die tRNS eine oszillatorische Stimulationstechnik, die keine Richtungssensitivität besitzt (Terney et al., 2008). Ausgehend von einer Rauschstromquelle werden bei der tRNS elektrische Ströme mit einer biphasischen Wellenform und einer zufälligen Intensität generiert, die im zeitlichen Mittel einen Wert von null ergeben (Bittel and Storm, 1971, Antal and Herrmann, 2016). Bei der tRNS werden Frequenzen in einem Spektrum von 0.1 bis 640 Hertz (Hz) eingesetzt (Terney et al., 2008, Woods et al., 2016). Abbildung (Abb.) 1 verdeutlicht beispielhaft den zeitlichen Verlauf der zufällig applizierten Frequenzen und Intensitäten bei der Anwendung von tRNS.

**Abb. 1: Frequenz und Intensität der Rauschströme bei tRNS, abgewandelt nach (Fertonani and Miniussi, 2016)**



Beispielhafte Darstellung der zufälligen Richtung und Intensität der applizierten Rauschströme (Ordinatenachse) im zeitlichen Verlauf (Abszissenachse) bei der Anwendung von tRNS. Modifiziert nach (Fertonani and Miniussi, 2016). mA = Milliampere. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

#### **1.4.2 Physiologische Grundlagen**

Die tRNS wurde von Terney et al. (2008) (Terney et al., 2008) eingeführt. Diese Arbeit verdeutlicht, dass eine zehnminütige Anwendung von tRNS über dem M1 von gesunden Probanden in einem Frequenzbereich von 0.1 bis 640 Hz mit einer Intensität von 1 mA exzitatorische Kurz- und Langzeiteffekte erzeugen kann, die länger als eine Stunde über das Behandlungsende hinaus persistieren (Terney et al., 2008). Zudem zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung eine durch die tRNS bedingte funktionelle Verbesserung des impliziten motorischen Lernens (Terney et al., 2008). Die Nacheffekte der tRNS können durch die Veränderung der Amplitudengröße der TMS-induzierten MEP operationalisiert werden und sind vergleichbar mit den Langzeiteffekten, die bei der Nutzung identischer Stimulationsparameter mit anodaler tDCS erzeugt werden können (Terney et al., 2008, Antal and Herrmann, 2016).

Nach derzeitigem Wissensstand wirkt die tRNS auf die intrinsische oszillatorische Hirnaktivität ein (Terney et al., 2008, Gobbele et al., 2000). Dies ist in der Elektroenzephalographie (EEG) messbar (Van Doren et al., 2014, Matani et al., 2014). Im Zusammenhang mit der tRNS wird das Phänomen der stochastischen Resonanz diskutiert (Gammaitoni et al., 1998). In einem nichtlinearen System wie dem Gehirn bezeichnet dies eine Verstärkung von unterschwellig neuronalen Signalen durch die Anwesenheit von Rauschaktivität (Stacey and Durand, 2000, Antal and Herrmann,

2016, Gammaitoni et al., 1998). Aufgrund des repetitiven, oszillierenden Charakters der tRNS ist auch eine zeitliche Summation der applizierten exzitatorischen Stimuli denkbar, sofern diese innerhalb eines sehr kurzen Zeitintervalls mit den neuronalen Zielstrukturen interferieren (Fertonani et al., 2011, Cash and Yuste, 1998). Beide Mechanismen können eine Erhöhung der spontanen neuronalen Depolarisationsrate bedingen und in der Folge die kortikale Aktivität und Erregbarkeit reversibel modulieren (Antal and Herrmann, 2016, van der Groen and Wenderoth, 2016). Tierexperimentelle Vorbefunde zur tRNS fehlen bislang. Während der Stimulation mit tRNS werden auf zellulärer Ebene nicht-homöostatische Verschiebungen des neuronalen Ruhemembranpotenzials angenommen, die dem biphasischen Wellenverlauf der applizierten Rauschströme folgen (Woods et al., 2016, Fertonani et al., 2011, Terney et al., 2008). Im Gegensatz zur tDCS basieren die tRNS-induzierten Nacheffekte vermutlich nicht auf einer veränderten Leitfähigkeit der NMDA-Rezeptoren (Chaieb et al., 2015, Nitsche et al., 2003a, Liebetanz et al., 2002).

### **1.4.3 Wirksamkeitsparameter und klinische Anwendung**

Durch die tRNS können in Abhängigkeit von der kortikalen Zielregion und den gewählten Stimationsparametern sowohl exzitatorische (Fertonani et al., 2011, Terney et al., 2008) als auch inhibitorische (Ambrus et al., 2011) Veränderungen höherer kortikaler Funktionen erzielt werden. Als zentrale Wirksamkeitsparameter der tRNS gelten die Stimulationsdauer und –intensität sowie das gewählte Frequenzspektrum (Paulus et al., 2013). Alle folgenden Befunde beziehen sich auf eine kombinierte Anwendung von TMS und tRNS an gesunden Probanden über dem M1, wobei die relative Veränderung der Amplitudengröße der TMS-induzierten MEP als quantitatives Maß für die Veränderung der kortikalen neuronalen Erregbarkeit gewählt wurde. Wie die Arbeit von Chaieb et al. (2011) zeigt, ist zur Erzeugung von exzitatorischen Nacheffekten bei Anwendung der tRNS in einem Frequenzbereich von 101 bis 640 Hz bei einer Intensität von 1 mA eine Stimulationsdauer von mindestens fünf Minuten erforderlich (Chaieb et al., 2011). Dabei zeigten sich die tRNS-bedingten Poststimulationseffekte umso frühzeitiger und ausgeprägter, je länger die Stimulationsdauer gewählt wurde (Chaieb et al., 2011). Die funktionelle Richtung der durch die tRNS erzeugten Nacheffekte wird maßgeblich durch die applizierte

Stromstärke bestimmt (Moliadze et al., 2012, Giordano et al., 2017). Während bei einer zehnmütigen Stimulation mit tRNS in einem Frequenzbereich von 100 bis 600 Hz bei einer Stimulationsintensität von 0.4 mA ein inhibitorischer Effekt erzielt wurde, konnte bei Intensitäten von 0.6 bis 0.8 mA kein Behandlungseffekt registriert werden (Giordano et al., 2017). Erst ab einer Intensität von 1.0 mA wurde ein exzitatorischer Effekt der tRNS nachgewiesen (Giordano et al., 2017). Im Allgemeinen war der exzitatorische Behandlungseffekt der tRNS im hochfrequenten Bereich von 100 bis 640 Hz stärker ausgeprägt als im niedrigen Frequenzbereich von 0.1 bis 100 Hz (Terney et al., 2008, Fertoni et al., 2011). Ausmaß und Richtung der tRNS-induzierten Effekte waren weiterhin davon abhängig, ob die Stimulation im Ruhezustand oder während motorischer bzw. kognitiver Aktivität erfolgte (Chaieb et al., 2009, Terney et al., 2008). In der Arbeit von Pirulli et al. (2013) (Pirulli et al., 2013) konnten tRNS-bedingte exzitatorische Langzeiteffekte nur beobachtet werden, sofern die Stimulation mit tRNS simultan zur Bearbeitung von kognitiven Testaufgaben und nicht vor Testbeginn erfolgte.

Die tRNS gilt als sicheres, sehr gut verträgliches und schmerzfreies nicht-invasives Stimulationsverfahren (Terney et al., 2008, Chaieb et al., 2011, Fertoni et al., 2015). Hinweise für eine Schädigung von Nervenzellen durch die tRNS liegen nicht vor (Terney et al., 2008). Sensorische Empfindungen unter den Stimulationselektroden wurden bei der Anwendung gängiger Stimulationsparameter bei der Stimulation mit tRNS seltener und in geringerem Ausmaß beschrieben als bei der tDCS (Fertoni et al., 2015, Ambrus et al., 2010). Eine Unterscheidung zwischen der Verum-Stimulation mit tRNS und einer Placebo-Stimulation war unerfahrenen Studienteilnehmern überwiegend nicht möglich (Fertoni et al., 2011).

## **1.5 Aktuelle Studienlage zum Forschungsvorhaben**

### **1.5.1 Frontoparietale Gehirnareale und Aufmerksamkeitsleistung**

Unter Daueraufmerksamkeit bzw. Vigilanz wird die Fähigkeit verstanden, einen Zustand gesteigerter geistiger Anstrengung und Reaktionsbereitschaft über einen längeren Zeitraum hinweg fokussiert beizubehalten (Sturm and Willmes, 2001). Wird in diesem Zeitintervall eine hohe Anzahl an Reizen dargeboten, so spricht man von Daueraufmerksamkeit. Die Vigilanz wird durch eine geringe Reizdichte definiert. Mithilfe von einfachen Reaktionstests ohne vorausgehenden Warnreiz kann die intrinsische Aufmerksamkeitsleistung als Maß für die allgemeine Wachheit anhand der Reaktionsgeschwindigkeiten, Fehler und Auslassungen im Testverlauf quantifiziert werden (Sturm and Willmes, 2001). Wie Schlafentzugsstudien an gesunden Probanden zeigen, nimmt die Effektivität dieser Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsfunktionen im schläfrigen Zustand kontinuierlich ab (Basner et al., 2015, Basner and Dinges, 2011).

Im menschlichen Gehirn sind die zentralen Aufmerksamkeitsfunktionen unter anderem im frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk organisiert, das mit verschiedenen weiteren neuronalen Netzwerken interagiert (Sturm and Willmes, 2001, Müller et al., 2015, Niemann and Gauggel, 2010, Corbetta and Shulman, 2002). Subnetzwerke des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks sind ein überwiegend rechtshemisphärisch lokalisiertes frontales Gehirnareal und bilaterale dorsoparietale kortikale Repräsentationen (Müller et al., 2015). Funktionell ist das frontoparietale Netzwerk in die Regulation des Ausmaßes von Aufmerksamkeitsaktivierung und -lenkung, Vigilanz und Daueraufmerksamkeit eingebunden (Sturm and Willmes, 2001, Niemann and Gauggel, 2010). Eine Aktivierung des frontalen Subnetzwerks steht insbesondere mit der Erkennung und Verarbeitung von handlungsrelevanten Reizen in Zusammenhang (Schneider and Fink, 2013).

Der Einfluss der anodalen tDCS auf das Muster der neuronalen Verbindungsdichte in frontoparietalen Gehirnarealen wurde von Keeser et al. (2011) (Keeser et al., 2011) in einer fMRT-Studie demonstriert. Dabei wurden gesunde Probanden mit anodaler tDCS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) für eine Dauer von 20 Minuten mit einer Intensität von 2 mA stimuliert (Keeser et al., 2011). Die Referenzelektrode wurde rechtsseitig supraorbital platziert (Keeser et al., 2011). In

dieser Konnektivitätsanalyse konnte nachgewiesen werden, dass die präfrontale Anwendung von anodaler tDCS durch eine „*Erhöhung der fronto-parietalen Konnektivität [...] eine Modulation in einem Netzwerk [...] [bewirkt], welches als verhaltensrelevant für multiple kognitive Prozesse wie Gedächtnis-, aufmerksamkeits- und Inhibitionsprozesse angesehen werden kann (Laird et al., 2011).*“ (Keeser, 2012) Der präfrontale Kortex (PFC) stellt damit eine bedeutende kortikale Referenzregion für die Modulation der Aufmerksamkeitsleistung in der Neurostimulationsforschung dar und bietet sich folglich als Stimulationsort für nicht-invasive Verfahren wie die tDCS oder die tRNS an.

### **1.5.2 Anodale tDCS und Aufmerksamkeitsleistung**

In den letzten Jahren hat sich die tDCS zu einem zunehmend erfolgversprechenden Instrument in der Vigilanzforschung entwickelt. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie an gesunden Probanden konnten Nelson et al. (2014) (Nelson et al., 2014) durch anodale tDCS die kontinuierliche Vigilanzminderung im zeitlichen Verlauf einer monotonen visuellen Testaufgabe, die sogenannte time-on-task-Komponente (Veksler and Gunzelmann, 2017), mit signifikanter Überlegenheit gegenüber der Placebo-Stimulation verringern. Hierbei wurde die Anode entweder über dem rechten oder linken DLPFC platziert, während die Kathode nahe dem kontralateralen DLPFC montiert wurde (Nelson et al., 2014). Die Behandlungsintensität lag bei 1 mA (Nelson et al., 2014). Als Stimulationsdauer wurde ein Zeitintervall von zehn Minuten gewählt (Nelson et al., 2014). Die Stimulation fand während der Durchführung des Vigilanztests statt (Nelson et al., 2014). In der Arbeit von McIntire et al. (2014) (McIntire et al., 2014) konnte an gesunden Probanden während einer 30-stündigen Wachphase gezeigt werden, dass die anodale tDCS über dem PFC eine der Placebo-Stimulation überlegene und mit Koffein (Dosis: 200 mg) vergleichbare subjektive und objektive Effektivität in der Verhinderung von schläfrigkeitsbedingten neurokognitiven Leistungseinbußen besitzt. Objektiviert wurde dieser Befund anhand der Daueraufmerksamkeitsleistung in der Psychomotor Vigilance Task (PVT) (Dinges and Powell, 1985, McIntire et al., 2014). Die anodale tDCS wurde in dieser Untersuchung mit einer Intensität von 2 mA für eine Dauer von 30 Minuten angewendet (McIntire et al., 2014). In der Arbeit von Coffman et al. (2012) (Coffman et al., 2012) wurde die aufmerksamkeits- und wachsamkeitssteigernde

Wirkung der anodalen tDCS bei einer Stimulation über dem rechten inferioren PFC von gesunden Probanden als entscheidender Faktor für die tDCS-induzierte Verbesserung der Testleistung in einem visuellen Objekterkennungstest identifiziert. Übereinstimmende Erkenntnisse zu der Wirkungsweise der anodalen tDCS über frontoparietalen Gehirnarealen von gesunden Probanden wurden in mehreren weiteren Studien gewonnen (Cosman et al., 2015, Clark et al., 2012, Nelson et al., 2016, Coffman et al., 2014).

Auch im Rahmen von doppelverblindeten placebokontrollierten Therapiestudien an Patienten mit Depressionen (Demirtas-Tatlidede et al., 2013, Loo et al., 2012), Multipler Sklerose (Mattioli et al., 2016) und bei Patienten in der Rehabilitationsphase nach einem Schlaganfall (Kang et al., 2009) konnte durch die Anwendung von anodaler tDCS über dem PFC eine klinisch relevante kurz- und längerfristige Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung nachgewiesen werden.

### **1.5.3 tRNS und Aufmerksamkeitsleistung**

Die Auswirkungen der tRNS auf die Aufmerksamkeitsfunktionen gesunder Probanden wurde bislang wenig untersucht. In der Arbeit von Popescu et al. (2015) (Popescu et al., 2016) konnte zwar eine spezifische tRNS-bedingte Verbesserung des arithmetischen Lernens demonstriert werden, allerdings zeigte sich kein übergreifender tRNS-assoziiertes Vorher-Nachher-Effekt auf die Aufmerksamkeitsleistung der Probanden im Attentional Networks Task (ANT) (Popescu et al., 2016). Das fünftägige placebokontrollierte Studiendesign umfasste eine bilaterale Anwendung der tRNS über dem DLPFC (Tag 1-3) sowie über dem posterioren parietalen Kortex (Tag 4-5) mit einer Intensität von 1 mA, einer Frequenz von 100-640 Hz und einer Dauer von 20 Minuten pro Studientag (Popescu et al., 2016). Die Stimulation fand simultan zur Bearbeitung der arithmetischen Testaufgaben statt (Popescu et al., 2016). Auch in der Studie von Holmes et al. (2016) (Holmes et al., 2016) konnten keine übergreifenden Effekte der tRNS auf die selektive Aufmerksamkeitsleistung von gesunden Probanden bei einer Stimulation über dem DLPFC festgestellt werden.

Vergleicht man die Wirksamkeit von anodaler tDCS und tRNS im Allgemeinen, so kann auf der Grundlage der bislang publizierten Studien von einer ähnlichen oder leicht überlegenen Effektivität der tRNS ausgegangen werden (Fertonani et al., 2011,



Terney et al., 2008, Vanneste et al., 2013, Saiote et al., 2013, Moliadze et al., 2014, Inukai et al., 2016).

#### **1.5.4 Anodale tDCS, Arousal und Schlaf**

Den Einfluss der tDCS auf die Regulation von Schlaf und Arousal verdeutlicht die Arbeit von Frase et al. (2016) (Frase et al., 2016), in der eine Modulation der Schlafkontinuität durch tDCS-induzierte lokale kortikale Aktivitätsveränderungen demonstriert werden konnte (Frase et al., 2016). Die theoretische Grundlage dieses Forschungsvorhabens bildet das Modell der Top-down-Kontrolle der Schlaf-Wach-Regulation (Frase et al., 2016, Krone et al., 2017). Dieses Regulationssystem umfasst neuronale Oszillationen, die von Arealen des Neokortex ausgehen und im Sinne einer kortiko-thalamo-kortikalen Feedback-Schleife strukturiert sind (Frase et al., 2016, Krone et al., 2017). In der Pilotstudie von Frase et al. (2016) (Frase et al., 2016) wurden die Auswirkungen der anodalen und kathodalen tDCS auf die Parameter Schlafdauer und Schlafeffizienz von 19 gesunden Studienpatienten in einem prospektiven placebokontrollierten Cross-over-Design untersucht. Die Stimulationsbehandlungen wurden mit einer Intensität von 1 mA über jeder Stimulationselektrode (bifrontal: FP1/FP2; Referenzelektroden: P3/P4) durchgeführt und umfassten pro Studientag zwei Behandlungsphasen zu je neun (kathodale tDCS) bzw. 13 (anodale tDCS) Minuten mit einer dazwischenliegenden 20-minütigen Behandlungspause (Frase et al., 2016).

Bei der Stimulation mit anodaler tDCS zeigte sich eine signifikante Abnahme der Schlafeffizienz sowie eine Verringerung der nächtlichen Gesamtschlafdauer um 25 Minuten, während die kathodale tDCS keine Effekte auf die beiden Zielparameter hervorrief (Frase et al., 2016). Schlaflatenz und –architektur blieben sowohl unter der aktivierenden anodalen als auch unter der inhibitorischen kathodalen Stimulationsbedingung unverändert (Frase et al., 2016). Im Wach-EEG, das jeweils vor und nach den Stimulationsbehandlungen und zusätzlich am darauffolgenden Morgen im Ruhezustand aufgezeichnet wurde, zeigte sich bei der Stimulation mit anodaler tDCS eine signifikante Zunahme der hohen Frequenzen (Frase et al., 2016). Entgegengesetzte EEG-Veränderungen wurden bei der Stimulation mit kathodaler tDCS festgestellt (Frase et al., 2016). Demnach kann die obengenannte Pilotstudie im Sinne eines Proof of Concept interpretiert werden, da sie die prinzipielle Möglichkeit

einer Einflussnahme auf das System der Schlaf-Wach-Regulation durch nicht-invasive Gehirnstimulationsverfahren aufzeigt (Frase et al., 2016, Krone et al., 2017).

### **1.5.5 Anodale tDCS und Hypersomnien**

#### **Pilotstudie von Galbiati et al. (2016) (Galbiati et al., 2016)**

In der prospektiven, ohne Verblindung und Placebo-Kontrolle durchgeführten Pilotstudie von Galbiati et al. (2016) (Galbiati et al., 2016) wurden die Therapieeffekte der anodalen tDCS auf die objektive und subjektive Aufmerksamkeitsleistung von acht Patienten mit einer bislang unbehandelten IH untersucht. Die Studienpatienten waren frei von Komorbiditäten und erhielten im Studienzeitraum keine begleitende vigilanzsteigernde Pharmakotherapie (Galbiati et al., 2016). Die Anode wurde über dem linken DLPFC, die Referenzelektrode kontralateral supraorbital platziert (Galbiati et al., 2016). Die Stimulation mit anodaler tDCS fand mit einer Intensität von 2 mA für eine Behandlungsdauer von vier Wochen mit jeweils drei wöchentlichen Einzelsitzungen zu je 20 Minuten statt (Galbiati et al., 2016). Operationalisiert durch die Reaktionszeiten in einer modifizierten Version des objektiven ANT, zeigte sich eine signifikante tDCS-assozierte Verbesserung verschiedener Aufmerksamkeitsfunktionen zwischen den Erhebungszeitpunkten vor Studienbeginn und nach Beendigung der Studie (Galbiati et al., 2016). Damit einhergehend zeigte sich im gleichen Untersuchungszeitraum eine signifikante Verringerung der subjektiven Einschlafneigung in Alltagssituationen auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Galbiati et al., 2016). Dieser subjektive Behandlungseffekt war zwei Wochen nach Beendigung der tDCS-Behandlungen weiterhin präsent, konnte nach einer Nachverfolgungsdauer von insgesamt sechs Wochen jedoch nicht mehr registriert werden (Galbiati et al., 2016).

### **Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015)**

In dem Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) mit dem Titel „*Bifrontal Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Improves Daytime Vigilance and Sleepiness in a Patient With Organic Hypersomnia Following Reanimation*“ wird ein placebokontrollierter Behandlungsversuch mit bifrontaler anodaler tDCS bei einem 52-jährigen Patienten mit einer therapieresistenten organischen Hypersomnie aufgrund einer hirnorganischen Schädigung (ICD-10: G47.1) seit zehn Jahren vor Studienbeginn beschrieben. Der Behandlungsversuch mit anodaler tDCS wurde bei dem Patienten unter konstanter Medikation in Abwesenheit von unbehandelten somatischen, neurologischen oder psychiatrischen Komorbiditäten durchgeführt (Frase et al., 2015).

Das Studienprotokoll des Fallberichts beinhaltet zwei Behandlungsphasen, die einander in Tab. 4 gegenübergestellt sind.

**Tab. 4: Studiendesign und Stimulationsprotokoll des Fallberichts von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015)**

	Behandlungsphase 1	Behandlungsphase 2
Verum-Stimulation	Anodale tDCS: bifrontale Stimulationselektroden (5x7 cm; FP1/FP2); zwei parietale Referenzelektroden (10x10 cm; P3/P4); Intensität: 1 mA über jeder Stimulationselektrode; Dauer: 2x13 Minuten pro Behandlungstag mit 20-minütiger Pause; Beginn je ab 12.30 Uhr	
Placebo-Stimulation	Identisches Setup mit 30-sekündigem Fade-in- / Fade-out-Design	Keine
Stimulationsprotokoll (Gesamtdauer)	Alternierende Abfolge der Behandlungstage mit Verum und Placebo (sechs Tage)	Zwei Wiederholungen von je drei Behandlungstagen mit Verum gefolgt von einem Monat Behandlungspause (zwei Monate)
Verblindung	Einfach (Patient)	Keine
Messinstrument (Ergebnisparameter)	Prä- und post-interventionelle Messung der Daueraufmerksamkeit: PVT (Inverse mittlere Reaktionszeit (iRT) [1/Sekunde (1/s)]; falsch-positive Reaktionen)	Tägliche Selbsteinschätzung nach jedem dreitägigen tDCS-Block (Vigilanz auf visueller Analogskala (VAS); Dauer und Häufigkeit von Tagschlafphasen)

Studiendesign und Stimulationsprotokoll des Fallberichts von Frase et al. (2015), unterteilt nach den Behandlungsphasen 1 und 2. 1/s = 1/Sekunde. FP1 = Frontopolar links. FP2 = Frontopolar rechts. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. P3 = Parietal links. P4 = Parietal rechts. PVT = Psychomotor Vigilance Task. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. VAS = Visuelle Analogskala.

Zur Detektion von statistisch signifikanten Vorher-Nachher-Effekten der Behandlungsphase 1 auf die inverse mittlere Reaktionszeit (iRT) in der PVT wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (engl. analysis of variance; ANOVA) mit den Faktoren Messzeitpunkt (prä- bzw. post-interventionell) und Behandlungsmodalität (Verum bzw. Placebo) durchgeführt (Fraser et al., 2015). Die zugehörige Post Hoc Analyse ergab im Vorher-Nachher-Vergleich eine signifikante Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit nach der Verum-Stimulation ( $p < 0.01$ ) sowie eine signifikante Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit nach der Placebo-Stimulation ( $p < 0.05$ ) (Fraser et al., 2015). Die Anzahl an falsch-positiven Reaktionen in der PVT veränderte sich nicht signifikant zwischen den definierten Messzeitpunkten und Behandlungsmodalitäten ( $p = 0.78$ ) (Fraser et al., 2015).

Die Ergebnisse aus Behandlungsphase 2 verwiesen zudem auf eine Verringerung der Häufigkeit und Dauer der Tagschlafphasen des Patienten im Beobachtungszeitraum (Fraser et al., 2015). Zudem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der subjektiven Vigilanz auf der VAS (Fraser et al., 2015).

## **1.6 Zielsetzung der Arbeit**

### **1.6.1 Fragestellung**

Trotz der nachgewiesenen Erfolge von verschiedenen symptomatischen, meist pharmakotherapeutischen Behandlungsoptionen für Patienten mit zentralnervösen Störungen mit Tagesschläfrigkeit kann in vielen Fällen noch immer keine zufriedenstellende Besserung der hypersomnischen Beschwerden erzielt werden (Wozniak and Quinnell, 2015, Khan and Trotti, 2015). Therapieresistenz, Toleranzentwicklung bei längerfristiger Einnahme und mangelnde Verträglichkeit sind häufige Erschwernisse bei der Auswahl einer adäquaten vigilanzsteigernden Pharmakotherapie (Berman et al., 2009, Leonard et al., 2004, Mignot, 2012, Anderson et al., 2007, Thakrar et al., 2017). Vor diesem Hintergrund wird die große klinische Relevanz der Erforschung und Weiterentwicklung von komplementären, nicht-medikamentösen Behandlungsalternativen für Patienten mit Narkolepsie und IH deutlich.

Der Bereich der Störungen der Schlaf-Wach-Regulation stellt ein bislang wenig untersuchtes potenzielles Anwendungsgebiet der Neurostimulation dar (Fraser et al.,

2015, Galbiati et al., 2016, Krone et al., 2017, Frase et al., 2016). Richtungsweisend für die Durchführung der vorliegenden Pilotstudie war der 2015 publizierte Fallbericht von Frase et al. (Frase et al., 2015) (siehe Kap. 1.5.4). Dem Forschungsvorhaben liegt die theoretische Annahme zugrunde, dass die am Tiermodell und an gesunden Probanden nachweisbare Veränderung der kortikalen neuronalen Erregbarkeit durch tDCS (Pelletier and Cicchetti, 2015, Nitsche et al., 2008) und tRNS (Antal and Herrmann, 2016, Terney et al., 2008) auch bei Patienten mit zentralnervösen Störungen mit Tagesschläfrigkeit therapeutisch eingesetzt werden könnte, um eine objektive und subjektive Verbesserung der Wachheit zu erzielen.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen die Kurzzeiteffekte der Behandlung mit tDCS, tRNS und einer Placebo-Stimulation auf die Wachheit von 29 Patienten mit Narkolepsie und IH im Rahmen einer prospektiven, doppelverblindeten und placebokontrollierten Pilotstudie analysiert werden. Die aus dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sollen zu einem erweiterten Verständnis der Wirkungsweise von tDCS und tRNS in der Behandlung von Patienten mit zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit beitragen.

## **1.6.2 Hypothesen und Zielparameter**

Auf der Basis dieser theoretischen Grundlagen ergibt sich die primäre Zielfrage der vorliegenden Pilotstudie:

Kann durch die Behandlung mit tES bei Patienten mit Hypersomnien die Wachheit mindestens kurzzeitig verbessert werden?

Zusätzlich sollen drei sekundäre Zielfragen beantwortet werden:

- (1) Können die Ergebnisse aus dem Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) repliziert werden, die eine unmittelbare objektive Verbesserung der Daueraufmerksamkeit durch die Behandlung von Patienten mit Hypersomnien mit tDCS bzw. tES nahelegen?
- (2) Können die Ergebnisse aus dem Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) repliziert werden, die eine subjektive Verminderung der Tagesschläfrigkeit durch die Behandlung von Patienten mit Hypersomnien mit tDCS bzw. tES nahelegen?

- (3) Zeigen sich Unterschiede zwischen der Behandlung mit tDCS und tRNS bei Patienten mit Hypersomnien im Hinblick auf die objektive und subjektive Vigilanz bzw. auf die Tagesschläfrigkeit?

Zur Überprüfung der Arbeitshypothesen wurden die folgenden Zielparameter festgesetzt:

Der primäre Zielparameter der Studie besteht im Vorher-Nachher-Vergleich der iRT in einer zehnmütigen Messung der Daueraufmerksamkeit mithilfe der portablen PVT (Messzeitpunkt: Behandlungstage 1-3, jeweils unmittelbar vor Beginn und nach Ende der tES-Behandlung; Einstellung: visueller Reaktionstest mit einem Interstimulusintervall (ISI) von zwei bis zehn Sekunden).

Insgesamt wurden fünf sekundäre Zielparameter untersucht, darunter drei objektive und zwei subjektive Parameter.

- Die objektiven sekundären Zielparameter wurden im Vorher-Nachher-Vergleich bei der oben genannten PVT-Messung (mit denselben Messzeitpunkten und Einstellungen) erfasst und untersucht: Die Standardabweichung der iRT (SD iRT), die Anzahl der Auslassungen (definiert als RT von mehr als 500 Millisekunden (ms) (Dinges and Powell, 1985, Basner and Dinges, 2011, Anderson et al., 2010)) und die Anzahl der falsch-positiven Reaktionen (definiert als Reaktionen ohne vorherigen visuellen Stimulus oder RT kleiner 100 ms (Dinges and Powell, 1985, Basner and Dinges, 2011)).
- Zu den subjektiv geprägten sekundären Zielparametern zählt einerseits der Vorher-Nachher-Vergleich der Gesamtwerte auf der ESS (Erhebungszeitpunkt: Screening an Tag 1 und Follow-up an Tag 9; Ermittlung des Gesamtwerts durch ungewichtete Addition der acht Items). Andererseits wurden die Skalenwerte der Karolinska Sleepiness Scale (KSS) im Vorher-Nachher-Vergleich untersucht (Erhebungszeitpunkt: Behandlungstage 1-3, jeweils vor den PVT-Messungen, d.h. vor Beginn und nach Ende der tES-Behandlung).

Explorativ wurden zudem folgende Parameter untersucht:

- Der Vorher-Nachher-Vergleich der durchschnittlichen Häufigkeit und Dauer von Tagschlafphasen in Stunden (Erhebungszeitpunkt: Screening an Tag 1 und Follow-up an Tag 9)
- Der Vorher-Nachher-Vergleich der mittleren nächtlichen Bettzeit und der davon vermuteten tatsächlichen Schlafdauer in Stunden (Erhebungszeitpunkt: Screening an Tag 1 und Follow-up an Tag 9)
- Die Qualität des Nachtschlafs in den Nächten nach den drei Behandlungstagen (Erhebungszeitpunkt: Behandlungstage 2-3 vor Beginn der tES-Behandlung und Follow-up an Tag 4; Erfassung: siebenstufige Likert-Skala) im Vergleich zu der durchschnittlichen Qualität des Nachtschlafs in den letzten vier Wochen vor Behandlungsbeginn (Erhebungszeitpunkt: Behandlungstag 1 vor Beginn der tES-Behandlung; Erfassung: siebenstufige Likert-Skala)
- Die unmittelbare Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit (Erhebungszeitpunkt: am Ende der Behandlungstage 1-3; Erfassung: siebenstufige Likert-Skala)

Die erwähnten Messinstrumente und -zeitpunkte werden im Material- und Methodenteil der Arbeit (vgl. Kap. 3) differenziert dargestellt.

Im Rahmen der Studie wurden die primären und sekundären Zielfragen anhand der folgenden Hypothesen operationalisiert:

- (1) Die Behandlung mit tDCS ist im Hinblick auf den primären Zielparameter signifikant wirksamer als die Placebo-Behandlung.
- (2) Die Behandlung mit tDCS ist im Hinblick auf mindestens drei der fünf sekundären Zielparameter signifikant wirksamer als die Placebo-Behandlung.
- (3) Die Behandlung mit tRNS ist im Hinblick auf den primären Zielparameter signifikant wirksamer als die Placebo-Behandlung.
- (4) Die Behandlung mit tRNS ist im Hinblick auf mindestens drei der fünf sekundären Zielparameter signifikant wirksamer als die Placebo-Behandlung.
- (5) Die Behandlungen mit tDCS und tRNS unterscheiden sich im Hinblick auf den primären Zielparameter nicht signifikant (Nullhypothese).
- (6) Die Behandlungen mit tDCS und tRNS unterscheiden sich im Hinblick auf mindestens drei der fünf sekundären Zielparameter nicht signifikant (Nullhypothese).



Die obengenannten Hypothesen sollen einerseits im gesamten Kollektiv der studienteilnehmenden Patienten mit Hypersomnien geprüft werden. Zum anderen erfolgt eine separate Prüfung der Hypothesen in den Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 sowie eine deskriptive Darstellung der Ergebnisparameter in der Subgruppe der Patienten mit IH.

Weiterhin soll ermittelt werden, ob ein systematischer Habituations- oder Übungseffekt durch die wiederholte Durchführung der PVT im Studienverlauf detektierbar ist. Untersucht wird die PVT-Testleistung im zeitlichen Verlauf anhand von vier chronologischen Messzeitpunkten. Dies betrifft die Baseline-Messung sowie die prä-interventionellen PVT-Messungen an den Behandlungstagen 1, 2 und 3.

Im Anschluss daran soll eine retrospektive Power-Analyse durchgeführt werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Pilotstudie handelt es sich um eine prospektive doppelverblindete placebokontrollierte Untersuchung an 29 Patienten mit Narkolepsie und IH. Ziel der Interventionsstudie war es, die Effektivität der tES in der Behandlung von Patienten mit Hypersomnien zu analysieren. Die Studie wurde im Zeitraum von März bis November 2016 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum durchgeführt.

Im Studienansatz wurden zwei Verum-Stimulationsverfahren, die tDCS und die tRNS, eingesetzt. Zudem erfolgte eine Placebo-Stimulation, über die die Patienten vor dem Einschluss in die Studie aufgeklärt wurden. An drei aufeinanderfolgenden Werktagen wurden die drei beschriebenen Stimulationsverfahren in einem Cross-over-Design in pseudorandomisierter balancierter Reihenfolge angewendet. Die Zuordnung der Stimulationsverfahren zu den Behandlungstagen wurde vor Studienbeginn in einer Randomisierungsliste festgelegt. Diese war bis zum Abschluss der statistischen Datenauswertung ausschließlich dem behandelnden klinischen Personal im TMS-Labor bekannt. Dadurch wurde die Verblindung von Patienten, Untersucher und Auswerter sichergestellt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Datenerhebung und -auswertung vom Verfasser der vorliegenden Arbeit vorgenommen.

Die studienteilnehmenden Patienten wurden über die interdisziplinäre Schlafambulanz des Schlafmedizinischen Zentrums am Bezirksklinikum Regensburg rekrutiert. Da bislang keine Daten zur Abschätzung der benötigten Fallzahl für den Nachweis klinisch relevanter Behandlungseffekte der tES bei Patienten mit Hypersomnien vorlagen, wurde in der Studienplanung eine Anzahl von 30 Patienten explorativ angesetzt. Für den jeweiligen Vergleich von zwei Behandlungsmodalitäten (verbundene Stichproben) ergab sich dadurch für einen erwarteten Behandlungseffekt von 0,5 Standardabweichungen eine Power von 84% mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=10\%$ . Da die Pilotstudie auch der Fallzahlplanung für eine mögliche Bestätigungsstudie dient, wurde die höhere Irrtumswahrscheinlichkeit zu Gunsten einer höheren Power in Kauf genommen. Aufgrund von bevorstehenden infrastrukturellen Veränderungen der Untersuchungsbedingungen wurde die Studie nach 29 einheitlich durchgeführten Messreihen vorzeitig abgeschlossen.

Die Datenerhebung umfasste vom Screening bis zur Verlaufskontrolle einen acht- bis zehntägigen Behandlungs- und Beobachtungszeitraum. Alle Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form in einer standardisierten papierbasierten Case Report Form (CRF) dokumentiert.

Es wurden keine Honorarzahlungen für die Patienten geleistet.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit der klinisch gesicherten Diagnose einer Narkolepsie (ICD-10: G47.4) oder einer IH (ICD-10: G47.1) nach den Kriterien der ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Voraussetzung für den Studieneinschluss war die schriftliche freiwillige Einwilligung der Patienten nach ausführlicher Aufklärung durch den Studienarzt. Gefordert wurde das Vorliegen der krankheitstypischen Beschwerden seit mehr als sechs Monaten. Essentiell war zudem die subjektive Belastung der Patienten durch eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit bzw. Schläfrigkeit. Diese wurde durch einen Mindestwert von zehn Punkten auf der ESS operationalisiert. Von diesem Kriterium konnte abgewichen werden, wenn aufgrund einer anderen Erkrankung, z.B. dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) (ICD-10: G25.81), das Einschlafen trotz starker Müdigkeit nicht möglich war. Erforderlich für den Einschluss war zudem eine nichtmedikamentöse oder eine stabil eingestellte medikamentöse Therapie der Narkolepsie bzw. der IH seit mindestens vier Wochen vor Studienteilnahme.

### **Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen bekannte Kontraindikationen für die Durchführung der tES-Behandlungen vorlagen (siehe Kap. 1.3.3). Weiterhin wurden Patienten mit aktuell vorliegendem Substanzmissbrauch oder schwerwiegenden instabilen internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Begleiterkrankungen mit Ausnahme von Hypersomnien von der Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer anderen unbehandelten Schlafstörung, die hauptsächlich die Tagesschläfrigkeit bedingen könnte, z.B. ein OSAS (ICD-10: G47.31). Die Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen oder Therapiestudien vier

Wochen vor oder während der Studienteilnahme war nicht zulässig. Veränderungen der medikamentösen vigilanzsteigernden Behandlung während der dreitägigen Behandlungsserie der Studie führten ebenfalls zum Ausschluss. Wenn im Follow-up-Zeitraum ab dem vierten Studientag eine schläfrigkeitsrelevante Medikamentenumstellung stattfand, wurden alle dadurch potenziell beeinflussten Daten aus der Auswertung ausgeschlossen. Diesbezügliche Entscheidungen wurden in Abhängigkeit von dem genauen Zeitpunkt der Medikamentenumstellung und in jedem Fall vor Aufdeckung der Verblindung getroffen.

### **Dropouts**

War der Abschluss der dreitägigen Behandlungsserie oder die Beantwortung der Fragebögen im Follow-up-Zeitraum aus anderen Gründen als den oben genannten nicht möglich, so führte dies zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. In diesem Fall war nach einer Zeitspanne von mindestens vier Wochen ein erneuter Einschluss in die Studie unter Vergabe einer neuen Randomisierungssequenz möglich.

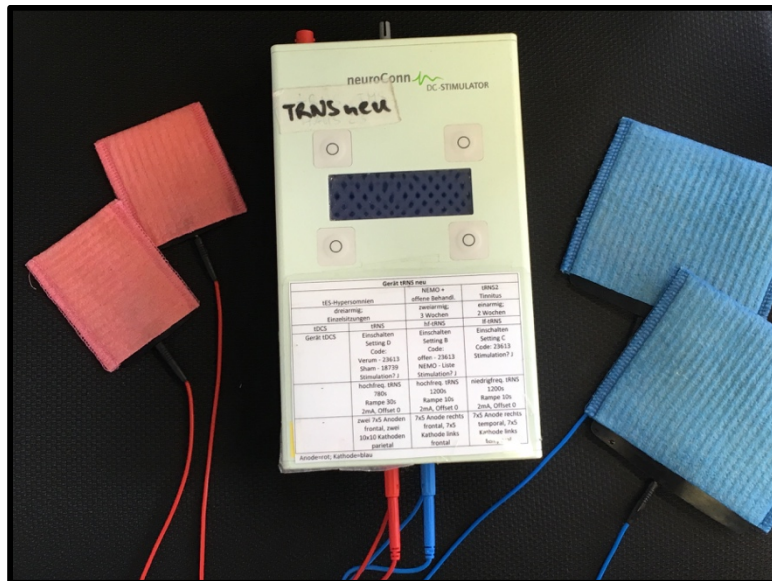
Eine Übersicht über die Dropouts und die fehlenden Follow-up-Daten findet sich in Kap. A2 (Anhang).

## **2.3 Stimulationsprotokoll**

Die tES-Behandlungen wurden mit einem DC-Stimulator und einem DC-Stimulator Plus (Neuroconn GmbH, Ilmenau, Deutschland) durchgeführt.

Das Stimulationsprotokoll der Pilotstudie basiert auf den Stimulationsparametern, die im Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) angewendet wurden (siehe Abb. 2 und 3).

**Abb. 2: Beispielhafter Aufbau einer Stimulationseinheit mit tRNS**



Beispielhafter Aufbau einer Stimulationseinheit mit tRNS, bestehend aus dem Stimulator und den Stimulationselektroden. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Abb. 3: Platzierung der Stimulationselektroden, abgewandelt nach (Fraser et al., 2015)**



Platzierung der Stimulationselektroden in der vorliegenden Pilotstudie, modifiziert nach Fraser et al. (2015). Die frontalen anodalen Stimulationselektroden sind rot, die parietalen Referenzelektroden blau dargestellt.

Bei den tES-Behandlungen wurden zwei frontale anodale Stimulationselektroden (5x7cm, FP1/FP2) und zwei parietale Referenzelektroden (10x10cm, P3/P4) verwendet (Fraser et al., 2015). Die Elektroden wurden nach dem international gültigen standardisierten 10-20-System zur Ableitung des EEG positioniert (Jasper, 1957). Über jeder Stimulationselektrode wurde bei den Verum-Behandlungen eine Behandlungsintensität von 1 mA appliziert (Fraser et al., 2015). Die Elektrodenpaare wurden in mit Kochsalz durchtränkten Schwammbezügen auf die Kopfhaut aufgelegt und durch zwei Gummibänder am Kopf fixiert. An jedem Studientag wurden zwei tES-Behandlungen mit einer Dauer von jeweils 13 Minuten durchgeführt (Fraser et al., 2015). Zwischen beiden Behandlungseinheiten fand eine 20-minütige Pause statt (Fraser et al., 2015). Während den tES-Behandlungen befanden sich die Patienten in einem Behandlungsstuhl in bequemer halbliegender Position. Die Studienpatienten durften die Behandlungszeit in wachem oder schlafendem Zustand verbringen. Während der Behandlungspause wurden die Patienten angewiesen, das Gebäude nicht zu verlassen.

Die drei Behandlungsmodalitäten der Studie wurden wie folgt durchgeführt:

- Bei der Verum-Behandlung mit bifrontaler anodaler tDCS wurde das obengenannte Setup verwendet.
- Dasselbe gilt für die Verum-Behandlung mit tRNS. Bei dieser Behandlungsform wurden Signalanteile unterhalb einer Grundfrequenz von 100 Hz mit einem digitalen Hochpassfilter stark gedämpft („farbiges Rauschen“). Durch diese Filterfunktion blieben nur Anteile im Bereich von 100 - 640 Hz im Signal präsent.
- Bei der Placebo-Behandlung wurde ein 30-sekündiges Fade-in- / Fade-out-Design mit tRNS durchgeführt. In der Zwischenzeit wurde kein Strom appliziert.

## 2.4 Messinstrumente

Zur Evaluation der klinischen Effekte der tES-Behandlungen wurden die nachfolgend beschriebenen Messinstrumente in die Studie eingebunden.

### 2.4.1 Psychomotor Vigilance Task (PVT)

Die PVT (Dinges and Powell, 1985) stellt ein weitverbreitetes neuropsychologisches Testverfahren zur Messung der Daueraufmerksamkeit dar, mit dem schläfrigkeitsbedingte neurokognitive Leistungseinbußen sehr sensitiv erfasst werden können (Basner and Dinges, 2011, Thomann et al., 2014, Dorrian et al., 2005, Basner et al., 2015). Psychometrische Vorteile bei der Verwendung der PVT liegen in der Objektivität (Lee et al., 2010), der hohen Test-Retest-Reliabilität (Dorrian et al., 2005) und den vernachlässigbar geringen Lerneffekten bei wiederholten Anwendungen (Dorrian et al., 2005, Dinges et al., 1997).

Der visuelle Reaktionstest wurde auf der in Abb. 4 dargestellten portablen Version der PVT (PVT-192, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, NY) mit einer Testdauer von zehn Minuten durchgeführt.

**Abb. 4: Psychomotor Vigilance Task (PVT)**



Ermittlung der Daueraufmerksamkeitsleistung mithilfe der PVT. PVT = Psychomotor Vigilance Task.

Vor der ersten PVT-Messung wurde eine einzelne einminütige Proberunde absolviert. Die visuellen Reize wurden zufällig in einem ISI von zwei bis zehn Sekunden dargeboten (Basner and Dinges, 2011). Der Reiz besteht im Aufleuchten eines Millisekunden-Zählers im oberen Anzeigenfeld der PVT (Dinges and Powell, 1985). Daraufhin soll möglichst schnell mit einem Tastendruck reagiert werden, sodass der Zähler gestoppt und die gemessene RT als Rückmeldung auf dem Display angezeigt wird. Mithilfe der Software REACT (Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, NY) wurde eine Gesamtstatistik der ermittelten Reaktionsparameter erstellt. Als Zielvariablen wurden die iRT, die SD der iRT (SD iRT), die Anzahl der Auslassungen, definiert als RT von mehr als 500 ms (Basner and Dinges, 2011, Dinges and Powell, 1985, Anderson et al., 2010), sowie die Anzahl der falsch-positiven Reaktionen gespeichert. Letztere entsprechen entweder einer Reaktion ohne visuellen Reiz oder einer verfrühten Reaktion, die zufällig mit den ersten 100 ms eines dargebotenen Reizes zusammenfällt (Basner and Dinges, 2011). RT von weniger als 100 ms übersteigen die menschliche Leistungsgrenze (Dinges and Powell, 1985).

Als Indikatoren für Schläfrigkeit wurden die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit (entsprechend einer Abnahme der iRT), die Erhöhung der Variabilität der Reaktionszeiten (entsprechend einer Zunahme der SD iRT) und die steigende Anzahl von Auslassungen und falsch-positiven Reaktionen gewertet (Basner and Dinges, 2011, Thomann et al., 2014, Dorrian et al., 2005, Basner et al., 2015). Für die PVT liegen bislang keine Normwerte vor (Geisler, 2009). Das Testverfahren wird daher für orientierende Beurteilungen, Verlaufskontrollen und Therapieerfolgsmessungen eingesetzt (Dorrian et al., 2005, Geisler, 2009).

Die Auswertung der Messergebnisse in der PVT erfolgte auf der Grundlage der folgenden Konditionen: Als Ausreißer wurden PVT-Messwerte definiert, die zum jeweiligen Messzeitpunkt (untergliedert jeweils nach Stimulationsmodalität und prä- bzw. post-interventionellem Messzeitpunkt) mehr als 2,5 Standardabweichungen von dem nächstgrößeren oder nächstkleineren PVT-Messwert des Gesamtkollektivs abwichen. Lagen Ausreißer vor, so wurden diese PVT-Messwerte für den Vorher-Nachher-Vergleich des betreffenden Patienten und Behandlungstags aufgrund von mangelnder Reliabilität bei einem vermuteten systematischen Bedienungsfehler des Testgeräts paarig aus der Datenauswertung ausgeschlossen.



### **2.4.2 Epworth Sleepiness Scale (ESS)**

Bei der ESS (Johns, 1991) handelt es sich um einen Kurzfragebogen zur Ermittlung des Schweregrads der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit. In der vorliegenden Studie wurde die von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) verbreitete deutsche Version der ESS verwendet. Die ESS bezieht sich retrospektiv auf einen längeren Beurteilungszeitraum (Kendzerska et al., 2014). Gefragt wird nach der Wahrscheinlichkeit, in acht Alltagssituationen einzunicken oder einzuschlafen. Die Einschlafneigung wird in jeder der beschriebenen Situationen mit einem Punktwert von null („Würde niemals einschlafen“) bis drei („Hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) bewertet. Durch ungewichtete Addition der acht Einzelwerte können Gesamtwerte von bis zu 24 Punkten erzielt werden. Gesamtwerte von mehr als zehn Punkten auf der ESS werden als Hinweis für das Vorliegen einer auffällig erhöhten Tagesschläfrigkeit gewertet (Johns and Hocking, 1997, Bloch et al., 1999) (Johns and Hocking, 1997, Bloch et al., 1999, Sauter et al., 2007, Sander et al., 2016, Johns, 1991).

### **2.4.3 Karolinska Sleepiness Scale (KSS)**

Zur Erfassung der subjektiven Wachheit bzw. Schläfrigkeit zum aktuellen Zeitpunkt wurde die deutsche Übersetzung der KSS (Akerstedt and Gillberg, 1990) verwendet. Auf einer neunstufigen Skala werden Antwortmöglichkeiten von eins („Extrem wach“) bis hin zu neun („Sehr schläfrig, kann nur mit großer Mühe wach bleiben; kämpfe gegen den Schlaf“) zur Auswahl gestellt. Die KSS, für die bislang keine normierte deutsche Version vorliegt, dient der Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Schläfrigkeit (Geisler, 2009).

#### **2.4.4 Regensburger Insomnie Skala (RIS)**

Bei der RIS (Crönlein et al., 2013) handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung und Quantifizierung der klinischen Symptome einer Insomnie. Die RIS besteht aus insgesamt zehn Fragen und Aussagen zum Ein- und Durchschlafverhalten in den zurückliegenden vier Wochen. Diese werden je nach subjektivem Grad der Merkmalsausprägung mit einem Punktwert von null bis vier bewertet, sodass Gesamtwerte von maximal 40 Punkten auf der RIS erzielt werden können. Zudem wird eine Frage nach den üblichen Bettzeiten gestellt, die nicht in die Bewertung eingeht (Crönlein et al., 2013). Gesamtwerte von mehr als zwölf Punkten auf der RIS weisen auf eine auffällige psychophysiologische Komponente der Schlafstörung hin (Crönlein et al., 2013).

#### **2.4.5 Beck Depressions Inventar (BDI)**

Das BDI (Beck et al., 1961) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Bestimmung des aktuellen Schweregrads der depressiven Symptomatik (Beck et al., 1988). Für die vorliegende Studie wurde die deutsche Übersetzung des BDI-1A von Hautzinger et al. (1991) (Hautzinger, 1991) verwendet. Das BDI-1A setzt sich aus 21 gruppierten Aussagen zusammen, die auf vier Skalenstufen das psychische Befinden in der zurückliegenden Woche einschließlich des aktuellen Tages beschreiben. Die Aussagen umfassen typische Symptome und Verhaltensweisen, die bei Patienten mit depressiven Störungen häufig, in der Allgemeinbevölkerung hingegen gering ausgeprägt sind (Beck et al., 1961). Je nach Schweregrad der depressionstypischen Symptome werden die Aussagen mit einem Punktwert von null bis drei bewertet (Beck et al., 1961). Dadurch ergeben sich Gesamtwerte von maximal 63 Punkten. Gesamtwerte von mindestens 18 Punkten zeigen eine erhöhte depressive Selbsteinschätzung an (Hautzinger, 1991).

#### **2.4.6 Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)**

Die CGI-Skala (Guy, 1976) stellt einen Fragebogen zur Fremdbeurteilung des klinischen Gesamteindrucks von Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen dar. In die durchgeführte Studie wurde eine Subskala der CGI, die modifizierte amerikanische Version der CGI-S-Skala (Guy, 1976), eingebunden. Die CGI-S-Skala dient der Erfassung des Schweregrads der psychopathologischen Symptomatik in den zurückliegenden sieben Tagen (Busner and Targum, 2007, Guy, 1976). Die Skalenstufen der CGI-S reichen von eins („Normal, not at all ill“) bis sieben („Among the most extremely ill patients“).

#### **2.4.7 Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit der tES**

Die nachfolgend beschriebenen Parameter wurden explorativ anhand von Fragebögen erhoben, die für die vorliegende Studie entwickelt und zusammengestellt wurden.

##### **Befragung zur tES-Behandlung**

Auf einer elfstufigen Likert-Skala wurde unmittelbar nach jeder tES-Behandlung festgehalten, ob und in welchem Ausmaß die Stimulation von den Patienten als unangenehm empfunden wurde. Auf der verwendeten Likert-Skala konnten ganzzahlige Werte zwischen null („Nicht unangenehm, kein Schmerz“) und zehn („Äußerst unangenehm, schwerster Schmerz“) von den Patienten gewählt werden. Zudem wurde ermittelt, ob Nebenwirkungen während den tES-Behandlungen aufgetreten waren. Lokalisierte und nicht schmerzhaft empfundene Kopfhautempfindungen wie Kribbeln, Jucken oder Vibrieren unter den Stimulationselektroden sowie das Auftreten von flüchtigen Erythemen im Stirnbereich wurden nicht als Nebenwirkungen erfasst, da es sich hierbei um gewöhnliche und häufige Begleiterscheinungen der tES handelt (Nitsche et al., 2008, Antal et al., 2017).

Die Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit der Patienten wurde anhand eines Fragebogens mit sieben Skalenstufen erfasst. Die Bewertungsmöglichkeiten reichten von einer deutlichen Verbesserung („Wurde sehr viel besser“) bis hin zu einer deutlichen Verschlechterung („Wurde sehr viel schlechter“) der Schläfrigkeit im Behandlungsverlauf. Weiterhin wurde ermittelt, ob und

während welcher der beiden Behandlungseinheiten des jeweiligen Studientags die Patienten eingeschlafen waren.

Bei der Abschlussbefragung am neunten Studientag wurde erfasst, an welchem der drei Behandlungstage die Patienten die Placebo-Behandlung vermuteten.

### **Befragung zum Tag- und Nachtschlafverhalten**

Am ersten Studientag wurde beim Screening vor Beginn der tES-Behandlungen die durchschnittliche Häufigkeit und Dauer der Tagschlafphasen sowie die mittlere nächtliche Bettzeit mit der davon vermuteten, tatsächlichen nächtlichen Schlafdauer in den zurückliegenden vier Wochen vor Behandlungsbeginn ermittelt. Dieselben schlafanamnestischen Daten wurden erneut im Rahmen der Abschlussbefragung am neunten Studientag erhoben. Hierbei wurde das Tag- und Nachtschlafverhalten in den zurückliegenden Tagen seit dem Abschluss der dreitägigen Behandlungsserie erfragt. Zum Zeitpunkt des Screenings am ersten Studientag wurde die durchschnittliche Qualität des Nachtschlafs der Patienten in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn ermittelt. Die Bewertungsmöglichkeiten auf der siebenstufigen Antwortskala reichten von Rang eins („Nicht beeinträchtigt (sehr erholsam)“) bis hin zu Rang sieben („Sehr stark beeinträchtigt (überhaupt nicht erholsam)“). Zur Erfassung der Qualität des Nachtschlafs in den Nächten nach den tES-Behandlungen wurde von den Patienten jeweils am Folgetag (Studientag 2, 3 und 4) die gleiche Bewertungsskala ausgefüllt.

## **2.5 Ablauf**

Die Messungen und Befragungen im Rahmen der Studie wurden in einem festgelegten Testraum der Schlafambulanz unter vergleichbaren Umgebungsbedingungen in definierten Abläufen durchgeführt.

### **Screening**

Das Screening wurde am Vormittag des ersten Studientags vor Beginn der ersten tES-Behandlung absolviert. Nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Zuteilung einer Randomisierungs- und Identifikationsnummer (ID). Im Rahmen eines allgemeinen Fragenteils wurden Basis- und Anamnesedaten erhoben. Dabei wurde das klinische Bild der Narkolepsie bzw. der IH sowie auch das Tag- und Nachtschlafverhalten der Patienten näher charakterisiert. Daraufhin wurde von den Patienten die KSS ausgefüllt. Nach einer Einführung in die Bedienung der PVT sowie einer einminütigen Proberunde wurde eine zehnminütige PVT-Messung zur Ermittlung der Daueraufmerksamkeitsleistung zum Baseline-Zeitpunkt durchgeführt. Von den Patienten wurden drei weitere Fragebögen zur Selbstbeurteilung bearbeitet: die ESS, die RIS und das BDI. Abschließend wurde eine Fremdbeurteilung der Patienten anhand der CGI-S-Skala vorgenommen. Diese wurde im gesamten Studienzeitraum einheitlich von dem gleichen Untersucher ausgefüllt.

### **Behandlungstage 1-3**

An den drei Behandlungstagen wurden die Patienten zu der tagesaktuellen Einnahme von Medikamenten, Bedarfsmedikation und dem Konsum von Stimulanzien befragt. Es wurde darauf geachtet, dass die letzte Einnahme von wachheits- bzw. aufmerksamkeitssteigernden Medikamenten einen zeitlichen Mindestabstand von einer Stunde zum Beginn der tES-Behandlung aufwies. Weiterhin erfolgte eine Befragung zur Qualität des Nachtschlafs. Vor Beginn der tES-Behandlungen wurde von den Patienten die KSS bearbeitet und eine zehnminütige Messung der Daueraufmerksamkeitsleistung mithilfe der PVT vorgenommen.

Für den Beginn der tES-Behandlungen wurde ein Zeitfenster von 11.30 Uhr bis 12.30 Uhr festgelegt, wobei den Patienten die Behandlungstermine an den drei Studientagen zur jeweils gleichen Zeit zugeteilt wurden. Das Stimulationsprotokoll ist in Kap. 2.3 dargestellt.

Post-interventionell wurde protokolliert, ob Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse oder Schmerzen bei der tES-Behandlung aufgetreten waren (siehe Kap. 2.4.7). Daraufhin wurde von den Patienten die KSS bearbeitet und im Anschluss eine zehnmünütige PVT-Messung durchgeführt. Am Ende des Behandlungstags wurden die Patienten zu der unmittelbaren Auswirkung der tES-Behandlung auf ihre aktuelle Schläfrigkeit befragt (siehe Kap. 2.4.7). Zudem wurde festgehalten, ob und während welcher der beiden Behandlungseinheiten die Patienten eingeschlafen waren.

### **Follow-up**

Zur Evaluation möglicher anhaltender Behandlungseffekte wurden den Patienten am dritten Behandlungstag drei Fragebögen zur Bearbeitung im Follow-up-Zeitraum ausgehändigt. Am vierten Tag nach Studienbeginn wurden die Patienten aufgefordert, die Qualität ihres Nachtschlafs in der Nacht nach dem dritten Behandlungstag zu bewerten. Am neunten Tag nach Studienbeginn wurde erneut die ESS bearbeitet und zudem eine Abschlussbefragung durchgeführt. Diese umfasste neben Angaben zum Tag- und Nachtschlafverhalten der Patienten seit Abschluss der dreitägigen Behandlungsserie (siehe Kap. 2.4.7) auch die Frage, an welchem Behandlungstag die Patienten die Placebo-Behandlung vermuteten. Sofern die Bearbeitung der Fragebögen am neunten Studientag nicht möglich war, war eine terminliche Abweichung von einem Tag zulässig. Die Follow-up-Daten wurden dem Untersucher je nach Kontaktmöglichkeit entweder im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews mitgeteilt oder alternativ per Post zugeschickt.

## **2.6 Datenauswertung und statistische Methoden**

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistical Package for Social Sciences für Mac OS X (SPSS; Version 23.0) unter Verblindung des Auswerters ausgeführt. Alle statistischen Testverfahren wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=10\%$  durchgeführt.

Die Patienteneigenschaften und die Baseline-Parameter wurden deskriptiv ausgewertet. Als Lage- und Verteilungsmaße wurden bei nominalskalierten Merkmalen die absoluten und relativen Häufigkeiten, bei ordinalskalierten Merkmalen Minimum (Min), Maximum (Max), Median und der Interquartilsabstand (IQR) und bei

kardinalskalierten Merkmalen der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Objektive Messwerte in der PVT wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet, subjektive Ergebnisparameter wurden mit einer Dezimalstelle angegeben.

Die Normalverteilung der Merkmale wurde mithilfe von Histogrammen mit Normalverteilungskurven und dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Konnte die Nullhypothese der Normalverteilung ( $p > 0.05$ ) im Shapiro-Wilk-Test beibehalten werden, so wurden zur Analyse der Daten die ANOVA und der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Wurde diese Voraussetzung nicht erfüllt ( $p < 0.05$ ), so wurden der Friedman-Test und der Wilcoxon-Test als verteilungsfreie Testverfahren für abhängige Stichproben gewählt. Trotz des Pilotcharakters der Studie wurden alle statistischen Testverfahren mit Korrektur für multiples Testen (Bonferroni-Korrektur) durchgeführt (Abdi, 2007). Als Maß für die Bedeutung von statistisch signifikanten Mittelwertunterschieden wurde die Effektstärke nach Cohen mit Grenzwerten von  $d = 0.2$  für kleine,  $d = 0.5$  für mittelstarke und  $d = 0.8$  für starke Testeffekte verwendet (Cohen, 1988).

Die primären und sekundären Ergebnisparameter der Studie wurden im Vergleich zwischen den prä- und post-interventionellen Messzeitpunkten sowie im Vergleich zwischen den Armen tDCS, tRNS und Placebo analysiert. Bei normalverteilten Daten wurde eine 3x2 ANOVA mit den Faktoren Behandlungsmodalität (tDCS, tRNS, Placebo) und Messzeitpunkt (prä- und post-interventionelle PVT-Messung) und dem Interaktionsterm Behandlungsmodalität\*Messzeitpunkt durchgeführt. Waren die Daten nicht normalverteilt, so wurden die Differenzen zwischen den jeweiligen prä- und post-interventionellen Messwerten der Behandlungsmodalitäten mit tDCS, tRNS und Placebo berechnet und im Friedman-Test auf Unterschiede der zentralen Tendenzen untersucht.

Zur Detektion etwaiger Behandlungseffekte, die bei dem oben beschriebenen Vorgehen aufgrund der konservativen Bonferroni-Korrektur bzw. der Varianzaufklärung von ANOVA und Friedman-Test nicht erkannt werden konnten, wurde zusätzlich eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Diese umfasste t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests für den separaten Vorher-Nachher-Vergleich der primären und sekundären Ergebnisparameter getrennt für die drei Arme tDCS, tRNS und Placebo. Zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen der Studienpatienten auf die Verum-Stimulationsbehandlungen (tDCS, tRNS) in der PVT wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Der

Korrelationsanalyse wurden jeweils die Differenzen zwischen den prä- und post-interventionellen PVT-Messwerten zugeführt. Das Ausmaß dieser linearen Korrelationen wurde nach Cohen (Cohen, 1988) entsprechend der oben dargestellten Grenzwerte quantifiziert.

Die Analyse der explorativ erhobenen Parameter zur Verträglichkeit der tES-Behandlungen sowie die Datenanalyse in den Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 erfolgte mithilfe von Wilcoxon-Tests zur separaten Darstellung von Vorher-Nachher-Effekten an den Behandlungstagen mit tDCS, tRNS und Placebo. Ergaben sich hierbei signifikante Vorher-Nachher-Effekte, so wurden die Vorher-Nachher-Differenzen der drei Behandlungsmodalitäten Post Hoc im Friedman-Test auf signifikante Unterschiede der zentralen Tendenzen untersucht. In den Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 wurden die Ergebnisparameter im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige verteilungsfreie Stichproben auf Unterschiede der zentralen Tendenzen analysiert. Die Datenanalyse in der Subgruppe der Patienten mit IH wurde rein deskriptiv durchgeführt.

Zur Detektion von möglichen Habituations- oder Übungseffekten in der PVT bei Wiederholungsmessungen im Studienverlauf wurde der Friedman-Test eingesetzt. In diese Untersuchung wurden die PVT-Messwerte des Gesamtkollektivs zu den chronologischen Testzeitpunkten (Baseline-Messung zum Screening-Zeitpunkt, prä-interventionelle PVT-Messung an den Behandlungstagen 1, 2 und 3) einbezogen.

Zuletzt wurde eine retrospektive Power-Analyse vorgenommen. Die Berechnungen wurden mithilfe eines Fallzahlrechners<sup>1</sup> durchgeführt und beruhen auf der Annahme einer Signifikanz von  $\alpha=10\%$  bei einer einseitigen Testung mit der vorgegebenen Power von 80%.

## **2.7 Ethische Aspekte**

Die klinische Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg genehmigt. Alle Patienten wurden hinreichend über Inhalt, Ziel und Tragweite des Forschungsvorhabens aufgeklärt und gaben ihre schriftliche freiwillige Einwilligung zur Studienteilnahme.

---

<sup>1</sup> Fallzahlrechner: [http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/js/js\\_crossover\\_quant.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html)



### 3 Ergebnisse

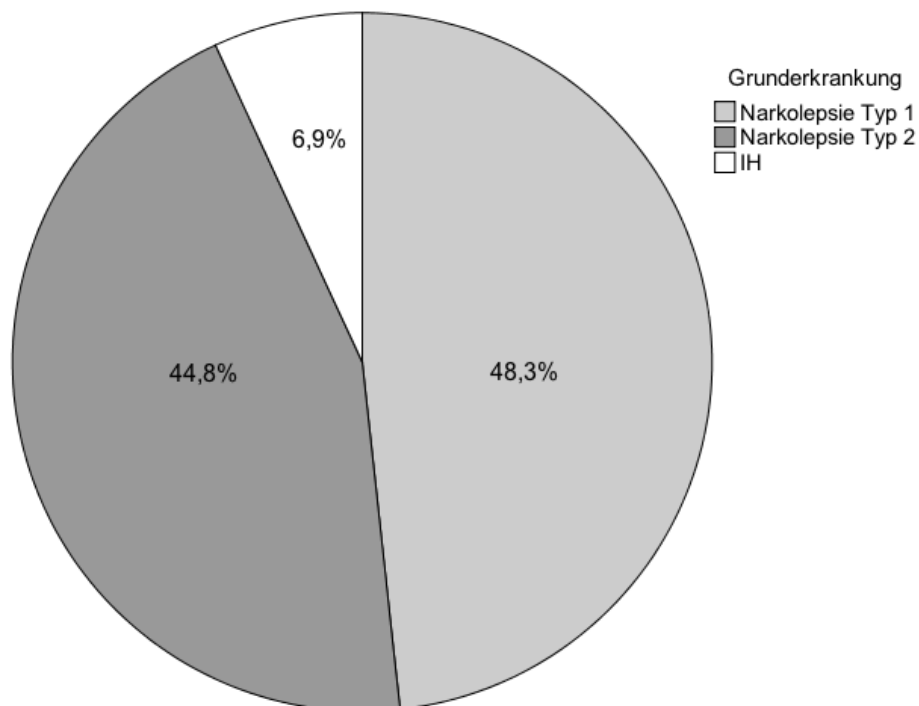
#### 3.1 Gesamtstichprobe

##### 3.1.1 Patienteneigenschaften

###### Soziodemographische Daten

In die Pilotstudie wurden 29 Patienten mit Hypersomnien aufgenommen, darunter elf Männer (37,9%) und 18 Frauen (62,1%). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Einschlusszeitpunkt bei 42,9 Jahren mit einer Standardabweichung (im Folgenden gekennzeichnet durch  $\pm$ ) von 14,4 Jahren und einer Altersverteilung von 18 bis 72 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasst 14 Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (48,3%), 13 Patienten mit Narkolepsie Typ 2 (44,8%) und zwei Patienten mit IH (6,9%) (siehe Abb. 5).

**Abb. 5: Diagnostische Subgruppen nach den Kriterien der ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014)**

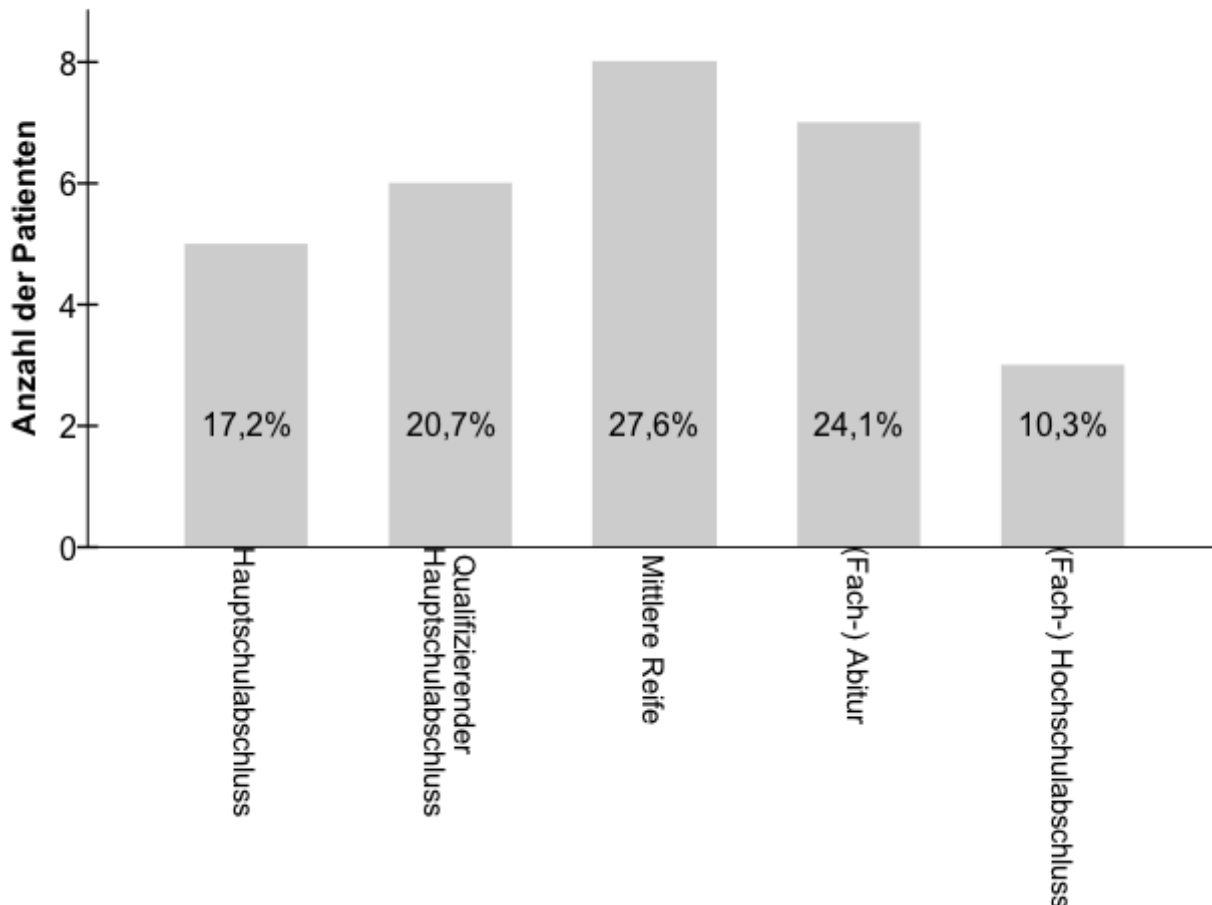


Relative Häufigkeiten der diagnostischen Subgruppen der Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs nach den Kriterien der ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014) im Patientenkollektiv. ICSD-3 = International Classification of Sleep Disorders, third edition. IH = Idiopathische Hypersomnie.

## **Bildungsabschlüsse**

Die mittlere Anzahl der absolvierten Schuljahre liegt im Patientenkollektiv bei 10,8 ( $\pm 1,9$ ) Jahren. Drei Patienten (10,3 %) haben ein einzelnes Schuljahr wiederholt. Unter den Studienpatienten waren alle Bildungsabschlüsse vom Hauptschul- bis zum Hochschulabschluss vertreten (siehe Abb. 6).

**Abb. 6: Bildungsabschlüsse**



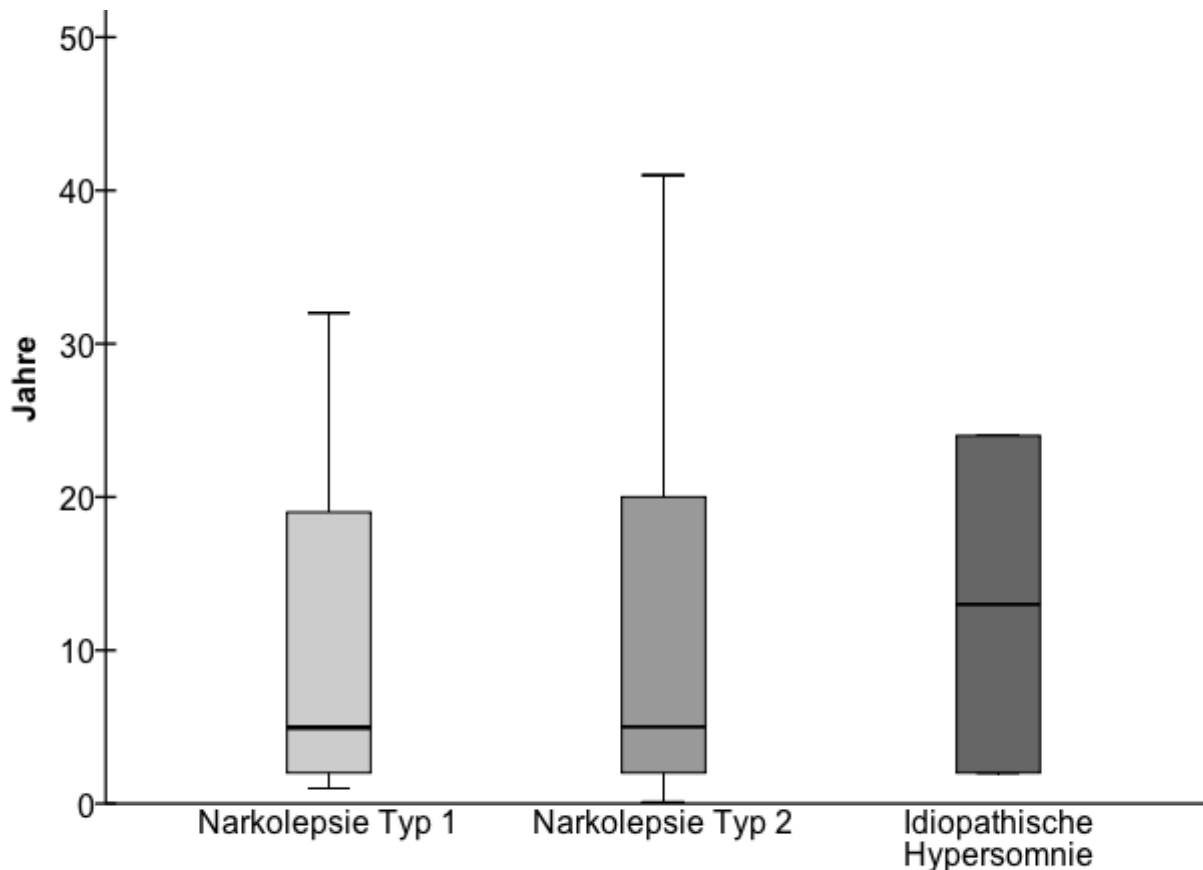
Absolute und relative Häufigkeiten der Bildungsabschlüsse im Patientenkollektiv.

## **Zeitverlauf der Erkrankung und Diagnoselatenz**

Die krankheitsassoziierten hypersomnischen Beschwerden lagen bei den studienteilnehmenden Patienten zum Einschlusszeitpunkt im Mittel seit 19,7 ( $\pm 14,5$ ) Jahren vor. Bei drei Patienten (10,3%) traten die hypersomnischen Beschwerden weniger als fünf Jahre vor Studienteilnahme erstmals auf. Eine klinisch gesicherte Diagnose wurde im Mittel 8,1 ( $\pm 7,8$ ) Jahre vor Studieneinschluss mit einer mittleren Latenz von 11,6 ( $\pm 12,9$ ) Jahren nach Beschwerdebeginn gestellt. Bei der Mehrzahl

der Patienten (15 Patienten; 51,7%) wurde die Narkolepsie bzw. die IH bereits innerhalb von fünf Jahren nach dem ersten Auftreten der Beschwerden diagnostiziert. Bei den Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 lag die Diagnoselatenz im Median bei jeweils 5,0 Jahren. Die beiden Patienten mit IH gaben eine Diagnoselatenz von 2 und 24 Jahren an.

**Abb. 7: Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Diagnosestellung**



Zeitintervall zwischen dem ersten Auftreten der hypersomnischen Beschwerden und der Diagnosestellung in den drei diagnostischen Subgruppen. Median der Diagnoselatenz: 5,0 Jahre bei Narkolepsie Typ 1 (n=14), 5,0 Jahre bei Narkolepsie Typ 2 (n=13). Einzelnennungen bei Idiopathischer Hypersomnie: 2 und 24 Jahre (n=2). n = Absolute Patientenzahl.

### **Zusatzsymptome der Narkolepsie**

Gesicherte Kataplexien im Krankheitsverlauf bestätigten alle 14 studienteilnehmenden Patienten mit Narkolepsie Typ 1. Das Auftreten mindestens einer Schlaflähmung im Krankheitsverlauf wurde von 20 Patienten (69,0%) berichtet. Während eine Schlaflähmung bislang von 92,9% der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 bewusst erlebt wurde, war dies nur bei 53,8% der Patienten mit Narkolepsie Typ 2 und bei keinem

der beiden Patienten mit IH der Fall. Hypnagoge Halluzinationen traten bei 22 Patienten (75,9%) mindestens einmal im Verlauf der Erkrankung auf und wurden in vergleichbarer Häufigkeit von Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (78,6% der Subgruppe) und Narkolepsie Typ 2 (76,9% der Subgruppe) berichtet.

### **Komorbiditäten**

Bei 16 Patienten lag wenigstens eine der in Tab. 5 genannten Komorbiditäten vor.

**Tab. 5: Häufigste Komorbiditäten**

<b>Komorbiditäten</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil (in %)</b>
OSAS	4	13,8
RLS oder PLMS	6	20,7
Depression	5	17,2
Chronische Schmerzen (darunter somatoforme Störung, Migräne und Arthrose)	10	34,5
Weitere manifeste Komorbiditäten (darunter arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2, Asthma)	11	37,9

Absolute und relative Häufigkeiten der Komorbiditäten im Patientenkollektiv. OSAS = Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. PLMS = Periodische Beinbewegungen im Schlaf. RLS = Restless-Legs-Syndrom.

### **Einnahme von Medikamenten, Stimulanzien und Alkoholkonsum**

22 Patienten (75,9%) bestätigten eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der hypersomnischen Beschwerden (darunter Amphetamin, D-Amphetamin, Modafinil, Pitolisant, Methylphenidat (auch retardiert) und Natriumoxybat). Eine derartige symptomatische medikamentöse Behandlung gaben 64,3% der Patienten mit Narkolepsie Typ 1, 84,6% der Patienten mit Narkolepsie Typ 2 sowie beide Patienten mit einer IH an. Sieben Patienten (24,1%) berichteten von einer regelmäßigen Einnahme von Antidepressiva (bzw. Antikataplektika). Eine regelmäßige Einnahme von Sedativa bzw. Hypnotika gaben zwei Patienten (6,9%) an. Weitere Medikamente aus anderen Medikamentengruppen wurden von 17 Patienten

(58,6%) eingenommen. Drei Patienten (10,3%) verneinten eine regelmäßige Medikamenteneinnahme.

22 Patienten (75,9%) des Kollektivs gaben einen täglichen Konsum von Kaffee oder koffeinhaltigen Getränken an (siehe Tab. 6). Sechs der Patienten (20,7%) waren Raucher. Acht Patienten (27,6%) gaben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an.

**Tab. 6: Durchschnittlicher Stimulanzien- und Alkoholkonsum**

Substanz	n	Min	Max	Median	Mittelwert
Koffein <sup>2</sup> (mg/Tag)	22	30	1200	210	350 (±328)
Nikotin (Zigaretten/Tag)	6	3	20	16	13,4 (±6,7)
Alkohol (g/Woche)	8	11	118	43	54,3 (±40,2)

Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum im Patientenkollektiv. Max = Maximum. Min = Minimum. n = Absolute Patientenzahl mit Angabe eines entsprechenden Substanzkonsums.

### 3.1.2 Baseline-Parameter

#### PVT

Bei der PVT-Messung zum Screening-Zeitpunkt wurden im Patientenkollektiv (n=29) als Baseline-Reaktionsparameter eine inverse mittlere Reaktionszeit (iRT) von 3,63 (±0,55) 1/s, deren Standardabweichung (SD iRT) von 0,70 (±0,12) 1/s sowie eine durchschnittliche Anzahl von 3,66 (±7,12) Auslassungen und 2,72 (±3,64) falsch-positiven Reaktionen ermittelt (siehe Tab. 7).

<sup>2</sup> Siehe Umrechnungstabelle für Koffeinkonsum in Kap. A.3

**Tab. 7: PVT-Messwerte zum Baseline-Zeitpunkt: Gesamtkollektiv**

Reaktionsparameter	n	Min	Max	Median	Mittelwert
iRT (1/s)	29	2,17	4,35	3,8	3,63 (±0,55)
SD iRT (1/s)	29	0,48	0,92	0,7	0,70 (±0,12)
Auslassungen	29	0	31	1,0	3,66 (±7,12)
Falsch-positive Reaktionen	29	0	15	2,0	2,72 (±3,64)

PVT-Messwerte im Gesamtkollektiv zum Baseline-Zeitpunkt. 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. Max = Maximum. Min = Minimum. n = Absolute Patientenzahl. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit.

### **ESS, BDI und RIS**

27 Patienten (93,1%) erreichten trotz größtenteils erfolgreicher symptomatischer medikamentöser Behandlung der Tagesschläfrigkeit einen auffällig erhöhten ESS-Gesamtwert (> zehn Punkte) (siehe Tab. 8). Klinisch relevant erhöhte Gesamtwerte erzielten zudem zwölf Patienten (41,4%) im BDI (> 17 Punkte) und 15 Patienten (51,7%) in der RIS (> zwölf Punkte).

**Tab. 8: Gesamtwerte von ESS, BDI und RIS zum Baseline-Zeitpunkt**

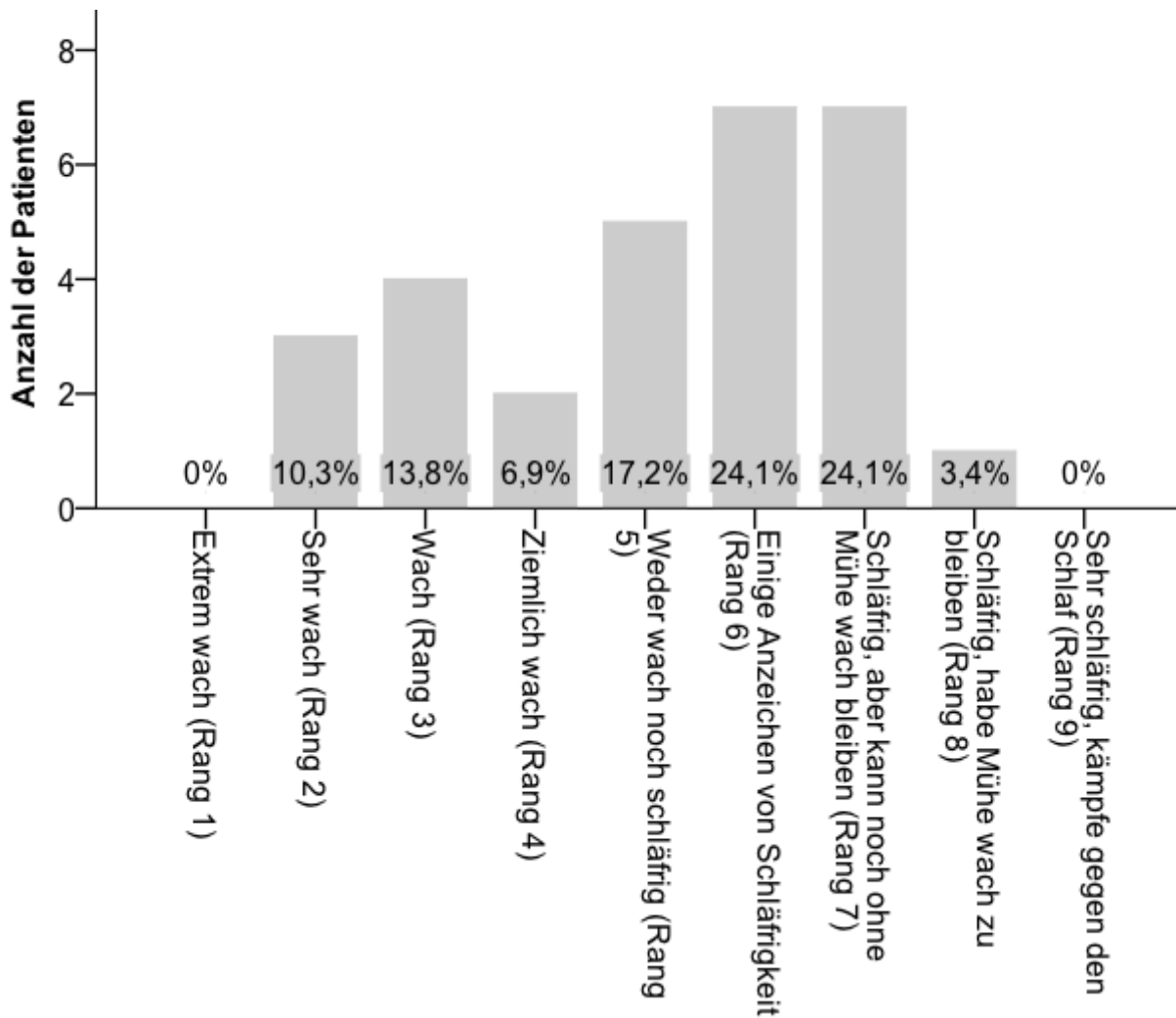
Fragebogen	n	Min	Max	Median	Mittelwert
ESS	29	4	21	16	15,6 (±3,6)
BDI	29	0	34	14	13,3 (±8,7)
RIS	29	3	30	13	13,5 (±7,2)

ESS-, BDI- und RIS-Gesamtwerte zum Baseline-Zeitpunkt im Patientenkollektiv. BDI = Beck Depressions Inventar (Version 1A). ESS = Epworth Sleepiness Scale. Max = Maximum. Min = Minimum. n = Absolute Patientenzahl. RIS = Regensburger Insomnie Skala.

## KSS

Zum Zeitpunkt des Screenings schätzte weniger als ein Drittel der studienteilnehmenden Patienten den Grad ihrer aktuellen Wachheit auf der KSS als „Ziemlich wach“ (Rang 4) oder wacher (Rang 1-3) ein (siehe Abb. 8).

**Abb. 8: KSS-Werte zum Baseline-Zeitpunkt**

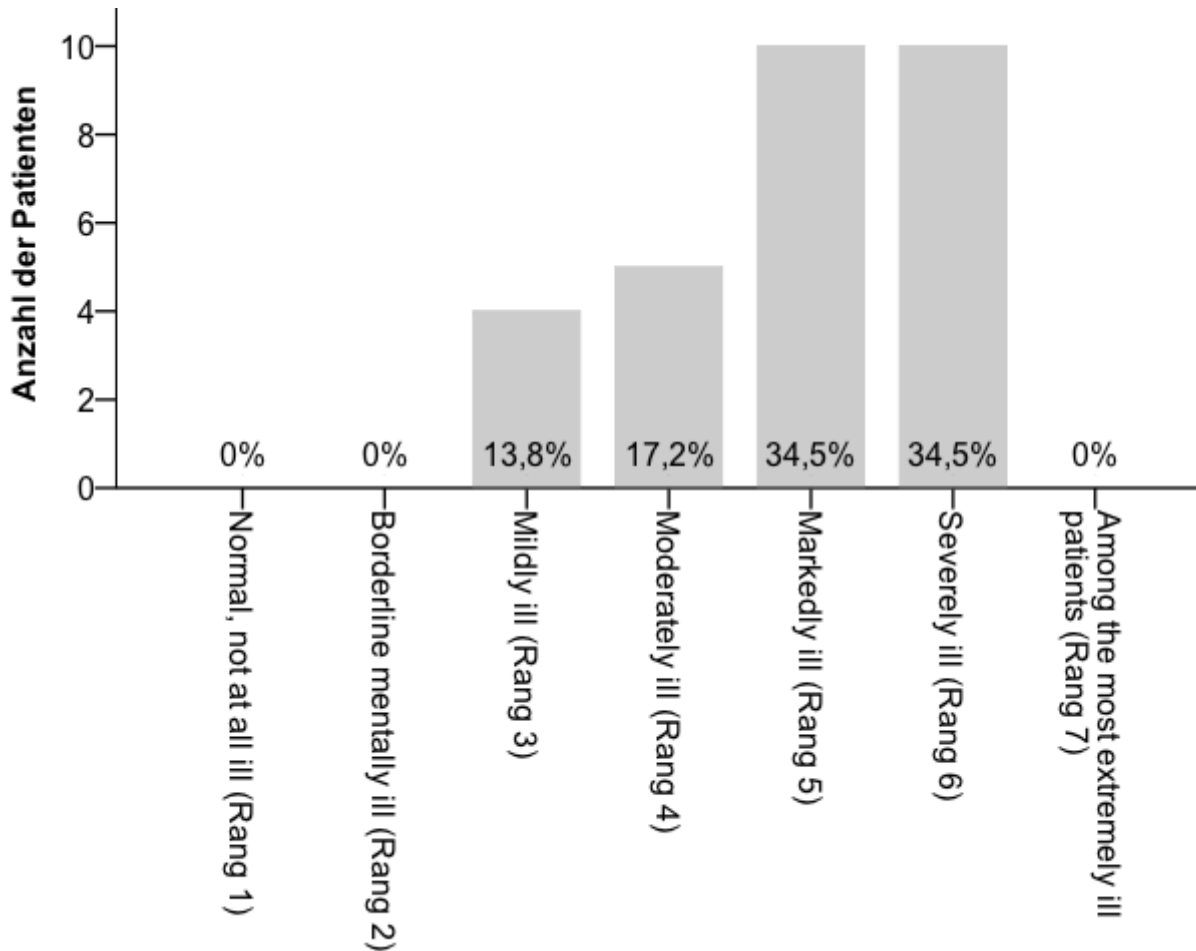


Absolute und relative Häufigkeiten der KSS-Werte zum Baseline-Zeitpunkt, aufgeschlüsselt nach Punkträngen. KSS = Karolinska Sleepiness Scale.

## CGI-S

Die Fremdeinschätzung der Krankheitslast der Patienten anhand der CGI-S-Skala ergab im Median die Bewertung „Markedly ill“ (Rang 5) (siehe Abb. 9).

**Abb. 9: CGI-S-Werte zum Baseline-Zeitpunkt**



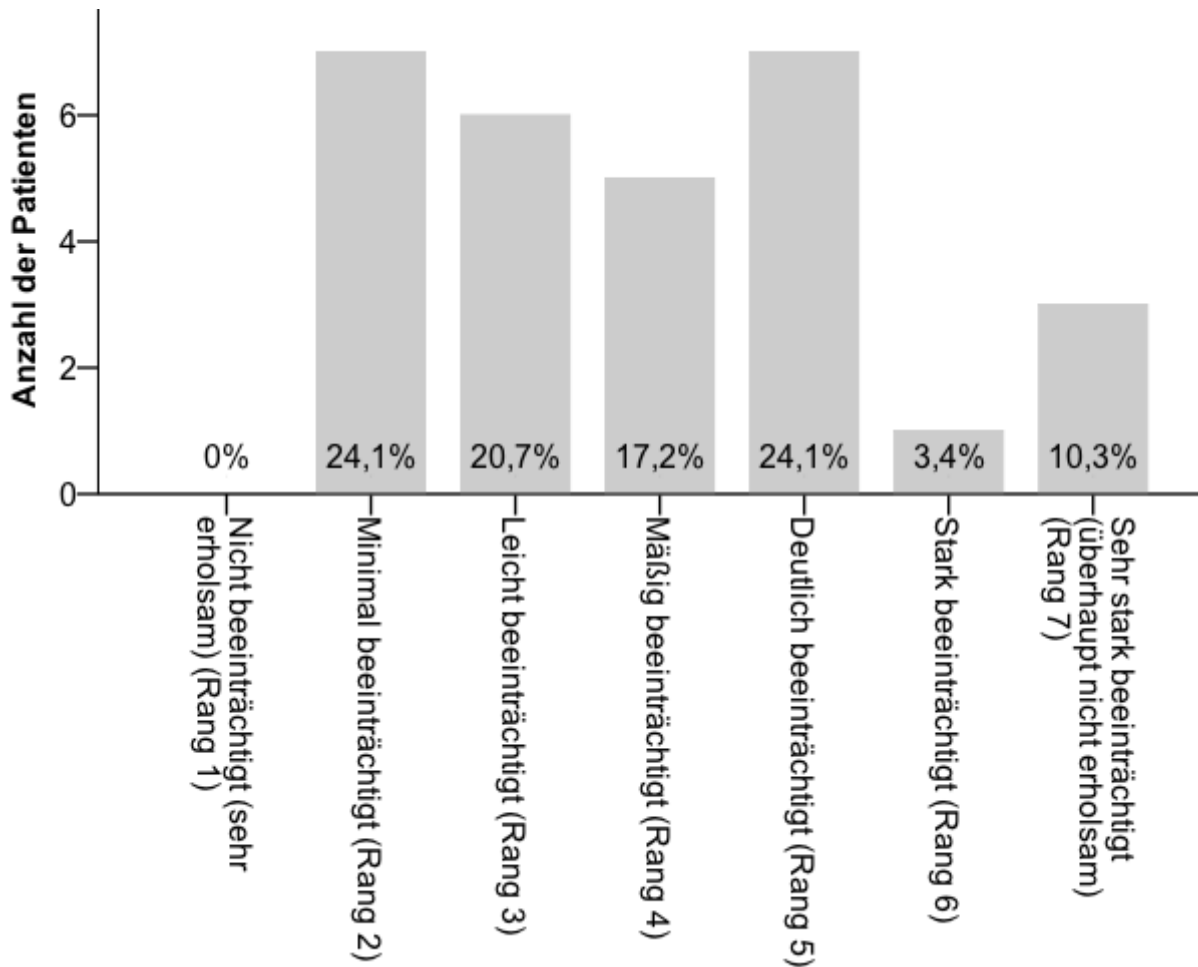
Absolute und relative Häufigkeiten der CGI-S-Werte zum Baseline-Zeitpunkt, aufgeschlüsselt nach Punkträngen. CGI-S = Clinical Global Impression of Severity.

## Explorativ erhobene Parameter

Die durchschnittliche Qualität des Nachtschlafes in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss wurde von den Patienten im Median als „Mäßig beeinträchtigt“ (Rang 4) beschrieben. Die Spannweite der Nennungen im Kollektiv reicht von „Minimal beeinträchtigt“ (Rang 2) (24,1%) bis hin zu „Sehr stark beeinträchtigt (überhaupt nicht erholsam)“ (Rang 7) (10,3%) (siehe Abb. 10).



**Abb. 10: Qualität des Nachtschlafs zum Baseline-Zeitpunkt**



Absolute und relative Häufigkeiten der Angaben zur Qualität des Nachtschlafs in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn (Baseline-Zeitpunkt), aufgeschlüsselt nach Punkträngen.

Der Großteil der Patienten (24 Patienten; 82,8%) gab an, im Durchschnitt mindestens einmal tagsüber zu schlafen. Die mittlere Anzahl der Tagschlafphasen lag vor Studienbeginn bei 1,6 ( $\pm 1,0$ ) pro Tag mit einer mittleren Gesamtschlafdauer von 1,5 ( $\pm 1,6$ ) Stunden pro Tag. Sieben Patienten (24,1%) berichteten von einer durchschnittlichen Gesamtdauer des Tagschlafs von mindestens drei Stunden. Im Mittel wurde die durchschnittliche nächtliche Bettzeit auf 8,2 ( $\pm 1,7$ ) Stunden mit einer mittleren tatsächlichen Schlafdauer von 6,7 ( $\pm 1,5$ ) Stunden pro Nacht geschätzt. Dies entspricht einem geschätzten Anteil der tatsächlichen Schlafdauer von 81,7% an der gesamten nächtlichen Bettzeit.

### **Bedarfsmedikation im Studienverlauf**

Die Einnahme von Wachheits- oder aufmerksamkeitssteigernden Bedarfsmedikamenten zusätzlich zur regulären Basismedikation wurde in keinem Fall während des Screenings oder während den Behandlungstagen vor Abschluss der Datenerhebung berichtet.

### **3.1.3 Primäre und sekundäre Ergebnisparameter**

#### **PVT: Allgemeine Datenanalyse**

Um die Effekte der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (tDCS, tRNS, Placebo-Stimulation) auf die iRT und deren Standardabweichung (SD iRT) in der PVT zu prüfen, wurde eine 3x2 ANOVA mit den Faktoren Behandlungsmodalität und Messzeitpunkt sowie dem Interaktionsterm Behandlungsmodalität\*Messzeitpunkt durchgeführt. Dabei zeigte sich für die iRT ein signifikanter Haupteffekt der Behandlungsmodalität ( $F=2.720$ ;  $df=2,46$ ;  $p=0.08$ ) mit kleiner Effektstärke nach Cohen ( $d=0.34$ ). In der Post Hoc Analyse ergab sich nach der Anwendung notwendiger Korrekturfaktoren für multiples Testen allerdings kein signifikanter Mittelwertunterschied der iRT zwischen den drei Faktorstufen (tDCS, tRNS, Placebo). Für die Messzeitpunkte der iRT ( $p=0.84$ ) und die Interaktion Behandlungszeitpunkt\*Messzeitpunkt ( $p=0.46$ ) fanden sich keine signifikanten Haupteffekte. Ebenso zeigten sich für die SD iRT in der 3x2 ANOVA keinerlei signifikante Haupteffekte (siehe Tab. 9).

**Tab. 9: PVT: iRT und SD iRT (3x2 ANOVA) im Gesamtkollektiv**

	n	Faktor	Teststatistik
<b>iRT (1/s)</b>	24	Behandlungsmodalität	F=2.720; df=2,46; p=0.08
		Messzeitpunkt	F=0.043; df=1,23; p=0.84
		Behandlungsmodalität*Messzeitpunkt	F=0.722; df=1,60; p=0.46
<b>SD iRT (1/s)</b>	24	Behandlungsmodalität	F=0.414; df=2,46; p=0.66
		Messzeitpunkt	F=2.511; df=1,23; p=0.13
		Behandlungsmodalität*Messzeitpunkt	F=1.613; df=2,46; p=0.21

Vorher-Nachher-Effekte der Behandlungsmodalitäten (tDCS, tRNS, Placebo-Stimulation) auf die iRT und deren Standardabweichung (SD iRT) in der PVT (Faktoren: Behandlungsmodalität und Messzeitpunkt; Interaktionsterm: Behandlungsmodalität\*Messzeitpunkt) in der 3x2 ANOVA (F=Teststatistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzwert). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT für die jeweilige Behandlungsmodalität. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

Die Vorher-Nachher-Differenz der Anzahl an Auslassungen in der PVT ergab bei ähnlichen prä-interventionellen Ausgangswerten ( $X^2=0.903$ ;  $p=0.64$ ;  $n=24$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsmodalitäten mit tDCS, tRNS und Placebo ( $X^2=1.627$ ;  $p=0.44$ ;  $n=24$ ). Auch die Vorher-Nachher-Differenz der Anzahl an falsch-positiven Reaktionen in der PVT wies bei vergleichbaren prä-interventionellen Ausgangswerten ( $X^2=0.849$ ;  $p=0.65$ ;  $n=24$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsmodalitäten mit tDCS, tRNS und Placebo auf ( $X^2=1.448$ ;  $p=0.49$ ;  $n=24$ ).

### **PVT: Explorative Datenanalyse**

Am Tag der Behandlung mit tDCS ergab sich im Vorher-Nachher-Vergleich eine signifikante Zunahme der falsch-positiven Reaktionen (prä: 1,15 ( $\pm 1,16$ ): post: 2,35 ( $\pm 2,30$ )) ( $U=-2.401$ ;  $p=0.02$ ;  $d=0.47$ ) bei einer unveränderten Aufmerksamkeitsleistung hinsichtlich der iRT ( $p=0.83$ ) und den weiteren PVT-Parametern (siehe A.1, Tab. 10). Bei der tRNS-Behandlung wurde im Vorher-Nachher-Vergleich eine signifikante Abnahme der SD iRT (prä: 0,68 ( $\pm 0,14$ ) 1/s; post: 0,63 ( $\pm 0,10$ ) 1/s) registriert ( $T=1.988$ ;  $df=26$ ;  $p=0.06$ ,  $d=0.36$ ) (siehe A.1, Tab. 10). Die iRT ( $p=0.23$ ) sowie die weiteren PVT-Parameter veränderten sich im Verlauf des Behandlungstags mit tRNS nicht signifikant.

Am Tag der Placebo-Behandlung konnte im Vorher-Nachher-Vergleich kein signifikanter Behandlungseffekt auf die iRT ( $p=0.52$ ) und die weiteren Reaktionsparameter in der PVT nachgewiesen werden (siehe A.1, Tab. 10).

In der bivariaten Korrelationsanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen den Ansprechraten der Patienten auf die Behandlungen mit tDCS und tRNS hinsichtlich der iRT ( $r=0.024$ ;  $p=0.91$ ;  $n=25$ ), der SD iRT ( $r=-0.077$ ;  $p=0.72$ ;  $n=25$ ) und der Anzahl der Auslassungen ( $r=0.284$ ;  $p=0.17$ ;  $n=25$ ). In Abgrenzung dazu konnte für die Anzahl der falsch-positiven Reaktionen ein positiver linearer Zusammenhang zwischen den Behandlungen mit tDCS und tRNS mit kleiner Effektstärke nach Cohen festgestellt werden ( $r=0.471$ ;  $p=0.02$ ;  $n=25$ ).

### **KSS**

Der Vergleich der Vorher-Nachher-Differenzen der KSS-Werte an den Behandlungstagen mit tDCS, tRNS und Placebo ergab bei ähnlichen prä-interventionellen Ausgangswerten ( $X^2=0.747$ ;  $p=0.69$ ;  $n=29$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsmodalitäten ( $X^2=1.570$ ;  $p=0.46$ ;  $n=29$ ).

### **ESS**

Die ESS-Gesamtwerte waren zum Zeitpunkt des Follow-ups (14,2 ( $\pm 3,8$ )) signifikant kleiner als zum Baseline-Zeitpunkt (15,8 ( $\pm 3,7$ )) ( $U=-2.233$ ;  $p=0.03$ ;  $n=26$ ). Die mittlere Abnahme um 1,6 Punkte entspricht einer kleinen Effektgröße nach Cohen ( $d=0.44$ ) (siehe Tab. 11).

**Tab. 11: ESS-Gesamtwerte im Studienverlauf**

Erhebungszeitpunkt	n	Min	Max	Median	Mittelwert
Baseline	26	4	21	16,0	15,8 (±3,7)
Follow-up	26	2	20	15,0	14,2 (±3,8)

ESS-Gesamtwerte zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt im Patientenkollektiv. ESS = Epworth Sleepiness Scale. Max = Maximum. Min = Minimum. n = Absolute Patientenzahl nach Ausschluss von drei Datensätzen aufgrund von schläfrigkeitrelevanten Medikamentenumstellungen im Follow-up-Zeitraum.

### 3.1.4 Explorativ erhobene Parameter

#### Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit

Die unmittelbare subjektive Behandlungswirkung, aufgeschlüsselt nach den Antwortkategorien Verbesserung, keine Veränderung und Verschlechterung, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungen mit tDCS, tRNS und Placebo ( $X^2=2.000$ ;  $p=0.37$ ;  $n=29$ ) (siehe Tab. 12).

**Tab. 12: Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit**

Modus	n	Verbesserung	Keine Veränderung	Verschlechterung
tDCS	29	12 (41,4%)	12 (41,4%)	5 (17,2%)
tRNS	29	12 (41,4%)	13 (44,8%)	4 (13,8%)
Placebo	29	14 (48,3%)	14 (48,3%)	1 (3,4%)

Absolute und relative Häufigkeiten der Angaben zur Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit im Patientenkollektiv, aufgeschlüsselt nach den Behandlungsmodalitäten tDCS, tRNS und Placebo. n = Absolute Patientenzahl. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tES = transkranielle Elektrostimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

Zwischen den Untergruppen der Patienten, die die komplette Behandlungszeit wach bzw. mindestens anteilig schlafend verbrachten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied der subjektiven Behandlungswirkung nach den Behandlungen mit tDCS ( $U=83.500$ ;  $p=0.50$ ), tRNS ( $U=58.500$ ;  $p=0.42$ ) und Placebo ( $U=47.000$ ;  $p=0.61$ ).

### **Tag- und Nachtschlafverhalten**

Hinsichtlich der Gesamtzahl ( $p=0.53$ ) und -dauer der Tagschlafphasen ( $p=0.80$ ), der nächtlichen Bettzeit ( $p=0.54$ ) und der davon geschätzten tatsächlichen nächtlichen Schlafdauer ( $p=0.11$ ) konnte im Vergleich zwischen dem Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt keine signifikante Veränderung im Patientenkollektiv ermittelt werden (siehe A.1, Tab. 13).

### **Qualität des Nachtschlafs**

Explorativ wurde die durchschnittliche Qualität des Nachtschlafs in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn (Q\_Baseline) mit der Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach den Behandlungen mit tDCS (Q\_tDCS), tRNS (Q\_tRNS) und Placebo (Q\_Placebo) verglichen.

Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Qualität des Nachtschlafs zwischen den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Baseline, tDCS, tRNS und Placebo) ( $X^2=16.544$ ;  $p<0.01$ ;  $n=29$ ). In der Post Hoc Analyse zeigte sich eine signifikant verbesserte Qualität des Nachtschlafs im Vorher-Nachher-Vergleich zwischen den Zeitpunkten Q\_Baseline und Q\_tDCS ( $z=2.746$ ;  $p=0.04$ ;  $d=0.51$ ), Q\_Baseline und Q\_tRNS ( $z=2.899$ ;  $p=0.02$ ;  $d=0.54$ ) sowie Q\_Baseline und Q\_Placebo ( $z=2.695$ ;  $p=0.04$ ;  $d=0.50$ ) (siehe A.1, Tab. 14) mit jeweils mittlerer Effektstärke nach Cohen. Q\_tDCS, Q\_tRNS und Q\_Placebo unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander ( $X^2=0.119$ ;  $p=0.94$ ;  $n=29$ ).

### **Einschlafverhalten während den tES-Behandlungen**

13 Patienten (44,8%) verbrachten die gesamte Behandlungsdauer beider tDCS-Stimulationseinheiten wach. Bei den Behandlungen mit tRNS und Placebo war dies nur bei acht (27,6%) bzw. sechs Patienten (20,7%) der Fall (siehe A.1, Tab. 15).

### **3.1.5 Sensorische Empfindungen und Nebenwirkungen**

#### **Sensorische Empfindungen**

Sensorische Empfindungen unter den Elektroden gaben 25 Patienten (86,2%) während der tDCS-Behandlung, sieben Patienten (24,1%) während der tRNS-Behandlung und sechs Patienten (20,7%) während der Placebo-Stimulation an.

Das Ausmaß der unangenehmen sensorischen Wahrnehmungen während den tES-Behandlungen wurde auf einer Likert-Skala mit Antwortmöglichkeiten zwischen null („Nicht unangenehm, kein Schmerz“) und zehn („Äußerst unangenehm, stärkster Schmerz“) quantifiziert. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsmodalitäten ( $\chi^2=21.57$ ;  $p<0.01$ ;  $n=29$ ). Die Post Hoc Analyse zeigt, dass die tDCS-Behandlung (Median 1,0) in einem signifikant stärkeren Ausmaß unangenehme Kopfhautempfindungen hervorrief als die Behandlungen mit tRNS (Median 0,0) ( $z=-2.495$ ;  $p=0.04$ ;  $d=0.46$ ) und Placebo (Median 0,0) ( $z=-3.020$ ;  $p=0.01$ ;  $d=0.56$ ). Nach Cohen entspricht dies jeweils einem mittelstarken Effekt.

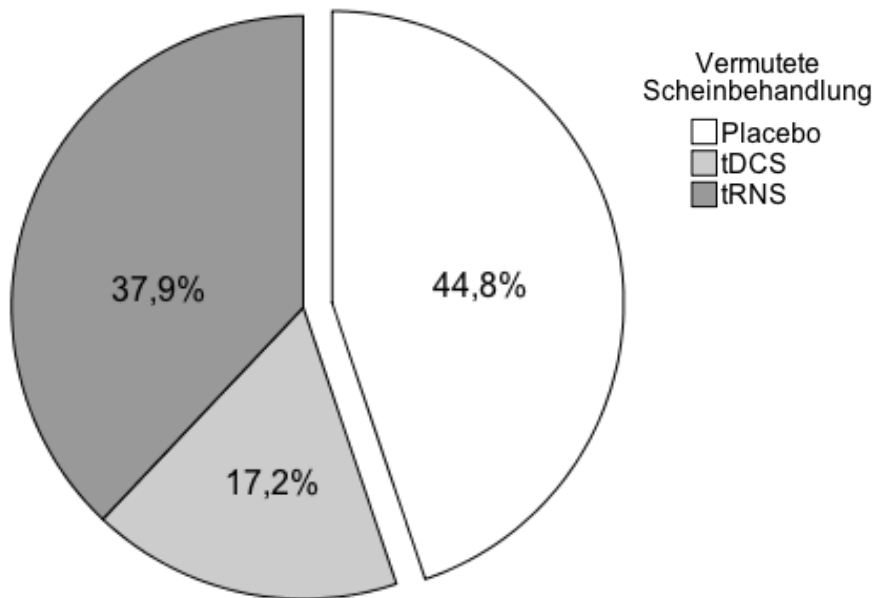
#### **Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen**

In einem Fall wurde trat zu Beginn der ersten Behandlungseinheit mit tDCS bei einer Patientin ein ausgeprägter Juckreiz im Stirnbereich auf, der während der weiteren Behandlungszeit spontan rückläufig war. tRNS-assoziierte Nebenwirkungen wurden von zwei Studienteilnehmern berichtet. Einerseits verstärkte sich bei einer Patientin die RLS-Symptomatik nach der tRNS-Behandlung über mehrere Tage deutlich und führte zu einer erheblichen Verschlechterung der nächtlichen Schlafqualität. Zum Follow-up-Zeitpunkt am neunten Studientag wurde ein Rückgang dieser Beschwerden auf das Ausgangsniveau der langjährig bestehenden RLS-Symptomatik berichtet. Eine weitere Patientin gab während der tRNS-Behandlung ein starkes, sehr unangenehmes Jucken und Kribbeln an den Armen und Beinen an.

### **3.1.6 Verblindung**

Die Placebo-Behandlung wurde von 13 Patienten (44,8%) als Scheinbehandlung identifiziert. Fünf Patienten (17,2%) vermuteten die Placebo-Behandlung am Tag der tDCS-Behandlung. Elf Patienten (37,9%) hielten die tRNS-Behandlung für die Scheinbehandlung (siehe Abb. 11).

**Abb. 11: Vermutete Scheinbehandlung**



Relative Häufigkeit der Angaben zur vermuteten Placebo-Behandlung im Patientenkollektiv zum Follow-up-Zeitpunkt (Tag  $9 \pm 1$ ). tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

## **3.2 Subgruppenanalyse: Narkolepsie Typ 1 und 2**

### **3.2.1 Patienteneigenschaften und Baseline-Parameter**

Die Patienten mit Narkolepsie Typ 1 ( $11,6 (\pm 1,6)$ ) gaben eine signifikant höhere Anzahl an Schulbesuchsjahren an als die Patienten mit Narkolepsie Typ 2 ( $9,9 (\pm 1,6)$ ) ( $U=38.000$ ;  $p=0.01$ ). Dementsprechend wiesen die Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (Median: Rang 5,5) eine signifikant höhere Schulbildung auf als die Patienten mit Narkolepsie Typ 2 (Median: Rang 4,0) ( $U=35.500$ ;  $p=0.01$ ). Dabei steht Rang 4 für den Qualifizierenden Hauptschulabschluss, Rang 5 für die Mittlere Reife und Rang 6 für das (Fach-) Abitur.

Alle weiteren Patienteneigenschaften sowie die zum Zeitpunkt des Screenings erhobenen Baseline-Daten (siehe Tab. 18) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2.



**Tab. 16: Baseline-Parameter: Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Mittelwert</b>	<b>Narkolepsie Typ 1 (n=14)</b>	<b>Narkolepsie Typ 2 (n=13)</b>
PVT: iRT (1/s)	3,70 (±0,55)	3,55 (±0,59)
PVT: SD iRT (1/s)	0,70 (±0,14)	0,71 (±0,11)
PVT: Auslassungen	3,36 (±8,07)	4,31 (±6,79)
PVT: Falsch-positive Reaktionen	2,14 (±2,71)	3,62 (±4,59)
Tagschlafphasen: Anzahl (pro Tag)	1,8 (±0,9)	1,3 (±0,9)
Tagschlafphasen: Gesamtdauer (Stunden)	1,8 (±1,6)	1,3 (±1,7)
Nächtliche Bettzeit (Stunden)	7,8 (±1,2)	8,7 (±2,1)
Tatsächliche nächtliche Schlafdauer (Stunden)	6,5 (±1,3)	6,7 (±1,7)
<b>Median</b>	<b>Narkolepsie Typ 1 (n=14)</b>	<b>Narkolepsie Typ 2 (n=13)</b>
ESS-Gesamtwert	16,0	15,0
BDI-Gesamtwert	13,0	14,0
RIS-Gesamtwert	13,0	8,0
KSS-Wert (Rang)	6,0 („Einige Anzeichen von Schläfrigkeit“)	5,0 („Weder wach noch schläfrig“)
CGI-S-Wert (Rang)	5,0 („Markedly ill“)	5,0 („Markedly ill“)
Q_Baseline (Rang)	4,0 („Mäßig beeinträchtigt“)	5,0 („Deutlich beeinträchtigt“)

#### Zu Tab. 16:

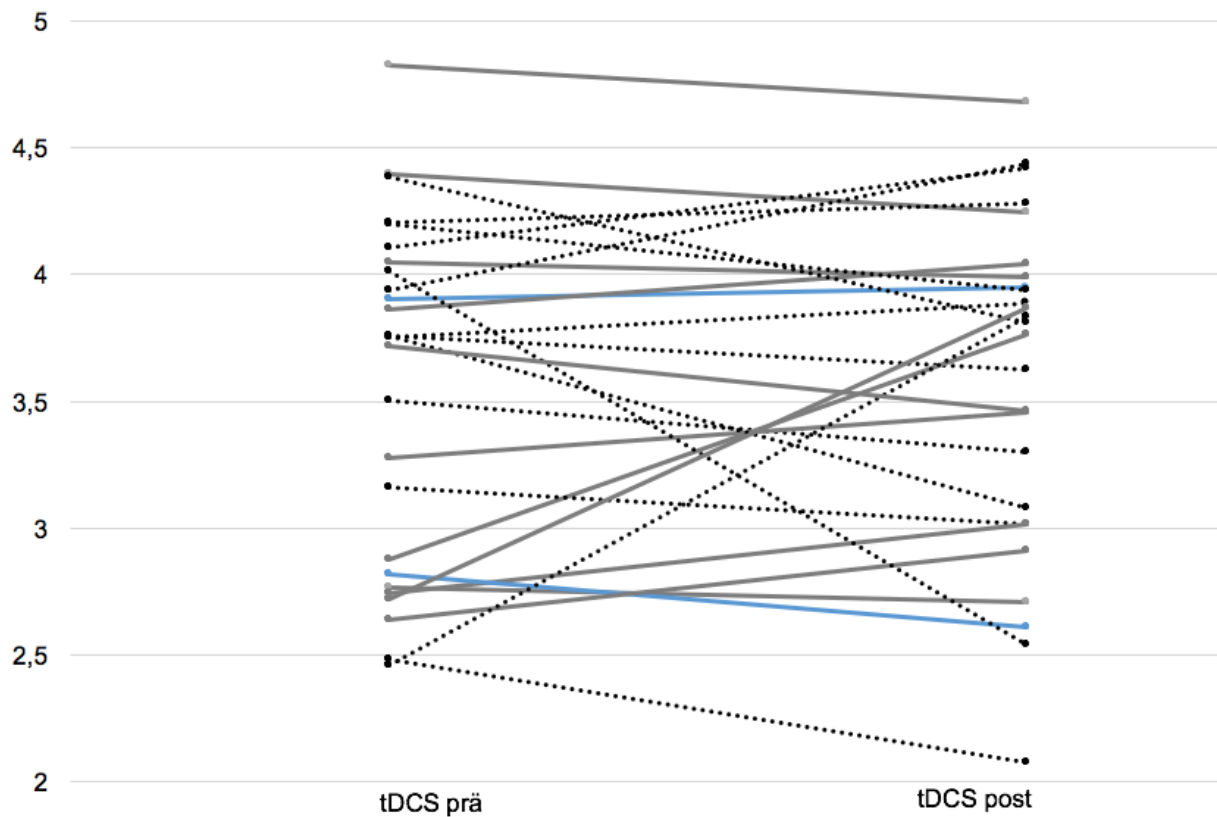
Baseline-Parameter, aufgeschlüsselt nach Narkolepsie Typ 1 und 2 sowie den Lageparametern (Mittelwert bzw. Median). 1/s = 1/Sekunde. BDI = Beck Depressions Inventar. CGI-S = Clinical Global Impression of Severity. ESS = Epworth Sleepiness Scale. iRT = inverse mittlere Reaktionszeit. KSS = Karolinska Sleepiness Scale. n = Absolute Patientenzahl. Q\_Baseline: Qualität des Nachtschlafs in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn. RIS = Regensburger Insomnie Skala. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit.

### **3.2.2 Primäre und sekundäre Ergebnisparameter**

#### **PVT**

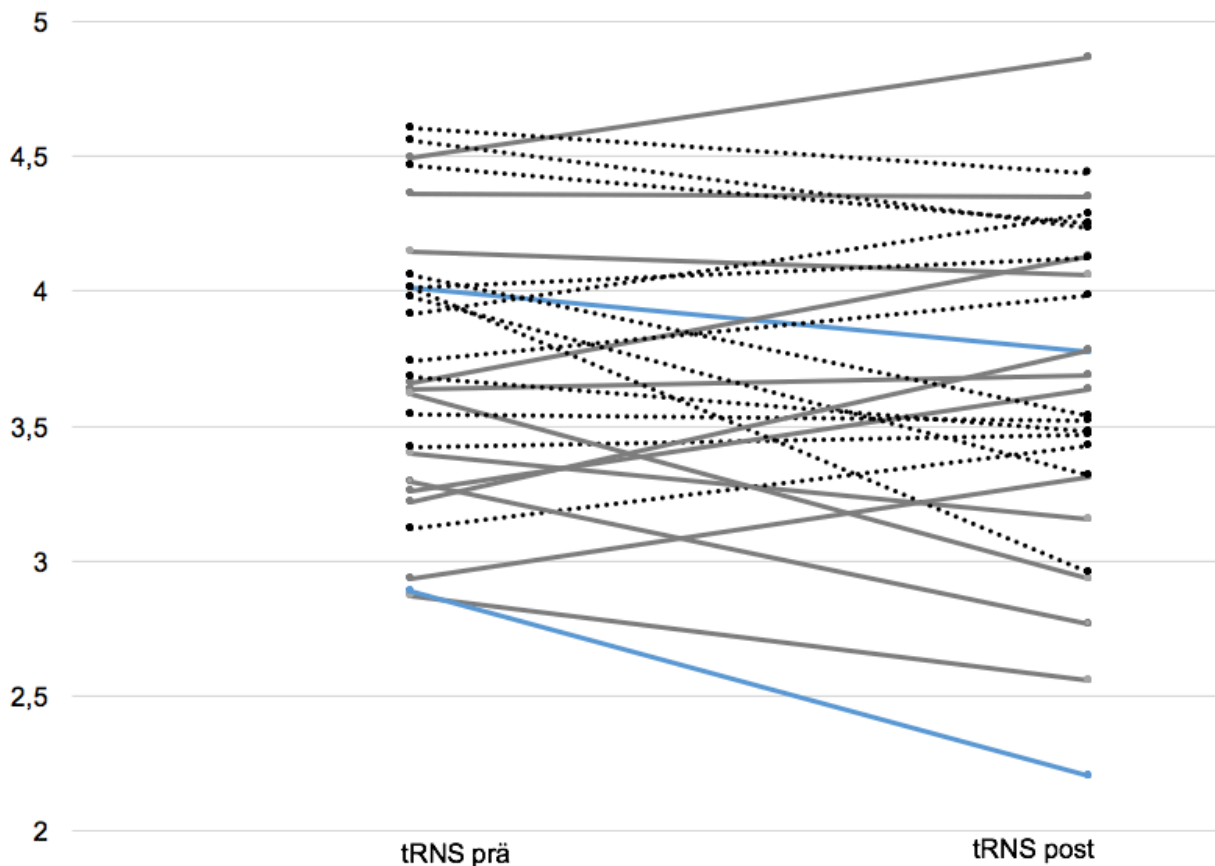
Analog zur Datenlage im Gesamtkollektiv (iRT:  $p=0.46$ ) fanden sich auch in den Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 keine signifikanten Vorher-Nachher-Effekte auf die iRT und die weiteren PVT-Parameter an den Behandlungstagen mit tDCS (iRT: Typ 1:  $p=0.35$ ; Typ 2:  $p=0.16$ ) (siehe Abb. 12 und A.1, Tab. 17) und tRNS (iRT: Typ 1:  $p=0.30$ ; Typ 2:  $p=0.75$ ) (siehe Abb. 13 und A.1, Tab.18). Allerdings zeigte sich eine signifikante Zunahme der iRT im Vorher-Nachher-Vergleich am Tag der Placebo-Behandlung bei den Patienten mit Narkolepsie Typ 2 ( $U = -1.883$ ;  $p=0.06$ ) (siehe A.1, Tab. 19). Ein vergleichbarer Effekt wurde bei Patienten mit Narkolepsie Typ 1 nicht detektiert ( $p=0.51$ ).

**Abb. 12: Vorher-Nachher-Effekte der Behandlung mit tDCS auf die iRT in der PVT in den diagnostischen Subgruppen**



Inverse mittlere Reaktionszeit (Ordinatenachse, Einheit 1/Sekunde) im Vorher-Nachher-Vergleich zwischen den prä- (tDCS prä) und post-interventionellen Messwerten (tDCS post) am Tag der tDCS-Behandlung in den Gruppen Narkolepsie Typ 1 (schwarz gestrichelte Linien; n=13), Typ 2 (graue Linien; n=11) und IH (blaue Linien; n=2). IH = Idiopathische Hypersomnie. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT am Tag der tDCS-Behandlung. PVT = Psychomotor Vigilance Task. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation.

**Abb. 13: Vorher-Nachher-Effekte der Behandlung mit tRNS auf die iRT in der PVT in den diagnostischen Subgruppen**



Inverse mittlere Reaktionszeit (Ordinatenachse, Einheit 1/Sekunde) im Vorher-Nachher-Vergleich zwischen den prä- (tRNS prä) und post-interventionellen Messwerten (tRNS post) am Tag der tRNS-Behandlung in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 (schwarz gestrichelte Linien; n=13), Typ 2 (graue Linien; n=12) und IH (blaue Linien; n=2). IH = Idiopathische Hypersomnie. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT am Tag der tRNS-Behandlung. PVT = Psychomotor Vigilance Task. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

### **KSS**

Eine signifikante Verbesserung der medianen KSS-Werte im Vorher-Nachher-Vergleich fand sich bei der Stimulation mit tDCS in der Gruppe der Patienten mit Narkolepsie Typ 2 (Median: prä: 5,0; post: 4,0) ( $U=-2.226$ ;  $p=0.03$ ) mit mittelstarkem Testeffekt nach Cohen ( $d=0.62$ ). Ein vergleichbarer Effekt wurde weder in der Patientengruppe mit Narkolepsie Typ 1 ( $p=0.16$ ) noch am Tag der tRNS-Behandlung (Typ 1:  $p=0.64$ ; Typ 2:  $p=0.39$ ) erzielt (siehe A.1, Tab. 20).

## **ESS**

Eine signifikante Abnahme der ESS-Gesamtwerte konnte im Studienverlauf nur in der Patientengruppe mit Narkolepsie Typ 2 ( $U=-2.154$ ;  $p=0.03$ ), nicht aber bei Patienten mit Narkolepsie Typ 1 ( $p=0.37$ ) detektiert werden (siehe Tab. 21). Bei ersteren liegt nach Cohen ein mittelstarker Testeffekt ( $d=0.68$ ) vor.

Die mittleren ESS-Gesamtwerte der Patienten mit Narkolepsie Typ 2 waren zum Zeitpunkt des Follow-ups signifikant kleiner ( $11,7 (\pm 4,2)$ ) als die entsprechenden Werte der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 ( $16,0 (\pm 2,7)$ ) ( $U=24.000$ ;  $p=0.01$ ). Ein signifikanter Unterschied der ESS-Gesamtwerte zwischen beiden Subgruppen lag zum Zeitpunkt des Screenings nicht vor ( $U=59.000$ ;  $p=0.12$ ). Die Vorher-Nachher-Differenzen der ESS-Gesamtwerte unterscheiden sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Untergruppen ( $U=47.000$ ;  $p=0.17$ ).

**Tab. 21: ESS-Gesamtwerte im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2**

Subgruppe	n	Baseline *	Follow-up	Median prä*	Median post	Teststatistik
Narkolepsie Typ 1	14	16,7 ( $\pm 2,6$ )	16,0 ( $\pm 2,7$ )	16,0	16,0	$U=-0.891$ ; $p=0.37$
Narkolepsie Typ 2	10	14,7 ( $\pm 4,9$ )	11,7 ( $\pm 4,2$ )	15,0	12,0	$U=-2.154$ ; $p=0.03$

Lageparameter der ESS-Gesamtwerte im Studienverlauf (Mittelwerte: Baseline und Follow-up; Median: prä = Baseline-Zeitpunkt; post = Follow-up-Zeitpunkt) und Vorher-Nachher-Effekt im Wilcoxon-Test ( $U$ =Teststatistik;  $p$ =Signifikanzwert)), aufgeschlüsselt nach Narkolepsie Typ 1 und 2. ESS = Epworth Sleepiness Scale. n = Absolute Patientenzahl. \* = mit paarweisem Fallausschluss für Werte, die im Nachverfolgungszeitraum aufgrund von schläfrigkeitrelevanten Medikamentenumstellungen nicht erhoben wurden (betrifft drei Patienten mit Narkolepsie Typ 2).

### **3.2.3 Explorativ erhobene Parameter**

#### **Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit**

Die einzige Behandlungsmodalität, die in der Subgruppe der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 im Median zu einer subjektiven Verbesserung der aktuellen Schläfrigkeit führte, war die Placebo-Behandlung (Median: „Wurde etwas besser“ (Rang 3)). Die subjektive Wirkung aller weiteren Behandlungsmodalitäten wurde im Median in beiden

Subgruppen jeweils mit der Antwortmöglichkeit „Blieb unverändert“ (Rang 4) angegeben.

### **Tag- und Nachtschlafverhalten**

Bei den Patienten mit Narkolepsie Typ 1 wurde im Studienverlauf eine signifikante Zunahme der tatsächlichen nächtlichen Schlafdauer (Baseline: 6,5 ( $\pm$ 1,3) Stunden; Follow-up: 7,1 ( $\pm$  1,5) Stunden) ( $U=1.855$ ;  $p=0.06$ ) bei gleichbleibender Dauer der nächtlichen Bettzeit (Baseline: 7,8 ( $\pm$ 1,2) Stunden; Follow-up: 8,2 ( $\pm$ 1,3) Stunden) ( $U=-1.300$ ;  $p=0.19$ ) ermittelt (siehe A.1, Tab. 22), während sich bei den Patienten mit Narkolepsie Typ 2 keine Veränderungen des Schlafverhaltens ergaben.

### **Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf**

Wie auch im Gesamtkollektiv erwies sich die Qualität des Nachtschlafs in den Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie an den Behandlungstagen mit tDCS (Typ 1: ( $U=-1.671$ ;  $p=0.10$ ;  $d=0.45$ ); Typ 2: ( $U=-2.066$ ;  $p=0.04$ ;  $d=0.57$ )), tRNS (Typ 1: ( $U=-2.063$ ;  $p=0.04$ ;  $d=0.55$ ); Typ 2: ( $U=-1.862$ ;  $p=0.06$ ;  $d=0.52$ )) und Placebo (Typ 1: ( $U=-2.276$ ;  $p=0.02$ ;  $d=0.61$ ); Typ 2: ( $U=-2.754$ ;  $p=0.01$ ;  $d=0.76$ )) als signifikant verbessert gegenüber dem Baseline-Erhebungszeitpunkt (siehe A.1, Tab. 23-24).

## **3.3 Subgruppenanalyse: IH**

### **3.3.1 Patienteneigenschaften und Baseline-Parameter**

Die Subgruppe der Patienten mit IH umfasst zwei Studienteilnehmer. Darunter befindet sich ein 53-jähriger Patient (im Folgenden bezeichnet als Patient IH\_1), bei dem die hypersomnischen Beschwerden neun Jahre vor Studienteilnahme erstmals auftraten. Weiterhin nahm eine 47-jährige Patientin (im Folgenden bezeichnet als Patient IH\_2) mit einer Beschwerdedauer von 26 Jahren an der Therapiestudie teil. Während bei Patient IH\_1 die Diagnoselatenz bei zwei Jahren lag, wurde diese Zeitspanne von Patient IH\_2 mit 24 Jahren angegeben. Bei beiden Patienten traten im Krankheitsverlauf weder Kataplexien noch Schlaf lähmungen auf. Hypnagoge Halluzinationen wurden nur von Patient IH\_2 berichtet. Beide Patienten erhalten eine symptomatische medikamentöse Behandlung mit Stimulanzien.

**Tab. 25: Baseline-Parameter: IH**

Baseline-Parameter	Patient IH_1	Patient IH_2
PVT: iRT (1/s)	3,92	3,32
PVT: SD iRT (1/s)	0,68	0,67
PVT: Auslassungen	0	3
PVT: Falsch-positive Reaktionen	2	0
Tagschlafphasen: Anzahl (pro Tag)	0	3
Tagschlafphasen: Gesamtdauer (Stunden)	0	1
Nächtliche Bettzeit (Stunden)	7,5	9
Tatsächliche nächtliche Schlafdauer (Stunden)	7,5	9
ESS-Gesamtwert	15	18
BDI-Gesamtwert	12	22
RIS-Gesamtwert	7	14
KSS-Wert (Rang)	4 („Ziemlich wach“)	7 („Schläfrig, aber kann noch ohne Mühe wach bleiben“)
CGI-S-Wert (Rang)	5 („Markedly ill“)	6 („Severely ill“)
Q_Baseline (Rang)	3 („Leicht beeinträchtigt“)	7 („Sehr stark beeinträchtigt“)

Ergebnisparameter der beiden Studienteilnehmer mit Idiopathischer Hypersomnie (bezeichnet als Patient IH\_1 und IH\_2) zum Baseline-Zeitpunkt. 1/s = 1/Sekunde. BDI = Beck Depressions Inventar. CGI-S = Clinical Global Impression of Severity. ESS = Epworth Sleepiness Scale. IH = Idiopathische Hypersomnie. iRT = inverse mittlere Reaktionszeit. KSS = Karolinska Sleepiness Scale. PVT = Psychomotor Vigilance Task. Q\_Baseline: Qualität des Nachtschlafs in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn. RIS = Regensburger Insomnie Skala. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit.

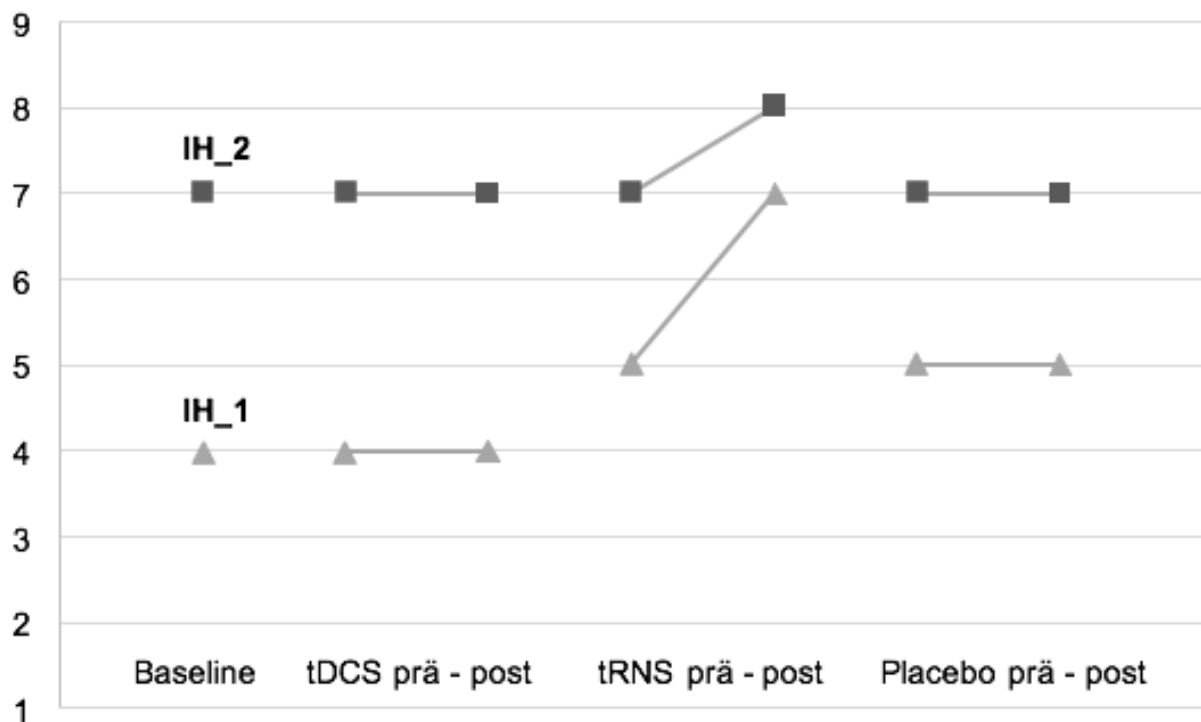
### 3.3.2 Primäre und sekundäre Ergebnisparameter

Die PVT-Reaktionsparameter der beiden Patienten mit IH weisen weder bei den Verum-Behandlungen mit tDCS oder tRNS noch am Tag der Placebo-Stimulation eine numerische Verbesserungstendenz auf (siehe A.1, Tab. 26).

#### KSS

Während bei beiden Patienten mit IH im Vorher-Nachher-Vergleich die subjektive Schläfrigkeit auf der KSS nach der tRNS-Behandlung zunahm, ergab sich bei der Stimulation mit tDCS und Placebo in beiden Fällen keine Veränderung zum Ausgangswert (siehe Abb. 14).

**Abb. 14: KSS-Werte im Studienverlauf: IH**



KSS-Werte (Ordinatenachse) der beiden Patienten mit IH (bezeichnet als Patient IH\_1 und IH\_2) im Studienverlauf (Baseline, jeweils prä- und post-interventionell an den Behandlungstagen mit tDCS (tDCS prä bzw. post), tRNS (tRNS prä bzw. post) und Placebo (Placebo prä bzw. post)). IH = Idiopathische Hypersomnie. KSS = Karolinska Sleepiness Scale. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.



## **ESS**

Die ESS-Gesamtwerte nahmen im Vorher-Nachher-Vergleich sowohl bei Patient IH\_1 (Baseline: 15; Follow-up: 13) als auch bei Patient IH\_2 (Baseline: 18; Follow-up: 16) numerisch ab.

### **3.3.3 Parameter zur Sicherheit und Verträglichkeit der tES**

#### **Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit**

Die beiden Patienten mit IH bewerteten die unmittelbare subjektive Auswirkung der Behandlungen mit tDCS, tRNS und Placebo auf die aktuelle Schläfrigkeit zu allen Erhebungszeitpunkten mit der Antwortmöglichkeit „Blieb unverändert“ (Rang 4).

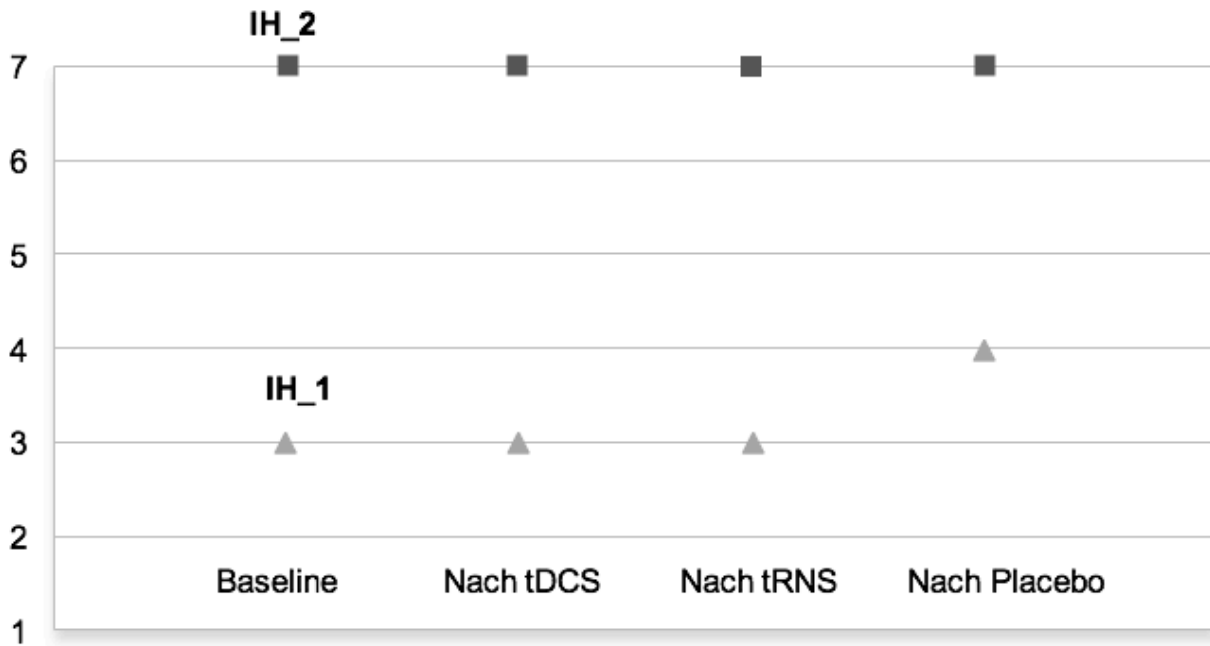
#### **Tag- und Nachtschlafverhalten**

Bei Patient IH\_1 zeigt der Vergleich zwischen den erhobenen Baseline- und Follow-up-Daten keinerlei Veränderung des Tag- bzw. Nachtschlafverhaltens im Studienverlauf. Bei Patient IH\_2 ergab sich, betrachtet über einen Zeitraum von 24 Stunden, ebenfalls keine Veränderung der Gesamtschlafdauer. Als Follow-up-Parameter wurden von Patient IH\_2 gegenüber den Baseline-Werten eine Erhöhung der mittleren Anzahl der Tagschlafphasen (Baseline: 3; Follow-up: 4,5), eine Zunahme der durchschnittlichen gesamten Tagschlafdauer (Baseline: 1 Stunde; Follow-up: 1,5 Stunden) und eine Abnahme der nächtlichen Bettzeit (Baseline: 9 Stunden; Follow-up: 8,5 Stunden) sowie der tatsächlichen nächtlichen Schlafdauer (Baseline: 9 Stunden; Follow-up: 8,5 Stunden) angegeben.

#### **Qualität des Nachtschlafs**

Die Qualität des Nachtschlafs der Patienten mit IH blieb über den Studienverlauf hinweg weitgehend stabil (siehe Abb. 15).

**Abb. 15: Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf: IH**



Angaben der beiden Patienten mit IH (bezeichnet als Patient IH\_1 und IH\_2) zur Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf, aufgeschlüsselt nach Antwortrang (Ordinatenachse: Rang 1 („Nicht beeinträchtigt (sehr erholsam)“, 2 („Minimal beeinträchtigt“), 3 („Leicht beeinträchtigt“), 4 („Mäßig beeinträchtigt“), 5 („Deutlich beeinträchtigt“), 6 („stark beeinträchtigt“), 7 („Sehr stark beeinträchtigt (überhaupt nicht erholsam)“)) und Erhebungszeitpunkt (Abszissenachse: Baseline und Folgetage nach den Behandlungstagen mit tDCS (Nach tDCS), tRNS (Nach tRNS) und Placebo (Nach Placebo)). IH = Idiopathische Hypersomnie. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

### 3.4 PVT: Analyse auf Übungs- / Habituationseffekte

Die Mittelwerte der iRT in der PVT unterscheiden sich signifikant zwischen den vier betrachteten Messzeitpunkten (Baseline, prä-interventionell an den Behandlungstagen 1,2 und 3) ( $X^2=6.439$ ;  $p=0.09$ ;  $n=24$ ). In der Post Hoc Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der iRT an Tag 1 (3,53 ( $\pm 0,61$ ) 1/s) und Tag 2 (3,73 ( $\pm 0,62$ ) 1/s) ( $z=-2,516$ ;  $p=0.07$ ;  $d=0.51$ ) mit mittlerer Effektstärke nach Cohen (siehe A.1, Tab. 27).

Die Mittelwerte der SD iRT ( $X^2=3.504$ ;  $p=0.32$ ;  $n=24$ ), der Auslassungen ( $X^2=2.564$ ;  $p=0.46$ ;  $n=24$ ) und falsch-positiven Reaktionen ( $X^2=3.60$ ;  $p=0.308$ ;  $n=24$ ) in der PVT blieben im chronologischen Studienverlauf unverändert.

### 3.5 PVT: Retrospektive Power-Analyse

Die vorliegende Studie hatte im Hinblick auf die iRT für beide Verum-Bedingungen der tES eine Power von 80%, um eine Effektstärke von  $d=0.42$  zu erkennen (siehe Tab. 28). Folglich war die Power ausreichend, um einen bei der Fallzahlplanung angenommenen Behandlungseffekt der Verum-Stimulationen von  $d=0.50$  zu erkennen (siehe Kap. 2.1). Die Berechnungen wurden mithilfe eines Fallzahlrechners<sup>3</sup> durchgeführt und beruhen auf der Annahme einer Signifikanz von  $\alpha=10\%$  bei einer einseitigen Testung mit einer vorgegebenen Power von 80%.

**Tab. 28: Post Hoc Analyse der Power**

iRT (1/s)	n	Differenz der Mittelwerte	Cohen's d	SD der Differenzen	Power
tDCS	26	0,24	0.42	0,566	0.8
tRNS	27	0,18	0.42	0,416	0.8

Post Hoc Analyse der Power der Behandlungen mit tDCS und tRNS im Hinblick auf die iRT in der PVT. 1/s = 1/Sekunde. Differenz der Mittelwerte: Vorher-Nachher-Differenz der iRT (1/s) für die Studienarme tDCS und tRNS, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% (entsprechend einer Power von 0.8) bei einer einseitigen Testung auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha=10\%$  erkannt werden würde. iRT = inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern  $>2,5$  Standardabweichungen in der PVT am Tag der tDCS- bzw. tRNS-Behandlung. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD der Differenzen: Standardabweichung der Mittelwertdifferenzen der iRT (1/s) im Vorher-Nachher-Vergleich für die Studienarme tDCS und tRNS, berechnet auf Ebene der einzelnen Studienpatienten. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

<sup>3</sup> Fallzahlrechner: [http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/js/js\\_crossover\\_quant.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html)

## **4 Diskussion**

### **4.1 Überblick**

Nach unserem Wissensstand ist die vorliegende Studie neben dem Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) und der Pilotstudie von Galbiati et al. (2016) ohne aktive Placebo-Kontrolle (Galbiati et al., 2016) die bislang einzige Arbeit, in der die Auswirkungen der tES auf die Aufmerksamkeitsleistung von Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit untersucht wurden. Die beiden letztgenannten Interventionsstudien wurden mit tDCS an Patienten mit organischer Hypersomnie (Frase et al., 2015) bzw. IH (Galbiati et al., 2016) durchgeführt. Demgegenüber liegen zur Anwendung der tES bei Patienten mit Narkolepsie keine uns bekannten Vergleichsdaten vor. Weiterhin ist die vorliegende Pilotstudie die erste uns bekannte Untersuchung, bei der die tRNS als Stimulationsverfahren bei Patienten mit Hypersomnien eingesetzt wurde.

### **4.2 Diskussion von Studienprotokoll und Methoden**

#### **4.2.1 Patientenkollektiv**

Das untersuchte Patientenkollektiv, bestehend aus 29 Patienten mit zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit, ist im Hinblick auf die diagnostischen Subgruppen relativ heterogen (Narkolepsie Typ 1: 14 (48,3% des Kollektivs), Narkolepsie Typ 2: 13 (44,8%), IH: zwei (6,9%)). Die Vergleichsarbeit von Galbiati et al. (2016) (Galbiati et al., 2016), bei der insgesamt acht Patienten mit IH mit anodaler tDCS stimuliert wurden, weist demgegenüber einen erheblich kleineren Stichprobenumfang auf. Zu beachten ist, dass die studienteilnehmenden Patienten im Hinblick auf die lange Dauer der hypersomnischen Beschwerden von durchschnittlich 19,7 ( $\pm 14,5$ ) Jahren sowie die hohe Anzahl an Komorbiditäten (siehe Tab. 5) eine überwiegend große Krankheitslast aufweisen. Der überwiegende Teil der Patienten stand unter stabiler medikamentöser Behandlung der Narkolepsie bzw. IH. Dennoch bestand eine hohe Tagesschläfrigkeit, wie aus dem ESS-Gesamtwert (Median 16) bei der Baseline-Untersuchung hervorgeht.

## 4.2.2 Studiendesign

Die vorliegende Pilotstudie wurde als prospektive doppelverblindete placebokontrollierte Untersuchung mit einem Cross-over-Design nach dem Vorbild des Fallberichts von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) konzipiert. Bei der ursprünglichen Fallzahlplanung wurde der Einschluss von 30 Patienten mit Hypersomnien angestrebt. Aufgrund von räumlichen Veränderungen der Studienbedingungen musste die Pilotstudie nach 29 einheitlich durchgeführten Messreihen vorzeitig abgeschlossen werden. Wegen schläfrigkeitsrelevanten Medikamentenumstellungen im Follow-up-Zeitraum (siehe A.2, Tab. 31) gingen zudem drei inkomplette Datensätze in die Auswertung ein, sodass insbesondere die Anzahl der Daten zur Effektivität der tES auf die subjektiven sekundären Ergebnisparameter geringfügig reduziert wurde.

Als Signifikanzgrenze wurde aufgrund des Pilotcharakters der Studie ein Wert von  $\alpha=10\%$  definiert. Die höhere Irrtumswahrscheinlichkeit wurde zu Gunsten einer höheren Power bei einer geringen verfügbaren Fallzahl aufgrund der äußerst niedrigen Prävalenzraten der Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs (Silber et al., 2002, Billiard and Sonka, 2015) in Kauf genommen. Um eine Akkumulation des alpha-Fehlers in den statistischen Testverfahren zu minimieren, wurde ein konservativer Korrekturfaktor für multiples Testen (Bonferroni-Korrektur) verwendet (Abdi, 2007). Die Power der vorliegenden Studie war mit einem Wert von 80% (siehe Kap. 3.5) ausreichend, um einen tatsächlich vorhandenen Behandlungseffekt der tDCS und tRNS im Gesamtkollektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit nachzuweisen.

Die methodisch korrekte Datenauswertung hinsichtlich der objektivierbaren PVT-Messwerte im Studienverlauf war bereits mit Berechnung der 3x2 ANOVA, die keine signifikanten Haupteffekte im Placebo-Vergleich aufzeigte, abgeschlossen (siehe Tab. 9). In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich eine weiterführende explorative Datenanalyse angeschlossen, bei der die separaten Vorher-Nachher-Effekte getrennt für die Studienarme tDCS, tRNS und Placebo auf die objektiven und subjektiven Ergebnisparameter untersucht wurden. Die Zielsetzung dieser explorativen Auswertung bestand darin, etwaige vorhandene, aber sehr kleine Kurzzeiteffekte der Behandlungen mit tDCS und tRNS zu detektieren und besitzt folglich einen vorrangig hypothesenbildenden Charakter. Dies ist von besonderer Relevanz, da die

vorliegende Arbeit auch der Fallzahlplanung bei einer möglichen Bestätigungsstudie dienen könnte.

In Behandlungsphase 2 des Studienprotokolls von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) wurde ein subjektiver Behandlungserfolg der tDCS, operationalisiert durch die Selbsteinschätzung der Wachheit auf einer VAS, bei einem Patienten mit organischer Hypersomnie während des mehrwöchigen Nachverfolgungszeitraums beschrieben (siehe Kap. 1.5.5). In Anbetracht des hohen Zeit- und Kostenaufwands einer längeren Behandlungs- und Nachverfolgungsdauer wurde bei der vorliegenden Pilotstudie lediglich ein neuntägiger Studienzeitraum ( $\pm$ ein Tag) zur Analyse von kurz- und mittelfristigen Effekten der tES-Behandlungen gewählt. Die Kurzzeiteffekte der tES-Behandlungen wurden zur besseren methodischen Vergleichbarkeit mit dem zugrundeliegenden Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) ebenfalls durch prä- und post-interventionelle PVT-Messungen objektiv quantifiziert. Da der Vorarbeit von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) keine Angaben zu der Testdauer und dem gewählten ISI der dargebotenen visuellen Reize in der PVT zu entnehmen sind, wurden in der vorliegenden Studie die von Basner und Dinges (2011) (Basner and Dinges, 2011) empfohlenen Standardeinstellungen in der PVT verwendet (Testdauer: zehn Minuten; ISI: zwei bis zehn Sekunden).

Weiterhin muss in dem hypersomnischen Patientenkollektiv bei der Interpretation der Vorher-Nachher-Effekte in den Selbstratingskalen auf eine gegebenenfalls limitierte Aussagekraft dieser Daten aufgrund von schläfrigkeitsbedingten Lese- und Bearbeitungsfehlern hingewiesen werden. Bezüglich der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der tES in der Gruppe der Patienten mit Hypersomnien ist gesondert zu bedenken, dass die eigens für diese Pilotstudie angefertigten Fragebögen (siehe A.4) nicht für diesen Untersuchungszweck validiert wurden.

Zur Verringerung des Einflusses von exogenen Störfaktoren auf die kortikale Exzitabilität wurde während der Behandlungstage der Studie ein restriktiver Umgang mit Stimulanzien (Cerqueira et al., 2006, Grundey et al., 2013) und vigilanzsteigernden Bedarfsmedikamenten (Joo et al., 2010) gefordert. Nach derzeitigem Erkenntnisstand können beispielsweise schwankende Medikamentenspiegel der häufig als Antidepressiva bzw. Antikataplektika eingesetzten SSRIs das Ausmaß der tDCS-induzierten Neuroplastizität durch eine Veränderung des zerebralen Serotoninstoffwechsels modulieren (Nitsche et al., 2009b, Kuo et al., 2016, Brunoni et al., 2013). So kann bei gesunden Probanden bereits die einmalige Einnahme von

SSRIs vor der Stimulation mit anodaler tDCS eine zusätzliche Steigerung der kortikalen Exzitabilität im Stimulationsgebiet bewirken und folglich die Langzeiteffekte der tDCS verstärken und verlängern (Nitsche et al., 2009b). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurde die Einnahme von SSRI- bzw. SNRI-Antidepressiva in vier Fällen (13,8%) berichtet. Da stabile Medikamentenspiegel aufgrund der strengen Einschlusskriterien eine Voraussetzung für die Studienteilnahme waren (siehe Kap. 2.2), ist eine derartige Verfälschungstendenz der Effektivität der tES-Behandlungen in der vorliegenden Arbeit unwahrscheinlich.

Darüber hinaus wurden die Patienten aufgrund des bekannten vigilanzsteigernden Effekts von Tageslicht (Te Kulve et al., 2017) aufgefordert, das Gebäude in der 20-minütigen Behandlungspause zwischen den beiden Stimulationsphasen nicht zu verlassen. Zur Elimination von Störeinflüssen durch möglicherweise vorhandene tageszeitabhängige Schwankungen der kortikalen Exzitabilität (Dinges et al., 1997) wurden die tES-Behandlungen bei allen Studienpatienten in einem Zeitintervall von 11.30 Uhr bis 12.30 Uhr begonnen und die tES-Termine an den drei Behandlungstagen zur selben Zeit vergeben.

In der Studie von Antal et al. (2007) (Antal et al., 2007) wird auf eine objektivierbare aktivitätsabhängige Intensität und Richtung der tDCS-induzierten Behandlungseffekte hingewiesen. In der vorliegenden Studie durften die Patienten die Behandlungsphasen mit tES sowohl im ruhenden Wachzustand als auch schlafend verbringen. In der Folge könnte die intra- und interindividuelle Variabilität der Vigilanzzustände während der tES-Behandlungen sowie auch das Vorliegen von Erholungseffekten durch kurze Schlafphasen einen möglichen Confounder bei der Analyse der Behandlungseffekte darstellen. Hinsichtlich der subjektiven Behandlungswirkung zeigte sich allerdings keine signifikante Abhängigkeit vom Einschlafverhalten der Patienten während den Behandlungen mit tDCS ( $p=0.50$ ), tRNS ( $p=0.42$ ) und Placebo ( $p=0.61$ ) (siehe Kap. 3.1.4). Diese methodische Limitation könnte im Studienprotokoll einer möglichen Bestätigungsstudie durch ein konsequentes Beobachten und Wecken der hypersomnischen Patienten während den tES-Behandlungen vermieden werden.

Als weitere Limitation der vorliegenden Studie ist der geringe zeitliche Abstand zwischen den Behandlungstagen mit tDCS, tRNS und Placebo zu erwähnen, die aus ablauforganisatorischen Gründen an drei aufeinanderfolgenden Werktagen stattfanden. Daher kann eine Kumulation möglicher Stimulationseffekte durch die Verum-Behandlungen mit tDCS und tRNS nicht sicher ausgeschlossen werden

(Nitsche et al., 2008). Um diese sogenannten Carry-over-Effekte zuverlässig zu verhindern, empfehlen Nitsche et al. (2008) (Nitsche et al., 2008) ein stimulationsfreies Intervall von wenigstens einer Woche zwischen den Einzelsitzungen. Allerdings sollten in der durchgeführten Pilotstudie vorrangig die Kurzzeiteffekte der Behandlungen mit tDCS und tRNS, operationalisiert durch die Vorher-Nachher-Differenzen der prospektiven neurophysiologischen Wirksamkeitsparameter im Placebo-Vergleich, herausgearbeitet werden. Ein möglicher Störeinfluss durch die funktionelle Überlagerung der Behandlungseffekte von tDCS und tRNS wird in diesem Fall durch das pseudorandomisierte balancierte Cross-over-Design der Studie methodisch verringert.

#### **4.2.3 Stimulationsprotokoll**

Das Stimulationsprotokoll der vorliegenden Studie ist den Stimulationsparametern des Fallberichts von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) nachempfunden (siehe Kap. 1.5.5). Darin kam anodale tDCS mit zwei frontalen Stimulationselektroden (5x7 cm; FP1/FP2) und zwei parietalen Referenzelektroden (10x10 cm; P3/P4) mit einer Intensität von 1 mA über jeder Stimulationselektrode in zwei Sitzungen zu je 13 Minuten pro Behandlungstag mit einer dazwischenliegenden 20-minütigen Behandlungspause zum Einsatz (Frase et al., 2015). Dieses placebokontrollierte Setup führte bei einem bis dahin therapieresistenten Patienten mit organischer Hypersomnie im Vorher-Nachher-Vergleich zu einer kurzzeitigen signifikanten Verbesserung der Daueraufmerksamkeitsleistung in der PVT (Frase et al., 2015).

Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie zeigen, dass die Behandlungen mit tDCS und tRNS nach dem von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) entwickelten Stimulationsprotokoll nicht in klinisch relevantem Ausmaß (Cohen's  $d > 0.5$ ) (Cohen, 1988) wirksam sind, um eine adäquate kurzzeitige Linderung der hypersomnischen Beschwerden von Patienten mit Narkolepsie und IH zu erzielen. Denkbar ist einerseits, dass das von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) angewendete Stimulationsprotokoll nicht von dem Einzelfall eines Patienten mit organischer Hypersomnie auf Patienten mit Narkolepsie und IH übertragen werden kann. Darüber hinaus liefert die Studie von Vijayakumari et al. (2013) (Vijayakumari et al., 2013) Hinweise darauf, dass sich die exzitatorischen und plastischen Effekte der nicht-



invasiven Hirnstimulation zwischen Patienten mit Narkolepsie und gesunden Kontrollpersonen systematisch unterscheiden. Bei der Erstellung von Neuroplastizitätsprotokollen am Motorkortex mithilfe von TMS wurde in dieser Arbeit eine signifikant höhere mittlere motorische Ruheschwelle (engl. resting motor threshold; RMT) in der Gruppe der unbehandelten Patienten mit Narkolepsie im Vergleich zu den gesunden Kontrollen beschrieben (Vijayakumari et al., 2013). Eine Normalisierung der RMT auf das Niveau des gesunden Vergleichskollektivs wurde mit zunehmender medikamentöser und klinischer Symptomkontrolle erreicht (Vijayakumari et al., 2013). Dies kann als Korrelat für eine kortikale neuronale Hypoexzitabilität des Motorkortex in der Gruppe der unbehandelten bzw. nicht ausreichend behandelten Patienten mit Narkolepsie interpretiert werden (Vijayakumari et al., 2013, Oliviero et al., 2005, Nardone et al., 2013). Diskutabel ist daher, ob die herkömmlichen, in zahlreichen Studien an gesunden Probanden bereits mit Erfolg eingesetzten Stimulationsprotokolle der tES (Nitsche et al., 2008) im Hinblick auf die Dauer, Intensität und Frequenz der Behandlungen ausreichend sind, um neuromodulierende Effekte bei Patienten mit Hypersomnien hervorzurufen. So könnten, wie in der Pilotstudie von Galbiati et al. (2016) (Galbiati et al., 2016) an acht Patienten mit IH demonstriert, klinisch relevante vigilanzsteigernde Behandlungseffekte der tDCS bei Patienten mit Narkolepsie und IH möglicherweise erst durch die repetitive Anwendung der anodalen tDCS über einen mehrwöchigen Behandlungszeitraum erreicht werden. Da die letztgenannte Studie ohne Placebo-Kontrolle konzipiert wurde, dienen die Ergebnisse dieser Untersuchung lediglich der Hypothesenbildung (Galbiati et al., 2016). Zudem weicht die von Frase et al. (2016) (Frase et al., 2015) gewählte Platzierung der Stimulationselektroden über den EEG-Punkten FP1/FP2 von der gängigeren, in zahlreichen Forschungsarbeiten bereits erfolgreich genutzten Elektrodenmontage zur Beeinflussung von Aufmerksamkeitsfunktionen ab. Etablierte kortikale Referenzregionen der tES zur Modulation der Aufmerksamkeitsleistung sind insbesondere uni- und bilaterale Repräsentationen im Bereich des PFC (McIntire et al., 2014, Coffman et al., 2012) und des DLPFC (Keeser et al., 2011, Nelson et al., 2014, Nelson et al., 2016, Galbiati et al., 2016). Dies könnte ebenfalls als Erklärungsansatz für die fehlenden Behandlungseffekte der tES in der vorliegenden Pilotstudie dienen.

Zur Komplexität dieser Betrachtung trägt weiterhin bei, dass auch in relativ homogenen Kollektiven aus gesunden Probanden bei wiederholten Messungen ausgeprägte intra-

(Worsching et al., 2017, Ammann et al., 2017) und interindividuelle Diskrepanzen (Wiegand et al., 2016, Bruckner and Kammer, 2016, Lindenberg et al., 2016, Kim et al., 2013) hinsichtlich der Effektivität der tES-Behandlungen auf die untersuchten kognitiven Zielvariablen vorliegen. Zudem variieren die interindividuellen Ansprechraten auf verschiedene Stimulationsmodalitäten der tES (Moliadze et al., 2014). Um aussagekräftige Studienergebnisse zu generieren sind daher ausreichend große Stichprobenumfänge erforderlich, welche bei Erkrankungen mit äußerst niedrigen Prävalenzraten wie der Narkolepsie (Silber et al., 2002, Hublin et al., 1994) und der IH (Billiard and Dauvilliers, 2001, Bassetti and Aldrich, 1997) nur schwer zu erreichen sind.

#### **4.2.4 Sensorische Empfindungen, Nebenwirkungen und Verblindung**

Keiner der studienteilnehmenden Patienten berichtete über Vorerfahrungen mit der Anwendung von tDCS oder tRNS. In mehreren Vorarbeiten zur tDCS (Ambrus et al., 2012, Gandiga et al., 2006, Tang et al., 2016) und tRNS (Fertonani et al., 2011) ist beschrieben, dass den Studienteilnehmern eine Unterscheidung zwischen Verum- und Placebo-Stimulation bei erstmaliger Behandlung mit gängigen Stimulationsparametern überwiegend nicht möglich ist. In der vorliegenden Doppelblindstudie wurde die Placebo-Stimulation von 44,8% der Studienteilnehmer richtigerweise als Scheinbehandlung identifiziert (siehe Abb. 11). Hingegen vermuteten nur 17,2% der Patienten die Scheinbehandlung am Tag der tDCS-Behandlung, weitere 37,9% erachteten die tRNS-Behandlung als Scheinbehandlung. Die Ergebnisse dieser Evaluation könnten darauf hindeuten, dass bei einem Teil der studienteilnehmenden Patienten mit Hypersomnien auch bei erstmaliger Anwendung der tES eine sensorische Diskriminationsfähigkeit zwischen der Verum-Behandlung mit tDCS und der Placebo-Stimulation vorlag. Diese Überlegung wird dadurch bekräftigt, dass die Placebo-Stimulation in einem 30-sekündigen Fade-in- / Fade-out-Design mit tRNS durchgeführt wurde, welche zu sensorischen Empfindungen auf der Kopfhaut führt, die denen der Verum-Behandlung mit tRNS sehr ähnlich sind (Fertonani et al., 2011).

Die tDCS-Behandlung wurde von den Studienpatienten in signifikant stärkerem Ausmaß als unangenehm empfunden als die Stimulation mit tRNS ( $p=0.04$ ) und Placebo ( $p=0.01$ ) (siehe Kap. 3.1.5). Zudem wurden Kribbelempfindungen während

der Stimulation mit tDCS (86,2%) deutlich häufiger geäußert als während der Anwendung von tRNS (24,1%) und Placebo (20,7%). Eine höhere Intensität der Kopfhautsensationen bei der Stimulation mit tDCS im Vergleich zur Anwendung der tRNS mit identischen Stimulationsspezifika wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Fertonani et al., 2015, Ambrus et al., 2010). Das Ausmaß der unangenehmen Kopfhautempfindungen könnte als ursächlicher Faktor für die ermittelten Diskrepanzen im Einschlafverhalten der hypersomnischen Patienten während den Behandlungen mit tDCS, tRNS und Placebo in der vorliegenden Studie diskutiert werden (siehe A.1, Tab. 15).

Insgesamt können mit der vorliegenden Pilotstudie die Vorerfahrungen zur überwiegend sehr guten Verträglichkeit und Sicherheit der tDCS (Nitsche et al., 2008, Bikson et al., 2009, Iyer et al., 2005) und tRNS (Fertonani et al., 2015, Terney et al., 2008) auch bei Patienten mit zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit bestätigt werden. Nebenwirkungen traten an insgesamt drei der 57 einzelnen Behandlungstage auf (siehe Kap. 3.1.5). Die tDCS-Behandlung bewirkte bei einer Patientin einen im Kopfbereich lokalisierten, sehr starken Juckreiz zu Beginn der ersten Stimulationseinheit, der im weiteren Behandlungsverlauf spontan rückläufig war. In Abgrenzung dazu wurden die tRNS-assoziierten Nebenwirkungen von zwei Patienten, jeweils mit komorbidem RLS, in peripheren Körperregionen außerhalb der umschriebenen Auflageflächen der Stimulationselektroden wahrgenommen. Der Datenauswertung zur Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf kann entnommen werden, dass die tES-Behandlungen auch bei Patienten mit Hypersomnien mit keiner Beeinträchtigung der Erholbarkeit des Nachtschlafs assoziiert sind (siehe Kap. 3.1.4).

#### **4.2.5 PVT-Testleistung und Übungs- / Habituationseffekte**

In der vorliegenden Studie wurde die PVT (siehe Kap. 2.4.1) als zentrales und einziges objektives Messinstrument zur Beurteilung des kurzzeitigen Therapieerfolgs der tES-Behandlungen eingesetzt. Die PVT besitzt eine sehr hohe Sensitivität bei der Detektion von schläfrigkeitsbedingten Einbußen in der Daueraufmerksamkeitsleistung sowie eine hohe ökologische Validität, da derartige Leistungsdefizite mit einer übergreifenden Verschlechterung von multiplen alltagsrelevanten neurokognitiven Funktionen einhergehen (Basner and Dinges, 2011, Dorrian et al., 2005).

In der Literatur wurde mehrfach auf die Unabhängigkeit der PVT von der kognitiven Leistungsfähigkeit der Testpersonen hingewiesen (Dorrian et al., 2005, Lim and Dinges, 2008). Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die Testleistung in der PVT nicht in relevantem Ausmaß von den signifikanten Baseline-Unterschieden der Bildungsabschlüsse in der Subgruppenanalyse der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 beeinflusst wurde (siehe Kap. 3.2.1). Als weiterer psychometrischer Vorteil der PVT wurde das Auftreten von lediglich marginalen Übungseffekten bei wiederholter Anwendung in diversen Schlafentzugsstudien beschrieben (Dinges et al., 1997, Dorrian et al., 2005, Jewett et al., 1999). Während Übungseffekte im Allgemeinen durch einen kontinuierlichen Leistungszuwachs mit zunehmender Anzahl der Testwiederholungen charakterisiert sind, entsprechen Habituationseffekte den gegenteiligen Lernprozessen mit abnehmender Leistungstendenz (Hall and Rodriguez, 2017). Unter Habituation versteht man dabei die kurzzeitige Gewöhnung an monotone, als wenig relevant bewertete Sinnesreize mit konsekutiver Verlängerung der Reaktionszeiten bei Auftreten dieser Reize (Hall and Rodriguez, 2017).

Wie Tab. 27 und die Datenanalyse in Kap. 3.4 verdeutlichen, traten im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie keine systematischen Übungs- und Habituationseffekte in der PVT im Studienverlauf auf. Außerdem war bei der Analyse der Vorher-Nachher-Entwicklung der iRT in der PVT an den Behandlungstagen mit tDCS und tRNS keine auffällige Regression der extremen PVT-Messwerte zur Mitte feststellbar (siehe Abb. 12 und 13). Die Abwesenheit derartiger Regressionseffekte bei verbundenen PVT-Messungen verdeutlicht, dass in der vorliegenden Studie eher kein relevanter Selektionsbias vorliegt.

Zur besseren Beurteilbarkeit der PVT-Testleistungen der studienteilnehmenden Patienten ist in der folgenden Tab. 29 eine Gegenüberstellung zwischen den Baseline-Messwerten der vorliegenden Studie und den in der Literatur vorhandenen Vergleichsdaten zu Patienten mit hypersomnischen Beschwerden (Thomann et al., 2014), zu gesunden Kontrollpersonen ohne Schlafdefizit (Drummond et al., 2005) und zu gesunden Probanden mit totalem Schlafentzug über 36 Stunden (Drummond et al., 2005) dargestellt. Hierbei weisen die Patienten der vorliegenden Pilotstudie eine leicht überlegene Daueraufmerksamkeitsleistung in der PVT im Hinblick auf die iRT und die Anzahl der Auslassungen gegenüber den zuvor genannten hypersomnischen Vergleichskollektiven und den gesunden Probanden mit Schlafentzug auf.

**Tab. 29: PVT-Messwerte: Patientenkollektiv und Vergleichsdaten**

	Pilot- studie	Thomann (2014) <sup>4</sup>	Thomann (2014) <sup>5</sup>	Drummond (2005)	Drummond (2005)
Fallzahl	29	20	56	20	20
Kollektiv	Patienten mit Narkolepsie und IH	Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexien	Patienten mit Hypersom- nien	Gesunde mit totalem Schlaf- entzug (36 Stunden)	Gesunde ohne Schlaf- defizit
PVT: iRT (1/s)	3,63 (±0,55) <sup>6</sup>	3,41 (±0,53)	3,38 (±0,74)	-	-
PVT: Aus- lassungen	3,66 (±7,12)	4,88 (±2,97)	4,72 (±3,95)	3,85 (±3,95)	1,55 (±2,62)

PVT-Messwerte (iRT (1/s) und Anzahl der Auslassungen) im Patientenkollektiv der vorliegenden Pilotstudie sowie in den Vergleichskollektiven von Thomann et al. (2014) und Drummond et al. (2005). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. PVT = Psychomotor Vigilance Task.

Vergleicht man die PVT-Testleistung der Patienten mit Hypersomnien zum Baseline-Zeitpunkt mit derjenigen von gesunden Probanden ohne Schlafdefizit aus der Arbeit von Belenky et al. (2003) (Belenky et al., 2003) hinsichtlich der Daueraufmerksamkeitsleistung, so zeigt sich eine deutliche Überlegenheit des gesunden Vergleichskollektivs. Die iRT in der Gruppe der studienteilnehmenden Patienten mit Hypersomnien (3,63 (±0,55) 1/s) entspricht dabei näherungsweise einer Reaktionsgeschwindigkeit in der PVT, die von gesunden Probanden nach drei Nächten einer Schlafrestriktion auf jeweils fünf Stunden erreicht wird (Belenky et al., 2003). Ähnliches gilt auch für die Anzahl an Auslassungen in der PVT, die sich im gesunden Vergleichskollektiv nach zwei Nächten mit einer Schlafdauer von jeweils

<sup>4</sup> Diagnosestellung nach den Kriterien der ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

<sup>5</sup> Hypersomnische Erkrankungen anderen Ursprungs als die Narkolepsie mit Kataplexien (Diagnosestellung nach den Kriterien der ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)); zusätzliches Einschlusskriterium: ESS-Gesamtwert > 10 Punkte

<sup>6</sup> Durchschnittlicher Baseline-Wert der iRT im Gesamtkollektiv zum Screening-Zeitpunkt

fünf Stunden den Baseline-Messwerten der Patienten mit Hypersomnien (3,66 ( $\pm 7,12$ )) annähert (Belenky et al., 2003).

## **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.3.1 Behandlungseffekte der tES im Gesamtkollektiv**

Die Behandlungen mit tDCS und tRNS erzielten im Hinblick auf die primären und sekundären Ergebnisparameter der Studie im Placebo-Vergleich keine klinisch relevanten (Cohen's  $d > 0.50$ ) (Cohen, 1988) objektivierbaren Behandlungseffekte (siehe Kap. 3.1.3). Auch in der anschließend durchgeführten explorativen Datenanalyse konnten keine systematischen tDCS- oder tRNS-assoziierten Verbesserungen der Aufmerksamkeitsleistung in der PVT im Patientenkollektiv registriert werden (siehe A.1, Tab. 10). Die Ergebnisse des Fallberichts von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015), die eine unmittelbare objektive Verbesserung der Daueraufmerksamkeitsleistung in der PVT durch die Anwendung von anodaler tDCS bei einem Patienten mit organischer Hypersomnie nahelegen, konnten folglich mit der vorliegenden Arbeit nicht repliziert werden. Dies gilt analog für alle subjektiven sekundären Ergebnisparameter der vorliegenden Studie mit Ausnahme der ESS-Gesamtwerte. Bei Letzteren zeigte sich im Gesamtkollektiv eine signifikante Abnahme der mittleren Werte im Studienverlauf ( $p=0.03$ ) (siehe Tab. 11), die einer erwünschten Behandlungswirkung entsprechen könnte. Allerdings kann dieser subjektive Therapieeffekt der tES nicht zuverlässig von einer Placebo-Antwort abgegrenzt werden.

Zur orientierenden Beurteilung der ESS-Gesamtwerte sind die Baseline-Daten der vorliegenden Pilotstudie und die Vergleichsdaten von hypersomnischen Patienten aus den Studien von Johns (1991) (Johns, 1991) und Thomann et al. (2014) (Thomann et al., 2014) in Tab. 30 dargestellt und im Zweistichproben-t-Test kontrastiert. Hierbei weisen die Patienten der vorliegenden Pilotstudie zum Baseline-Zeitpunkt eine signifikant geringere subjektive Einschlafneigung in Alltagssituationen auf als die Patienten mit IH in der Arbeit von Johns (1991) ( $p=0.06$ ) (Johns, 1991).

**Tab. 30: ESS-Gesamtwerte: Patientenkollektiv und Vergleichsdaten**

	Pilotstudie	Johns (1991)	Johns (1991)	Thomann (2014) <sup>7</sup>	Thomann (2014) <sup>8</sup>
Fallzahl	29	13	14	20	56
Grund- erkrankung	Narkolepsie (27) und IH (2)	Narkolepsie	IH	Narkolepsie mit Kataplexien	Hyper- somnia
ESS- Gesamtwert	15,8 (±3,7) <sup>9</sup>	17,5 (±3,5)	17,9 (±3,1)	16,8 (±4,8)	15,2 (±3,2)
Mittelwert- vergleich im t-Test	---	T=-1.429; df=24; p=0.17	T=-1.951; df=30; p=0.06	T=-0.785; df=33; p=0.44	T=0.742; df =50; p=0.46

ESS-Gesamtwerte im Patientenkollektiv der vorliegenden Pilotstudie sowie in den Vergleichskollektiven von Johns (1991) und Thomann et al. (2014) mit Mittelwertvergleich der unabhängigen Kollektive im Zweistichproben-t-Test (T=Teststatistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzwert) (jeweils im Vergleich zu den Baseline-Daten der vorliegenden Pilotstudie, Annahme unterschiedlicher Varianzen). ESS = Epworth Sleepiness Scale. IH = Idiopathische Hypersomnie.

Die durchschnittliche Häufigkeit ( $p=0.53$ ) und Dauer von Tagschlafphasen ( $p=0.80$ ) sowie die mittlere nächtliche Bettzeit ( $p=0.54$ ) mit der davon vermuteten tatsächlichen Schlafdauer in Stunden ( $p=0.11$ ) veränderten sich zwischen dem Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt im Gesamtkollektiv nicht signifikant (siehe Tab. 13). Demgegenüber wurde im zugrundeliegenden Fallbericht von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015) eine abnehmende Häufigkeit und Dauer der Tagschlafepisoden des Patienten mit organischer Hypersomnie im Beobachtungszeitraum berichtet. Bei den Patientenangaben zum Tag- und Nachtschlafverhalten handelt es sich in beiden Studien um retrospektive subjektive Einschätzungen, die nicht durch eine objektive Messung bestätigt wurden. Dies gilt in der vorliegenden Studie insbesondere auch für

<sup>7</sup> Diagnosestellung nach den Kriterien der ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

<sup>8</sup> Hypersomnische Erkrankungen anderen Ursprungs als die Narkolepsie mit Kataplexien (Diagnosestellung nach den Kriterien der ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)); zusätzliches Einschlusskriterium: ESS-Gesamtwert > 10

<sup>9</sup> Durchschnittlicher Baseline-Wert der ESS im Gesamtkollektiv zum Screening-Zeitpunkt

den Schätzwert der tatsächlichen nächtlichen Schlafdauer, der lediglich als grober Richtwert für die subjektive Schlafeffizienz verstanden werden soll.

#### **4.3.2 Subgruppenanalyse: Narkolepsie Typ 1 und 2**

In den Subgruppen der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (n=14) und 2 (n=13) sind aufgrund der kleinen Stichprobengrößen falsch-negative Ergebnisse in der statistischen Datenanalyse bei tatsächlich vorhandenen, aber sehr kleinen Behandlungseffekten der tES zu diskutieren. Größere Stichprobenumfänge wären wünschenswert, um etwaige Behandlungsunterschiede der tES in beiden Patientengruppen spezifischer herauszuarbeiten.

Analog zu der Datenlage im Gesamtkollektiv zeigte sich auch auf der Ebene der diagnostischen Subgruppen der Narkolepsie in den objektiven PVT-Parametern sowie in den subjektiven Zielparametern keine klinisch relevante (Cohen's  $d > 0.50$ ) (Cohen, 1988) Überlegenheit der Verum-Behandlungen gegenüber der Placebo-Behandlung. Bei der Bewertung der Funktionalität der Placebo-Kontrolle in den diagnostischen Subgruppen ist kritisch zu bedenken, dass die Placebo-Behandlung in der Untergruppe der Patienten mit Narkolepsie Typ 2 im Vorher-Nachher-Vergleich mit einer signifikanten Zunahme der iRT in der PVT einherging ( $p=0.06$ ) (siehe Tab. 10). Bei der Interpretation der ESS-Gesamtwerte in den diagnostischen Subgruppen der Narkolepsie ist hervorzuheben, dass diese Werte nur in der Gruppe der Patienten mit Narkolepsie Typ 2 eine signifikante Verbesserung im Vorher-Nachher-Vergleich aufweisen ( $p=0.09$ ) (siehe Tab. 21). Bei den Patienten mit Narkolepsie Typ 1 ist ein vergleichbarer Effekt nicht nachweisbar ( $p=0.37$ ). Möglich ist demzufolge, dass die tES bei Patienten mit Narkolepsie Typ 2 ein größeres therapeutisches Potenzial bei der Linderung von Beschwerden durch exzessive Tagesschläfrigkeit besitzt, als dies in der Gruppe der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 der Fall ist.

#### **4.3.3 Subgruppenanalyse: IH**

Aufgrund der kleinen Fallzahl von nur zwei Patienten mit IH ist keine epidemiologische und statistische Interpretation der erhobenen Studiendaten möglich. Mit Ausnahme der ESS-Gesamtwerte, die sich bei beiden Patienten mit IH im Vorher-Nachher-



Vergleich der Studie geringfügig verringerten (siehe Kap. 3.3.2), zeigten sich in den objektiven und subjektiven Endpunkten der Studie an den Behandlungstagen mit tDCS und tRNS keine numerischen Verbesserungstendenzen. Der Veränderung der Selbsteinschätzung auf der ESS im Studienverlauf könnte, wie bereits diskutiert, eine positive Erwartungshaltung zugrunde liegen.

#### **4.4 Ausblick**

Das System der Schlaf-Wach-Regulation ist hoch differenziert und bislang noch nicht in seiner gesamten Komplexität erfasst. Bei dem Wechsel zwischen Schlafen und Wachen handelt es sich um einen aktiven und präzise regulierten Prozess, für den die Interaktion verschiedener Gehirnregionen erforderlich ist (Geisler, 2009). Den beiden diagnostischen Subtypen der Narkolepsie und auch der IH liegt vermutlich eine Störung dieser zentralnervösen Aktivierungsvorgänge mit jeweils unterschiedlichen erkrankungsspezifischen Veränderungen der Neurotransmitter- und Funktionssysteme der Schlaf-Wach-Regulation zugrunde (Nunez et al., 2009, Vijayakumari et al., 2013, Oliviero et al., 2005).

Nach unserem Wissensstand wurde bislang noch nicht systematisch untersucht, ob zwischen den Patienten mit Narkolepsie Typ 1, Typ 2 und IH umschriebene Diskrepanzen hinsichtlich der regionalspezifischen Aktivität und Erregbarkeit in den funktionellen, an der Aufmerksamkeitssteuerung beteiligten Netzwerken des Gehirns vorliegen. In der Folge sind auch grundlegende Unterschiede der exzitatorischen und plastischen Effekte der tES zwischen den obengenannten diagnostischen Entitäten denkbar. Die Erstellung von Neuroplastizitätsprotokollen am Motorkortex von Patienten mit Hypersomnien mithilfe von TMS könnte zur präziseren Klärung dieser Fragestellungen beitragen und zudem das klinische Verständnis über den Einfluss von hypersomnischen Erkrankungen auf die aufmerksamkeitsrelevanten kortikalen Funktionssysteme erweitern.

Weitere Studien zur Anwendung der tES bei Patienten mit Störungen der Schlaf-Wach-Regulation sind wünschenswert, um eventuell vorhandene effektive Wirksamkeitsparameter der tES für die Gruppe der Patienten mit hypersomnischen Beschwerden gezielt herauszuarbeiten.

## 5 Zusammenfassung

Die zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit stellen einen neuen, bislang wenig erforschten Anwendungsbereich der transkraniellen Elektrostimulation (tES) des Gehirns dar. In dem Fallbericht von Frase et al. (Brain Stimul 8(4), 844-6, 2015) wurde eine objektive und subjektive vigilanzsteigernde Wirkung der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) in der Behandlung eines Patienten mit organischer Hypersomnie beschrieben. In der vorliegenden Pilotstudie wurden die Kurzzeiteffekte von tDCS und transkranieller Rauschstromstimulation (tRNS) auf die Wachheit von Patienten mit Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs analysiert ( $\alpha=10\%$ ). Die Studie wurde von März bis November 2016 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum durchgeführt.

Bei 29 Patienten (27 Narkolepsie (14 Typ 1; 13 Typ 2); 2 idiopathische Hypersomnie) wurden tES-Behandlungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen in einem doppelverblindeten placebokontrollierten pseudorandomisierten balancierten Cross-over-Design durchgeführt. Stimulationsmodi waren die bifrontale anodale tDCS (FP1/FP2; je 1 mA; Referenzelektroden: P3/P4; 2x13 Minuten; 20 Minuten Stimulationspause); die tRNS (Setup identisch; 100–640Hz) und eine Placebo-Stimulation (30-sekündiges Fade-in-/Fade-out-Design). Als primärer Studienendpunkt wurde die inverse mittlere Reaktionszeit (iRT) in der Psychomotor Vigilance Task (PVT) definiert, sekundäre Endpunkte waren subjektive Parameter (u.a. Epworth Sleepiness Scale (ESS)) und weitere objektive PVT-Parameter (u.a. Standardabweichung der iRT (SD iRT); Fehleranfälligkeit (Falsch-positive Reaktionen)).

Der Vorher-Nachher-Vergleich der iRT ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Verum und Placebo im Gesamtkollektiv ( $p=0.49$ ) sowie in den Subgruppen. Die anodale tDCS erhöhte die Fehleranfälligkeit in der PVT (1.15 ( $\pm 1.16$ ) vs. 2.35 ( $\pm 2.30$ );  $p=0.02$ ) bei unveränderter Aufmerksamkeitsleistung. Bei der Stimulation mit tRNS zeigte sich eine Abnahme der SD iRT (0.68 ( $\pm 0.14$ ) vs. 0.63 ( $\pm 0.10$ );  $p=0.06$ ) ohne signifikante Überlegenheit gegenüber tDCS und Placebo ( $p=0.21$ ). Die Verringerung der ESS-Werte nach der Behandlungsserie (15.8 ( $\pm 3.7$ ) vs. 14.2 ( $\pm 3.8$ );  $p=0.03$ ) kann nicht sicher von einem Placebo-Effekt abgegrenzt werden. Bei ausreichender Power (0.8) konnten keine klinisch relevanten (Cohen's  $d>0.5$ ) objektivierbaren Kurzzeiteffekte der tES auf die Wachheit von 29 Patienten mit Hypersomnien nachgewiesen werden.

## Tabellen

Tabelle 1:	Diagnostische Kriterien der Narkolepsie Typ 1 nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014).....	12
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien der Narkolepsie Typ 2 nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014).....	13
Tabelle 3:	Diagnostische Kriterien der IH nach ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014).....	17
Tabelle 4:	Studiendesign und Stimulationsprotokoll des Fallberichts von Frase et al. (2015) (Frase et al., 2015).....	34
Tabelle 5:	Häufigste Komorbiditäten.....	58
Tabelle 6:	Durchschnittlicher Stimulanzien- und Alkoholkonsum.....	59
Tabelle 7:	PVT-Messwerte zum Baseline-Zeitpunkt: Gesamtkollektiv.....	60
Tabelle 8:	Gesamtwerte von ESS, BDI und RIS zum Baseline-Zeitpunkt.....	60
Tabelle 9:	PVT: iRT und SD iRT (3x2 ANOVA) im Gesamtkollektiv.....	65
Tabelle 10:	PVT: tDCS, tRNS und Placebo im Gesamtkollektiv.....	126
Tabelle 11:	ESS-Gesamtwerte im Studienverlauf.....	67
Tabelle 12:	Auswirkung der tES-Behandlungen auf die aktuelle Schläfrigkeit.....	67
Tabelle 13:	Tag- und Nachtschlafverhalten im Studienverlauf.....	127
Tabelle 14:	Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf.....	128
Tabelle 15:	Einschlafverhalten während den tES-Behandlungen.....	128
Tabelle 16:	Baseline-Parameter: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	71
Tabelle 17:	PVT: tDCS in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2.....	129
Tabelle 18:	PVT: tRNS in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2.....	130
Tabelle 19:	PVT: Placebo in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2.....	131
Tabelle 20:	KSS-Gesamtwerte im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	132
Tabelle 21:	ESS-Gesamtwerte im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	75
Tabelle 22:	Tag- und Nachtschlafverhalten im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	133
Tabelle 23:	Mediane Qualität des Nachtschlafs: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	134
Tabelle 24:	Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2.....	135
Tabelle 25:	Baseline-Parameter: IH.....	77
Tabelle 26:	PVT: tDCS, tRNS und Placebo: IH.....	136

Tabelle 27: PVT-Messwerte im Studienverlauf: Übungs- bzw. Habituationseffekte.....	137
Tabelle 28: Post Hoc Analyse der Power.....	81
Tabelle 29: PVT-Messwerte: Patientenkollektiv und Vergleichsdaten.....	91
Tabelle 30: ESS-Gesamtwerte: Patientenkollektiv und Vergleichsdaten.....	93
Tabelle 31: Übersicht über Dropouts und fehlende Daten.....	138

## Abbildungen

Abbildung 1: Frequenz und Intensität der Rauschströme bei tRNS, abgewandelt nach (Fertonani and Miniussi, 2016).....	25
Abbildung 2: Beispielhafter Aufbau einer Stimulationseinheit mit tRNS.....	43
Abbildung 3: Platzierung der Stimulationselektroden, abgewandelt nach (Fraser et al., 2015).....	43
Abbildung 4: Psychomotor Vigilance Task (PVT).....	45
Abbildung 5: Diagnostische Subgruppen nach den Kriterien der ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014).....	55
Abbildung 6: Bildungsabschlüsse.....	56
Abbildung 7: Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Diagnosestellung.....	57
Abbildung 8: KSS-Werte zum Baseline-Zeitpunkt.....	61
Abbildung 9: CGI-S-Werte zum Baseline-Zeitpunkt.....	62
Abbildung 10: Qualität des Nachtschlafs zum Baseline-Zeitpunkt.....	63
Abbildung 11: Vermutete Scheinbehandlung.....	70
Abbildung 12: Vorher-Nachher-Effekte der Behandlung mit tDCS auf die iRT in der PVT in den diagnostischen Subgruppen.....	73
Abbildung 13: Vorher-Nachher-Effekte der Behandlung mit tRNS auf die iRT in der PVT in den diagnostischen Subgruppen.....	74
Abbildung 14: KSS-Werte im Studienverlauf: IH.....	78
Abbildung 15: Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf: IH.....	80

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung
ANT	Attentional Networks Task
BDI	Beck Depressions Inventar
BDI-1A	Beck Depressions Inventar, Version 1A
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CRF	Case Report Form
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DNG	Deutsche Narkolepsie Gesellschaft
EEG	Elektroenzephalographie; Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FP1	Frontopolar links
FP2	Frontopolar rechts
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Gramm
HLA	Human leukocyte antigen
Hz	Hertz
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders, second edition
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, third edition
ID	Identifikationsnummer(n)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
IH	Idiopathische Hypersomnie
IH_1	Patient 1 mit Idiopathischer Hypersomnie
IH_2	Patient 2 mit Idiopathischer Hypersomnie
IQR	Interquartilsabstand
iRT	Inverse mittlere Reaktionszeit
ISI	Interstimulusintervall
Kap.	Kapitel
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
LTD	Langzeitdepression

LTP	Langzeitpotenzierung
M1	Primär motorischer Kortex
mA	Milliampere
Max	Maximum
MEP	Motorisch evozierte(s) Potenzial(e)
Min	Minimum
ml	Milliliter
ms	Millisekunde(n)
MSLT	Multipler-Schlaflatenz-Test
n	Patientenzahl; Fallzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
P3	Parietal links
P4	Parietal rechts
PFC	Präfrontaler Kortex
pg	Picogramm
PLMS	Periodische Beinbewegungen im Schlaf
PSG	Polysomnographie
PVT	Psychomotor Vigilance Task
Q_Baseline	Durchschnittliche Qualität des Nachtschlafs in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn
Q_Placebo	Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach der Placebo-Behandlung
Q_tDCS	Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach der tDCS-Behandlung
Q_tRNS	Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach der tRNS-Behandlung
REM	Rapid eye movement
RIS	Regensburger Insomnie Skala
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RMT	Motorische Ruheschwelle
RT	Reaktionszeit(en)
s	Sekunde(n)
SD	Standardabweichung

SD iRT	Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOREM	Sleep-Onset-REM-Periode
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tab.	Tabelle
tACS	Transkranielle Wechselstromstimulation
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
tES	Transkranielle Elektrostimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
tRNS	Transkranielle Rauschstromstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem



## Literaturverzeichnis

- ABDI, H. 2007. Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons. In: SALKIND, N. J. (ed.) Encyclopedia of Measurement. Thousand Oaks (CA) SAGE Publications.
- AKERSTEDT, T. & GILLBERG, M. 1990. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci*, 52, 29-37.
- AKINTOMIDE, G. S. & RICKARDS, H. 2011. Narcolepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7, 507-18.
- ALDRICH, M. S. 1989. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep*, 12, 487-94.
- ALDRICH, M. S., CHERVIN, R. D. & MALOW, B. A. 1997. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep*, 20, 620-9.
- ALI, M., AUGER, R. R., SLOCUMB, N. L. & MORGENTHALER, T. I. 2009. Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. *J Clin Sleep Med*, 5, 562-8.
- AMBRUS, G. G., AL-MOYED, H., CHAIEB, L., SARP, L., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2012. The fade-in-short stimulation-fade-out approach to sham tDCS-reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul*, 5, 499-504.
- AMBRUS, G. G., PAULUS, W. & ANTAL, A. 2010. Cutaneous perception thresholds of electrical stimulation methods: comparison of tDCS and tRNS. *Clin Neurophysiol*, 121, 1908-14.
- AMBRUS, G. G., ZIMMER, M., KINCSES, Z. T., HARZA, I., KOVACS, G., PAULUS, W. & ANTAL, A. 2011. The enhancement of cortical excitability over the DLPFC before and during training impairs categorization in the prototype distortion task. *Neuropsychologia*, 49, 1974-80.
- American Academy of Sleep Medicine, 2005. Diagnostic and coding manual, 2. Aufl. International classification of sleep disorders. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois.
- American Academy of Sleep Medicine, 2014. Diagnostic and coding manual, 3. Aufl. International classification of sleep disorders. American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.
- AMMANN, C., LINDQUIST, M. A. & CELNIK, P. A. 2017. Response variability of different anodal transcranial direct current stimulation intensities across multiple sessions. *Brain Stimul*, 10, 757-63.

- ANDERSON, C., WALES, A. W. & HORNE, J. A. 2010. PVT lapses differ according to eyes open, closed, or looking away. *Sleep*, 33, 197-204.
- ANDERSON, K. N., PILSWORTH, S., SHARPLES, L. D., SMITH, I. E. & SHNEERSON, J. M. 2007. Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *Sleep*, 30, 1274-81.
- ANTAL, A., ALEKSEICHUK, I., BIKSON, M., BROCKMOLLER, J., BRUNONI, A. R., CHEN, R., COHEN, L. G., DOWTHWAITE, G., ELLRICH, J., FLOEL, A., FREGNI, F., GEORGE, M. S., HAMILTON, R., HAUEISEN, J., HERRMANN, C. S., HUMMEL, F. C., LEFAUCHEUR, J. P., LIEBETANZ, D., LOO, C. K., MCCAIG, C. D., MINIUSI, C., MIRANDA, P. C., MOLIADZE, V., NITSCHKE, M. A., NOWAK, R., PADBERG, F., PASCUAL-LEONE, A., POPPENDIECK, W., PRIORI, A., ROSSI, S., ROSSINI, P. M., ROTHWELL, J., RUEGER, M. A., RUFFINI, G., SCHELLHORN, K., SIEBNER, H. R., UGAWA, Y., WEXLER, A., ZIEMANN, U., HALLETT, M. & PAULUS, W. 2017. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 128, 1774-1809.
- ANTAL, A. & HERRMANN, C. S. 2016. Transcranial alternating current and random noise stimulation: possible mechanisms. *Neural Plast*, 2016, 3616807.
- ANTAL, A., KINCSES, T. Z., NITSCHKE, M. A., BARTFAI, O. & PAULUS, W. 2004a. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 702.
- ANTAL, A., NITSCHKE, M. A., KINCSES, T. Z., KRUSE, W., HOFFMANN, K. P. & PAULUS, W. 2004b. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*, 19, 2888-92.
- ANTAL, A., TERNEY, D., POREISZ, C. & PAULUS, W. 2007. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 26, 2687-91.
- ARAN, A., EINEN, M., LIN, L., PLAZZI, G., NISHINO, S. & MIGNOT, E. 2010. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep*, 33, 1457-64.
- ARAND, D., BONNET, M., HURWITZ, T., MITLER, M., ROSA, R. & SANGAL, R. B. 2005. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*, 28, 123-44.
- ASERINSKY, E. & KLEITMAN, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, 273-4.
- BASNER, M. & DINGES, D. F. 2011. Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep*, 34, 581-91.

- BASNER, M., MCGUIRE, S., GOEL, N., RAO, H. & DINGES, D. F. 2015. A new likelihood ratio metric for the psychomotor vigilance test and its sensitivity to sleep loss. *J Sleep Res*, 24, 702-13.
- BASSETTI, C. & ALDRICH, M. S. 1997. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain*, 120 (Pt 8), 1423-35.
- BASTUJI, H. & JOUVET, M. 1988. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 12, 695-700.
- BATISTA, E. K., KLAUSS, J., FREGNI, F., NITSCHKE, M. A. & NAKAMURA-PALACIOS, E. M. 2015. A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18.
- BAUDEWIG, J., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W. & FRAHM, J. 2001. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med*, 45, 196-201.
- BAYARD, S., PLAZZI, G., POLI, F., SERRA, L., FERRI, R. & DAUVILLIERS, Y. 2010. Olfactory dysfunction in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med*, 11, 876-81.
- BECK, A. T., STEER, R. A. & GARBIN, M. G. 1988. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*, 8, 77-100.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BELENKY, G., WESENSTEN, N. J., THORNE, D. R., THOMAS, M. L., SING, H. C., REDMOND, D. P., RUSSO, M. B. & BALKIN, T. J. 2003. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*, 12, 1-12.
- BENNETT, M. R. 2000. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol*, 60, 109-37.
- BERMAN, S. M., KUCZENSKI, R., MCCRACKEN, J. T. & LONDON, E. D. 2009. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry*, 14, 123-42.
- BIKSON, M., DATTA, A. & ELWASSIF, M. 2009. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 120, 1033-4.
- BIKSON, M., INOUE, M., AKIYAMA, H., DEANS, J. K., FOX, J. E., MIYAKAWA, H. & JEFFERYS, J. G. 2004. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol*, 557, 175-90.

- BIKSON, M., RAHMAN, A. & DATTA, A. 2012. Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci*, 43, 176-83.
- BILLIARD, M. 2008. Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4, 557-66.
- BILLIARD, M. & DAUVILLIERS, Y. 2001. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev*, 5, 349-58.
- BILLIARD, M., MERLE, C., CARLANDER, B., ONDZE, B., ALVAREZ, D. & BESSET, A. 1998. Idiopathic hypersomnia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52, 125-9.
- BILLIARD, M. & SONKA, K. 2015. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev*, 29, 23-33.
- 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.
- BITTEL, H. & STORM, L. 1971. Rauschen: Eine Einführung zum Verständnis elektrischer Schwankungserscheinungen, Berlin - Heidelberg, Springer Verlag.
- BLOCH, K. E., SCHOCH, O. D., ZHANG, J. N. & RUSSI, E. W. 1999. German version of the Epworth sleepiness scale. *Respiration*, 66, 440-7.
- BOGGIO, P. S., NUNES, A., RIGONATTI, S. P., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2007. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*, 25, 123-9.
- BOGGIO, P. S., RIGONATTI, S. P., RIBEIRO, R. B., MYCZKOWSKI, M. L., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2008a. 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.
- BOGGIO, P. S., SULTANI, N., FECTEAU, S., MERABET, L., MECCA, T., PASCUAL-LEONE, A., BASAGLIA, A. & FREGNI, F. 2008b. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*, 92, 55-60.
- BRANDT, S. A., BROCKE, J. & IRLBACHER, K. 2007. Transkranielle elektrische Stimulation. In: SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag.
- BRUCKNER, S. & KAMMER, T. 2016. No modulation of visual cortex excitability by transcranial direct current stimulation. *PLoS One*, 11, e0167697.

- BRUNONI, A. R., FERRUCCI, R., BORTOLOMASI, M., SCELZO, E., BOGGIO, P. S., FREGNI, F., DELL'OSSO, B., GIACOPUZZI, M., ALTAMURA, A. C. & PRIORI, A. 2013. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the major depressive episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*, 28, 356-61.
- BUSKOVA, J., KLASCHKA, J., SONKA, K. & NEVSIMALOVA, S. 2010. Olfactory dysfunction in narcolepsy with and without cataplexy. *Sleep Med*, 11, 558-61.
- BUSNER, J. & TARGUM, S. D. 2007. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4, 28-37.
- CAIRNS, A. & BOGAN, R. 2015. Prevalence and clinical correlates of a short onset REM period (SOREMP) during routine PSG. *Sleep*, 38, 1575-81.
- CAMPBELL, A. J., SIGNAL, T. L., O'KEEFFE, K. M. & BAKKER, J. P. 2011. Narcolepsy in New Zealand: pathway to diagnosis and effect on quality of life. *N Z Med J*, 124, 51-61.
- CARSKADON, M. A. & DEMENT, W. C. 1982. The multiple sleep latency test: what does it measure? *Sleep*, 5 Suppl 2, 67-72.
- CARSKADON, M. A., DEMENT, W. C., MITLER, M. M., ROTH, T., WESTBROOK, P. R. & KEENAN, S. 1986. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 9, 519-24.
- CASH, S. & YUSTE, R. 1998. Input summation by cultured pyramidal neurons is linear and position-independent. *J Neurosci*, 18, 10-5.
- CERQUEIRA, V., DE MENDONCA, A., MINEZ, A., DIAS, A. R. & DE CARVALHO, M. 2006. Does caffeine modify corticomotor excitability? *Neurophysiol Clin*, 36, 219-26.
- CHAIEB, L., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2015. Transcranial random noise stimulation-induced plasticity is NMDA-receptor independent but sodium-channel blocker and benzodiazepines sensitive. *Front Neurosci*, 9, 125.
- CHAIEB, L., KOVACS, G., CZIRAKI, C., GREENLEE, M., PAULUS, W. & ANTAL, A. 2009. Short-duration transcranial random noise stimulation induces blood oxygenation level dependent response attenuation in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 198, 439-44.
- CHAIEB, L., PAULUS, W. & ANTAL, A. 2011. Evaluating aftereffects of short-duration transcranial random noise stimulation on cortical excitability. *Neural Plast*, 2011, 105927.

- CHEMELLI, R. M., WILLIE, J. T., SINTON, C. M., ELMQUIST, J. K., SCAMMELL, T., LEE, C., RICHARDSON, J. A., WILLIAMS, S. C., XIONG, Y., KISANUKI, Y., FITCH, T. E., NAKAZATO, M., HAMMER, R. E., SAPER, C. B. & YANAGISAWA, M. 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98, 437-51.
- CLARK, V. P., COFFMAN, B. A., MAYER, A. R., WEISEND, M. P., LANE, T. D., CALHOUN, V. D., RAYBOURN, E. M., GARCIA, C. M. & WASSERMANN, E. M. 2012. TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *Neuroimage*, 59, 117-28.
- COFFMAN, B. A., CLARK, V. P. & PARASURAMAN, R. 2014. Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*, 85 Pt 3, 895-908.
- COFFMAN, B. A., TRUMBO, M. C. & CLARK, V. P. 2012. Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neurosci*, 13, 108.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates.
- CORBETTA, M. & SHULMAN, G. L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3, 201-15.
- COSMAN, J. D., ATREYA, P. V. & WOODMAN, G. F. 2015. Transient reduction of visual distraction following electrical stimulation of the prefrontal cortex. *Cognition*, 145, 73-6.
- CREUTZFELDT, O. D., FROMM, G. H. & KAPP, H. 1962. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, 5, 436-52.
- CRÖNLEIN, T., LANGGUTH, B., POPP, R., LUKESCH, H., PIEH, C., HAJAK, G. & GEISLER, P. 2013. Regensburg insomnia scale (RIS): a new short rating scale for the assessment of psychological symptoms and sleep in insomnia. *Health Qual Life Outcomes*, 11,65.
- DAHMEN, N., QUERINGS, K., GRUN, B. & BIERBRAUER, J. 1999. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients. *Neurology*, 52, 1291-3.
- DASILVA, A. F., MENDONCA, M. E., ZAGHI, S., LOPES, M., DOSSANTOS, M. F., SPIERINGS, E. L., BAJWA, Z., DATTA, A., BIKSON, M. & FREGNI, F. 2012. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, 52, 1283-95.
- DAUVILLIERS, Y., BASSETTI, C., LAMMERS, G. J., ARNULF, I., MAYER, G., RODENBECK, A., LEHERT, P., DING, C. L., LECOMTE, J. M. & SCHWARTZ, J. C. 2013. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*, 12, 1068-75.

- DAUVILLIERS, Y., MONTPLAISIR, J., MOLINARI, N., CARLANDER, B., ONDZE, B., BESSET, A. & BILLIARD, M. 2001. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*, 57, 2029-33.
- DAUVILLIERS, Y., PENNESTRI, M. H., PETIT, D., DANG-VU, T., LAVIGNE, G. & MONTPLAISIR, J. 2007. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*, 16, 333-9.
- DAUVILLIERS, Y., SIEGEL, J. M., LOPEZ, R., TORONTALI, Z. A. & PEEVER, J. H. 2014. Cataplexy--clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol*, 10, 386-95.
- DEMIRTAS-TATLIDEDE, A., VAHABZADEH-HAGH, A. M. & PASCUAL-LEONE, A. 2013. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64, 566-78.
- DINGES, D. F., PACK, F., WILLIAMS, K., GILLEN, K. A., POWELL, J. W., OTT, G. E., APTOWICZ, C. & PACK, A. I. 1997. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 20, 267-77.
- DINGES, D. F. & POWELL, J. W. 1985. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 17, 652-5.
- DISSANAYAKA, T. D., ZOGHI, M., FARRELL, M., EGAN, G. F. & JABERZADEH, S. 2017. Sham transcranial electrical stimulation and its effects on corticospinal excitability: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*.
- DODEL, R., PETER, H., SPOTTKE, A., NOELKER, C., ALTHAUS, A., SIEBERT, U., WALBERT, T., KESPER, K., BECKER, H. F. & MAYER, G. 2007. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*, 8, 733-41.
- DORRIAN, J., ROGERS, N. L. & DINGES, D. F. 2005. Psychomotor vigilance performance: neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: KUSHIDA, C. A. (ed.) *Sleep Deprivation: Clinical Issues, Pharmacology, and Sleep Loss Effects*. New York, NY: Marcel Dekker.
- DRUMMOND, S. P., BISCHOFF-GRETHER, A., DINGES, D. F., AYALON, L., MEDNICK, S. C. & MELOY, M. J. 2005. The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep*, 28, 1059-68.
- DYMOND, A. M., COGER, R. W. & SERAFETINIDES, E. A. 1975. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry*, 10, 101-4.
- ELBERT, T., LUTZENBERGER, W., ROCKSTROH, B. & BIRBAUMER, N. 1981. The influence of low-level transcranial DC-currents on response speed in humans. *Int J Neurosci*, 14, 101-14.

- FERTONANI, A., FERRARI, C. & MINIUSI, C. 2015. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol*, 126, 2181-8.
- FERTONANI, A. & MINIUSI, C. 2016. Transcranial electrical stimulation: what we know and do not know about mechanisms. *Neuroscientist*.
- FERTONANI, A., PIRULLI, C. & MINIUSI, C. 2011. Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *J Neurosci*, 31, 15416-23.
- FLORES, N. M., VILLA, K. F., BLACK, J., CHERVIN, R. D. & WITT, E. A. 2016. The humanistic and economic burden of narcolepsy. *J Clin Sleep Med*, 12, 401-7.
- FRAIGNE, J. J., TORONTALI, Z. A., SNOW, M. B. & PEEVER, J. H. 2015. REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Front Neurol*, 6, 123.
- FRASE, L., MAIER, J. G., ZITTEL, S., FREYER, T., RIEMANN, D., NORMANN, C., FEIGE, B., NITSCHKE, M. A. & NISSEN, C. 2015. Bifrontal anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) improves daytime vigilance and sleepiness in a patient with organic hypersomnia following reanimation. *Brain Stimul*, 8, 844-6.
- FRASE, L., PIOSZYK, H., ZITTEL, S., JAHN, F., SELHAUSEN, P., KRONE, L., FEIGE, B., MAINBERGER, F., MAIER, J. G., KUHN, M., KLOPPEL, S., NORMANN, C., STERR, A., SPIEGELHALDER, K., RIEMANN, D., NITSCHKE, M. A. & NISSEN, C. 2016. Modulation of total sleep time by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 41, 2577-86.
- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., LIMA, M. C., FERREIRA, M. J., WAGNER, T., RIGONATTI, S. P., CASTRO, A. W., SOUZA, D. R., RIBERTO, M., FREEDMAN, S. D., NITSCHKE, M. A. & 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.
- FRICKE, K., SEEGER, A. A., THIRUGNANASAMBANDAM, N., PAULUS, W., NITSCHKE, M. A. & ROTHWELL, J. C. 2011. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 105, 1141-9.
- FRITSCH, B., REIS, J., MARTINOWICH, K., SCHAMBRA, H. M., JI, Y., COHEN, L. G. & LU, B. 2010. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66, 198-204.
- FURUBAYASHI, T., TERAOKA, Y., ARAI, N., OKABE, S., MOCHIZUKI, H., HANAJIMA, R., HAMADA, M., YUGETA, A., INOMATA-TERADA, S. & UGAWA, Y. 2008. Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Exp Brain Res*, 185, 279-86.



- GALBIATI, A., ABUTALEBI, J., IANNACCONE, S., BORSA, V. M., MUSTEATA, S., ZUCCONI, M., GIORA, E. & FERINI-STRAMBI, L. 2016. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on idiopathic hypersomnia: a pilot study. *Arch Ital Biol*, 154, 1-5.
- GAMMAITONI, L., HÄNGGI, P., JUNG, P. & MARCHESONI, F. 1998. Stochastic resonance. *Rev Mod Phys*, 70, 223-87.
- GANDIGA, P. C., HUMMEL, F. C. & COHEN, L. G. 2006. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 845-50.
- GARTSIDE, I. B. 1968. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature*, 220, 383-4.
- GEISLER, P. 2009. *Hypersomnie, Narkolepsie und Tagesmüdigkeit*, Bremen - London -Boston, UNI-MED Verlag.
- GIORDANO, J., BIKSON, M., KAPPENMAN, E. S., CLARK, V. P., COSLETT, H. B., HAMBLIN, M. R., HAMILTON, R., JANKORD, R., KOZUMBO, W. J., MCKINLEY, R. A., NITSCHKE, M. A., REILLY, J. P., RICHARDSON, J., WURZMAN, R. & CALABRESE, E. 2017. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. *Dose Response*, 15, 1559325816685467.
- GOBBELE, R., WABERSKI, T. D., KUELKENS, S., STURM, W., CURIO, G. & BUCHNER, H. 2000. Thalamic and cortical high-frequency (600 Hz) somatosensory-evoked potential (SEP) components are modulated by slight arousal changes in awake subjects. *Exp Brain Res*, 133, 506-13.
- GRUNDEY, J., FREZNOSA, S., KLINKER, F., LANG, N., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2013. Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, 229, 653-64.
- GUILLEMINAULT, C., BILLIARD, M., MONTPLAISIR, J. & DEMENT, W. C. 1975. Altered states of consciousness in disorders of daytime sleepiness. *J Neurol Sci*, 26, 377-93.
- GUY, W. 1976. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*, Rockville, MD, US department of health, education, and welfare, public health service, alcohol, drug abuse, and mental health administration, national institute of mental health, psychopharmacology research branch, division of extramural research programs
- HALL, G. & RODRIGUEZ, G. 2017. Habituation and conditioning: Salience change in associative learning. *J Exp Psychol Anim Learn Cogn*, 43, 48-61.

- HALLMAYER, J., FARACO, J., LIN, L., HESSELSON, S., WINKELMANN, J., KAWASHIMA, M., MAYER, G., PLAZZI, G., NEVSIMALOVA, S., BOURGIN, P., HONG, S. C., HONDA, Y., HONDA, M., HOGL, B., LONGSTRETH, W. T., JR., MONTPLAISIR, J., KEMLINK, D., EINEN, M., CHEN, J., MUSONE, S. L., AKANA, M., MIYAGAWA, T., DUAN, J., DESAUTELS, A., ERHARDT, C., HESLA, P. E., POLI, F., FRAUSCHER, B., JEONG, J. H., LEE, S. P., TON, T. G., KVALE, M., KOLESAR, L., DOBROVOLNA, M., NEPOM, G. T., SALOMON, D., WICHMANN, H. E., ROULEAU, G. A., GIEGER, C., LEVINSON, D. F., GEJMAN, P. V., MEITINGER, T., YOUNG, T., PEPPARD, P., TOKUNAGA, K., KWOK, P. Y., RISCH, N. & MIGNOT, E. 2009. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*, 41, 708-11.
- HAUTZINGER, M. 1991. The Beck depression inventory in clinical practice. *Nervenarzt*, 62, 689-96.
- HOLMES, J., BYRNE, E. M., GATHERCOLE, S. E. & EWBank, M. P. 2016. Transcranial random noise stimulation does not enhance the effects of working memory training. *J Cogn Neurosci*, 28, 1471-83.
- HONDA, Y., DOI, Y., NINOMIYA, R. & NINOMIYA, C. 1986. Increased frequency of non-insulin-dependent diabetes mellitus among narcoleptic patients. *Sleep*, 9, 254-9.
- HUBLIN, C., KAPRIO, J., PARTINEN, M., KOSKENVUO, M., HEIKKILA, K., KOSKIMIES, S. & GUILLEMINAULT, C. 1994. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol*, 35, 709-16.
- 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.
- HUMMEL, F. C., VOLLER, B., CELNIK, P., FLOEL, A., GIRAUX, P., GERLOFF, C. & COHEN, L. G. 2006. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci*, 7, 73.
- INUKAI, Y., SAITO, K., SASAKI, R., TSUIKI, S., MIYAGUCHI, S., KOJIMA, S., MASAKI, M., OTSURU, N. & ONISHI, H. 2016. Comparison of three non-invasive transcranial electrical stimulation methods for increasing cortical excitability. *Front Hum Neurosci*, 10, 668.
- 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.
- JARA, C. O., POPP, R., ZULLEY, J., HAJAK, G. & GEISLER, P. 2011. Determinants of depressive symptoms in narcoleptic patients with and without cataplexy. *J Nerv Ment Dis*, 199, 329-34.
- JASPER, H. H. 1957. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Clin Neurophysiol*, 10, 370-5.

- JENNUM, P., IBSEN, R., PETERSEN, E. R., KNUDSEN, S. & KJELLBERG, J. 2012. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Med*, 13, 1086-93.
- JENNUM, P., KNUDSEN, S. & KJELLBERG, J. 2009. The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med*, 5, 240-5.
- JEWETT, M. E., DIJK, D. J., KRONAUER, R. E. & DINGES, D. F. 1999. Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. *Sleep*, 22, 171-9.
- JOHNS, M. & HOCKING, B. 1997. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep*, 20, 844-9.
- JOHNS, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 540-5.
- JOO, E. Y., HONG, S. B., KIM, H. J., LIM, Y. H., KOO, D. L., JI, K. H. & TAE, W. S. 2010. The effect of modafinil on cortical excitability in patients with narcolepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Sleep Med*, 11, 862-9.
- KAISER, W. 1977. Johann Gottlieb Kruger (1715-1759) and Christian Gottlieb Kratzenstein (1723-1795) as originators of modern electrotherapy. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*, 65, 539-54.
- KANG, E. K., BAEK, M. J., KIM, S. & PAIK, N. J. 2009. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci*, 27, 645-50.
- KAZUTA, T., TAKEDA, K., OSU, R., TANAKA, S., OISHI, A., KONDO, K. & LIU, M. 2017. Transcranial direct current stimulation improves audioverbal memory in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*, 96, 565-71.
- KEESER, D. 2012. Der Einfluss von präfrontaler transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) auf EEG- und fMRT-Ruhenetzwerke. Unveröffentlichte Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität.
- KEESER, D., MEINDL, T., BOR, J., PALM, U., POGARELL, O., MULERT, C., BRUNELIN, J., MOLLER, H. J., REISER, M. & PADBERG, F. 2011. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci*, 31, 15284-93.
- KELLAWAY, P. 1946. The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bull Hist Med*, 20, 112-37.
- KENDZERSKA, T. B., SMITH, P. M., BRIGNARDELLO-PETERSEN, R., LEUNG, R. S. & TOMLINSON, G. A. 2014. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev*, 18, 321-31.

- KHAN, Z. & TROTTI, L. M. 2015. Central disorders of hypersomnolence: focus on the narcolepsies and idiopathic hypersomnia. *Chest*, 148, 262-73.
- KIM, J. H., KIM, D. W., CHANG, W. H., KIM, Y. H. & IM, C. H. 2013. Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation (tDCS) may be originated from the anatomical differences among individuals: a simulation study using individual MRI data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013, 823-5.
- KIM, M. S., KOO, H., HAN, S. W., PAULUS, W., NITSCHKE, M. A., KIM, Y. H., YOON, J. A. & SHIN, Y. I. 2017. Repeated anodal transcranial direct current stimulation induces neural plasticity-associated gene expression in the rat cortex and hippocampus. *Restor Neurol Neurosci*, 35, 137-46.
- KNOTKOVA, H. & CRUCIANI, R. A. 2010. Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain. *Methods Mol Biol*, 617, 505-15.
- KOK, S. W., OVEREEM, S., VISSCHER, T. L., LAMMERS, G. J., SEIDELL, J. C., PIJL, H. & MEINDERS, A. E. 2003. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obes Res*, 11, 1147-54.
- KRABBE, E. & MAGNUSSEN, G. 1942. On narcolepsy: I. familial narcolepsy. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 17, 149-73.
- KRONE, L., FRASE, L., PIOSZYK, H., SELHAUSEN, P., ZITTEL, S., JAHN, F., KUHN, M., FEIGE, B., MAINBERGER, F., KLOPPEL, S., RIEMANN, D., SPIEGELHALDER, K., BAGLIONI, C., STERR, A. & NISSEN, C. 2017. Top-down control of arousal and sleep: fundamentals and clinical implications. *Sleep Med Rev*, 31, 17-24.
- KUMAR, S. & SAGILI, H. 2014. Etiopathogenesis and neurobiology of narcolepsy: a review. *J Clin Diagn Res*, 8, 190-5.
- KUO, H. I., PAULUS, W., BATSIKADZE, G., JAMIL, A., KUO, M. F. & NITSCHKE, M. A. 2016. Chronic enhancement of serotonin facilitates excitatory transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 41, 1223-30.
- LAIRD, A. R., FOX, P. M., EICKHOFF, S. B., TURNER, J. A., RAY, K. L., MCKAY, D. R., GLAHN, D. C., BECKMANN, C. F., SMITH, S. M. & FOX, P. T. 2011. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci*, 23, 4022-37.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., WARD, N. S., LEE, L., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., ROTHWELL, J. C., LEMON, R. N. & FRACKOWIAK, R. S. 2005. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, 22, 495-504.

- LEE, I. S., BARDWELL, W. A., ANCOLI-ISRAEL, S. & DIMSDALE, J. E. 2010. Number of lapses during the psychomotor vigilance task as an objective measure of fatigue. *J Clin Sleep Med*, 6, 163-8.
- LEONARD, B. E., MCCARTAN, D., WHITE, J. & KING, D. J. 2004. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol*, 19, 151-80.
- LESCHZINER, G. 2014. Narcolepsy: a clinical review. *Pract Neurol*, 14, 323-31.
- LEU-SEMENESCU, S., LOUIS, P. & ARNULF, I. 2016. Benefits and risk of sodium oxybate in idiopathic hypersomnia versus narcolepsy type 1: a chart review. *Sleep Med*, 17, 38-44.
- LI, L. M., UEHARA, K. & HANAKAWA, T. 2015. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Front Cell Neurosci*, 9, 181.
- LIEBETANZ, D., NITSCHKE, M. A., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2002. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238-47.
- LIM, J. & DINGES, D. F. 2008. Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci*, 1129, 305-22.
- LINDENBERG, R., SIEG, M. M., MEINZER, M., NACHTIGALL, L. & FLOEL, A. 2016. Neural correlates of unihemispheric and bihemispheric motor cortex stimulation in healthy young adults. *Neuroimage*, 140, 141-9.
- LOO, C. K., ALONZO, A., MARTIN, D., MITCHELL, P. B., GALVEZ, V. & SACHDEV, P. 2012. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 200, 52-9.
- MAHLIOS, J., DE LA HERRAN-ARITA, A. K. & MIGNOT, E. 2013. The autoimmune basis of narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol*, 23, 767-73.
- MANTYH, W. G., AUGER, R. R., MORGENTHALER, T. I., SILBER, M. H. & MOORE, W. R. 2016. Examining the frequency of stimulant misuse among patients with primary disorders of hypersomnolence: a retrospective cohort study. *J Clin Sleep Med*, 12, 659-62.
- MATANI, A., NAKAYAMA, M., WATANABE, M., FURUYAMA, Y., HOTTA, A. & HOSHINO, S. 2014. Transcranial extracellular impedance control (tEIC) modulates behavioral performances. *PLoS One*, 9, e102834.
- MATTIOLI, F., BELLOMI, F., STAMPATORI, C., CAPRA, R. & MINIUSI, C. 2016. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22, 222-30.

- MAYER, G., BENES, H., YOUNG, P., BITTERLICH, M. & RODENBECK, A. 2015a. Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res*, 24, 74-81.
- MAYER, G., KESPER, K., PETER, H., PLOCH, T., LEINWEBER, T. & PETER, J. H. 2002. Untersuchungen zur Komorbidität bei Narkolepsiepatienten. *Dtsch Med Wochenschr*, 127, 1942-6.
- MAYER, G., RODENBECK, A., GEISLER, P. & SCHULZ, H. 2015b. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 19, 116-25.
- MCINTIRE, L. K., MCKINLEY, R. A., GOODYEAR, C. & NELSON, J. 2014. A comparison of the effects of transcranial direct current stimulation and caffeine on vigilance and cognitive performance during extended wakefulness. *Brain Stimul*, 7, 499-507.
- MERTON, P. A. & MORTON, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227.
- MIGNOT, E. 1997. Genetics of narcolepsy and other sleep disorders. *Am J Hum Genet*, 60, 1289-302.
- MIGNOT, E. 1998. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 50, 16-22.
- MIGNOT, E., HAYDUK, R., BLACK, J., GRUMET, F. C. & GUILLEMINAULT, C. 1997. HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 20, 1012-20.
- MIGNOT, E., LAMMERS, G. J., RIPLEY, B., OKUN, M., NEVSIMALOVA, S., OVEREEM, S., VANKOVA, J., BLACK, J., HARSH, J., BASSETTI, C., SCHRADER, H. & NISHINO, S. 2002. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*, 59, 1553-62.
- MIGNOT, E. J. 2012. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*, 9, 739-52.
- MITLER, M. M., VAN DEN HOED, J., CARSKADON, M. A., RICHARDSON, G., PARK, R., GUILLEMINAULT, C. & DEMENT, W. C. 1979. REM sleep episodes during the Multiple Sleep Latency Test in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46, 479-81.
- MOLIADZE, V., ATALAY, D., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2012. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul*, 5, 505-11.
- MOLIADZE, V., FRITZSCHE, G. & ANTAL, A. 2014. Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials. *Neural Plast*, 2014, 837141.

- MOLLER, L. R. & OSTERGAARD, J. R. 2009. Treatment with venlafaxine in six cases of children with narcolepsy and with cataplexy and hypnagogic hallucinations. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19, 197-201.
- MONTE-SILVA, K., KUO, M. F., HESSENTHALER, S., FRESNOZA, S., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2013. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*, 6, 424-32.
- MORRISON, I. & RIHA, R. L. 2012. Excessive daytime sleepiness and narcolepsy--an approach to investigation and management. *Eur J Intern Med*, 23, 110-7.
- MÜLLER, H., KRUMMENACHER, J. & SCHUBERT, T. 2015. Aufmerksamkeit und Handlungssteuerung. Grundlagen für die Anwendung, Berlin - Heidelberg, Springer Verlag.
- NARDONE, R., HOLLER, Y., BRIGO, F., TEZZON, F., GOLASZEWSKI, S. & TRINKA, E. 2013. Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiologic insights. *Sleep Med*, 14, 1047-58.
- NAUMANN, A., BELLEBAUM, C. & DAUM, I. 2006. Cognitive deficits in narcolepsy. *J Sleep Res*, 15, 329-38.
- NELSON, J., MCKINLEY, R. A., PHILLIPS, C., MCINTIRE, L., GOODYEAR, C., KREINER, A. & MONFORTON, L. 2016. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on multitasking throughput capacity. *Front Hum Neurosci*, 10, 589.
- NELSON, J. T., MCKINLEY, R. A., GOLOB, E. J., WARM, J. S. & PARASURAMAN, R. 2014. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*, 85 Pt 3, 909-17.
- NEVSIMALOVA, S., MIGNOT, E., SONKA, K. & ARRIGONI, J. L. 1997. Familial aspects of narcolepsy-cataplexy in the Czech Republic. *Sleep*, 20, 1021-6.
- NGERNYAM, N., JENSEN, M. P., AUVICHAYAPAT, N., PUNJARUK, W. & AUVICHAYAPAT, P. 2013. Transcranial direct current stimulation in neuropathic pain. *J Pain Relief*, Suppl 3.
- NIEMANN, H. & GAUGGEL, S. 2010. Störungen der Aufmerksamkeit. In: FROMMELT, P. & LÖSSLEIN, H. (eds.) *Neurorehabilitation. Ein Praxisbuch für interdisziplinäre Teams*. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag.
- NIGHTINGALE, S., ORGILL, J. C., EBRAHIM, I. O., DE LACY, S. F., AGRAWAL, S. & WILLIAMS, A. J. 2005. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med*, 6, 253-8.
- NISHINO, S. & KANBAYASHI, T. 2005. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev*, 9, 269-310.

- NISHINO, S., RIPLEY, B., OVEREEM, S., LAMMERS, G. J. & MIGNOT, E. 2000. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 355, 39-40.
- 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., COHEN, L. G., WASSERMANN, E. M., PRIORI, A., LANG, N., ANTAL, A., PAULUS, W., HUMMEL, F., BOGGIO, P. S., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2008. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1, 206-23.
- NITSCHKE, M. A., DOEMKES, S., KARAKOSE, T., ANTAL, A., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2007. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97, 3109-17.
- NITSCHKE, M. A., FRICKE, K., HENSCHKE, U., SCHLITTERLAU, A., LIEBETANZ, D., LANG, N., HENNING, S., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2003a. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553, 293-301.
- NITSCHKE, M. A., JAUSSI, W., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2004a. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1573-8.
- 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., NIEHAUS, L., HOFFMANN, K. T., HENGST, S., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & MEYER, B. U. 2004b. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 2419-23.
- NITSCHKE, M. A., NITSCHKE, M. S., KLEIN, C. C., TERGAU, F., ROTHWELL, J. C. & PAULUS, W. 2003b. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 114, 600-4.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527, 633-639.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-901.
- NITSCHKE, M. A., SCHAUBENBURG, A., LANG, N., LIEBETANZ, D., EXNER, C., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2003c. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15, 619-26.



- NITSCHKE, M. A., SEEBER, A., FROMMANN, K., KLEIN, C. C., ROCHFORD, C., NITSCHKE, M. S., FRICKE, K., LIEBETANZ, D., LANG, N., ANTAL, A., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2005. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 568, 291-303.
- NOHYNEK, H., JOKINEN, J., PARTINEN, M., VAARALA, O., KIRJAVAINEN, T., SUNDMAN, J., HIMANEN, S. L., HUBLIN, C., JULKUNEN, I., OLSEN, P., SAARENPAA-HEIKKILA, O. & KILPI, T. 2012. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*, 7, e33536.
- NUNEZ, A., RODRIGO-ANGULO, M. L., ANDRES, I. D. & GARZON, M. 2009. Hypocretin/Orexin neuropeptides: participation in the control of sleep-wakefulness cycle and energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol*, 7, 50-9.
- OHAYON, M. M. 2013. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med*, 14, 488-92.
- OHAYON, M. M., FERINI-STRAMBI, L., PLAZZI, G., SMIRNE, S. & CASTRONOVO, V. 2005. Frequency of narcolepsy symptoms and other sleep disorders in narcoleptic patients and their first-degree relatives. *J Sleep Res*, 14, 437-45.
- OKUN, M. L., LIN, L., PELIN, Z., HONG, S. & MIGNOT, E. 2002. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep*, 25, 27-35.
- OLIVIERO, A., DELLA MARCA, G., TONALI, P. A., PILATO, F., SATURNO, E., DILEONE, M., VERSACE, V., MENNUNI, G. & DI LAZZARO, V. 2005. Functional involvement of cerebral cortex in human narcolepsy. *J Neurol*, 252, 56-61.
- OLMA, M. C., DARGIE, R. A., BEHRENS, J. R., KRAFT, A., IRLBACHER, K., FAHLE, M. & BRANDT, S. A. 2013. Long-Term Effects of Serial Anodal tDCS on Motion Perception in Subjects with Occipital Stroke Measured in the Unaffected Visual Hemifield. *Front Hum Neurosci*, 7, 314.
- OVEREEM, S., VAN NUES, S. J., VAN DER ZANDE, W. L., DONJACOUR, C. E., VAN MIERLO, P. & LAMMERS, G. J. 2011. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med*, 12, 12-8.
- PARISH, J. M. 2013. Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. *Chest*, 143, 1489-99.

- PARTINEN, M., SAARENPAA-HEIKKILA, O., ILVESKOSKI, I., HUBLIN, C., LINNA, M., OLSEN, P., NOKELAINEN, P., ALEN, R., WALLDEN, T., ESPO, M., RUSANEN, H., OLME, J., SATILA, H., ARIKKA, H., KAIPAINEN, P., JULKUNEN, I. & KIRJAVAINEN, T. 2012. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*, 7, e33723.
- PATAKA, A. D., FRANGULYAN, R. R., MACKAY, T. W., DOUGLAS, N. J. & RIHA, R. L. 2012. Narcolepsy and sleep-disordered breathing. *Eur J Neurol*, 19, 696-702.
- PAULUS, W., ANTAL, A. & NITSCHKE, M. A. 2013. Physiological basis and methodological aspects of transcranial electric stimulation. In: ROSSINI, P. M. (ed.) *Transcranial Brain Stimulation*. Online publication: CRC Press.
- PELLETIER, S. J. & CICCETTI, F. 2015. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18.
- PHILIP, P., SAGASPE, P., LAGARDE, E., LEGER, D., OHAYON, M. M., BIOULAC, B., BOUSSUGE, J. & TAILLARD, J. 2010. Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med*, 11, 973-9.
- PIRULLI, C., FERTONANI, A. & MINIUSI, C. 2013. The role of timing in the induction of neuromodulation in perceptual learning by transcranial electric stimulation. *Brain Stimul*, 6, 683-9.
- PIZZA, F., JAUSSENT, I., LOPEZ, R., PESENTI, C., PLAZZI, G., DROUOT, X., LEUSEMENESCU, S., BEZIAT, S., ARNULF, I. & DAUVILLIERS, Y. 2015. Car crashes and central disorders of hypersomnolence: a french study. *PLoS One*, 10, e0129386.
- POPESCU, T., KRAUSE, B., TERHUNE, D. B., TWOSE, O., PAGE, T., HUMPHREYS, G. & COHEN KADOSH, R. 2016. Transcranial random noise stimulation mitigates increased difficulty in an arithmetic learning task. *Neuropsychologia*, 81, 255-64.
- POREISZ, C., BOROS, K., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2007. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72, 208-14.
- PRIORI, A. 2003. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*, 114, 589-95.
- PURPURA, D. P. & MCMURTRY, J. G. 1965. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-85.

- RADEMACHER, J., CAVINESS, V. S., JR., STEINMETZ, H. & GALABURDA, A. M. 1993. Topographical variation of the human primary cortices: implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. *Cereb Cortex*, 3, 313-29.
- RADMAN, T., RAMOS, R. L., BRUMBERG, J. C. & BIKSON, M. 2009. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul*, 2, 215-28, 228 e1-3.
- RANIERI, F., PODDA, M. V., RICCARDI, E., FRISULLO, G., DILEONE, M., PROFICE, P., PILATO, F., DI LAZZARO, V. & GRASSI, C. 2012. Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 107, 1868-80.
- REIS, J., SCHAMBRA, H. M., COHEN, L. G., BUCH, E. R., FRITSCH, B., ZARAHN, E., CELNIK, P. A. & KRAKAUER, J. W. 2009. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1590-5.
- ROGERS, A. E., ALDRICH, M. S. & LIN, X. 2001. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 24, 385-91.
- ROTH, B. 1976. Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*, 119, 31-41.
- ROTH, B., NEVSIMALOVA, S. & RECHTSCHAFFEN, A. 1972. Hypersomnia with "sleep drunkenness". *Arch Gen Psychiatry*, 26, 456-62.
- ROTH, T., DAUVILLIERS, Y., MIGNOT, E., MONTPLAISIR, J., PAUL, J., SWICK, T. & ZEE, P. 2013. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med*, 9, 955-65.
- RUOFF, C. M., REAVEN, N. L., FUNK, S. E., MCGAUGHEY, K. J., OHAYON, M. M., GUILLEMINAULT, C. & BLACK, J. 2016. High rates of psychiatric comorbidity in narcolepsy: findings from the burden of narcolepsy disease (BOND) study of 9,312 patients in the united states. *J Clin Psychiatry*.
- RUSH, S. & DRISCOLL, D. A. 1968. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47, 717-23.
- RUSSO, C., SOUZA CARNEIRO, M. I., BOLOGNINI, N. & FREGNI, F. 2017. Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke. *Neuromodulation*, 20, 215-22.
- SAIOTE, C., TURI, Z., PAULUS, W. & ANTAL, A. 2013. Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci*, 7, 435.

- SANDER, C., HEGERL, U., WIRKNER, K., WALTER, N., KOCALEVENT, R. D., PETROWSKI, K., GLAESMER, H. & HINZ, A. 2016. Normative values of the Epworth sleepiness scale (ESS), derived from a large german sample. *Sleep Breath*, 20, 1337-45.
- SAPER, C. B., CANO, G. & SCAMMELL, T. E. 2005. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol*, 493, 92-8.
- SAUTER, C., POPP, R., DANKER-HOPFE, H., BÜTTNER, A., WILHELM, B., BINDER, R., BÖHNING, W. & WEES, H.-G. 2007. Normative values of the german Epworth sleepiness scale. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 11, 272-8.
- SCAMMELL, T. E. 2015. Narcolepsy. *N Engl J Med*, 373, 2654-62.
- SCAMMELL, T. E., ARRIGONI, E. & LIPTON, J. O. 2017. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron*, 93, 747-65.
- SCHNEIDER, F. & FINK, G. R. 2013. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Berlin - Heidelberg, Springer Verlag.
- SILBER, M. H., KRAHN, L. E., OLSON, E. J. & PANKRATZ, V. S. 2002. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*, 25, 197-202.
- SINGH, A. K., MAHLIOS, J. & MIGNOT, E. 2013. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun*, 43, 26-31.
- SOWA, N. A. 2016. Idiopathic hypersomnia and hypersomnolence disorder: a systematic review of the literature. *Psychosomatics*, 57, 152-64.
- STACEY, W. C. & DURAND, D. M. 2000. Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons. *J Neurophysiol*, 83, 1394-402.
- STURM, W. & WILLMES, K. 2001. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage*, 14, 76-84.
- SZAKACS, Z., DAUVILLIERS, Y., MIKHAYLOV, V., POVERENNOVA, I., KRYLOV, S., JANKOVIC, S., SONKA, K., LEHERT, P., LECOMTE, I., LECOMTE, J. M. & SCHWARTZ, J. C. 2017. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 16, 200-7.
- TANG, M. F., HAMMOND, G. R. & BADCOCK, D. R. 2016. Are participants aware of the type and intensity of transcranial direct current stimulation? *PLoS One*, 11, e0148825.

- TE KULVE, M., SCHLANGEN, L. J., SCHELLEN, L., FRIJNS, A. J. & VAN MARKEN LICHTENBELT, W. D. 2017. The impact of morning light intensity and environmental temperature on body temperatures and alertness. *Physiol Behav*, 175, 72-81.
- TERNEY, D., CHAIEB, L., MOLIADZE, V., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2008. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*, 28, 14147-55.
- THAKRAR, C., PATEL, K., D'ANCONA, G., KENT, B. D., NESBITT, A., SELSICK, H., STEIER, J., ROSENZWEIG, I., WILLIAMS, A. J., LESCHZINER, G. D. & DRAKATOS, P. 2017. Effectiveness and side-effect profile of stimulant therapy as monotherapy and in combination in the central hypersomnias in clinical practice. *J Sleep Res*.
- THANNICKAL, T. C., MOORE, R. Y., NIENHUIS, R., RAMANATHAN, L., GULYANI, S., ALDRICH, M., CORNFORD, M. & SIEGEL, J. M. 2000. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27, 469-74.
- THOMANN, J., BAUMANN, C. R., LANDOLT, H. P. & WERTH, E. 2014. Psychomotor vigilance task demonstrates impaired vigilance in disorders with excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med*, 10, 1019-24.
- TON, T. G., WATSON, N. F., KOEPESELL, T. D. & LONGSTRETH, W. T. 2014. Narcolepsy and the sickness impact profile: a general health status measure. *Sleep Sci*, 7, 5-12.
- U.S. Xyrem® Multicenter Study Group, 2002. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy.
- VAN DEN HOED, J., KRAEMER, H., GUILLEMINAULT, C., ZARCONE, V. P., JR., MILES, L. E., DEMENT, W. C. & MITLER, M. M. 1981. Disorders of excessive daytime somnolence: polygraphic and clinical data for 100 patients. *Sleep*, 4, 23-37.
- VAN DER GROEN, O. & WENDEROTH, N. 2016. Transcranial random noise stimulation of visual cortex: stochastic resonance enhances central mechanisms of perception. *J Neurosci*, 36, 5289-98.
- VAN DOREN, J., LANGGUTH, B. & SCHECKLMANN, M. 2014. Electroencephalographic effects of transcranial random noise stimulation in the auditory cortex. *Brain Stimul*, 7, 807-12.
- VANNESTE, S., FREGNI, F. & DE RIDDER, D. 2013. Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial AC stimulation, and transcranial DC stimulation for tinnitus. *Front Psychiatry*, 4, 158.
- VEKSLER, B. Z. & GUNZELMANN, G. 2017. Functional equivalence of sleep loss and time on task effects in sustained attention. *Cogn Sci*.

- VERNET, C. & ARNULF, I. 2009. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep*, 32, 753-9.
- VERNET, C., LEU-SEMENESCU, S., BUZARE, M. A. & ARNULF, I. 2010. Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: beyond excessive sleepiness. *J Sleep Res*, 19, 525-34.
- VIJAYAKUMARI, A. A., KHAN, F. R., VARMA, R. P. & RADHAKRISHNAN, A. 2013. Can transcranial magnetic stimulation be used to evaluate patients with narcolepsy? *Neurol Sci*, 34, 1411-20.
- VOGEL, G. 1960. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry*, 3, 421-8.
- WANG, H. & PENG, R. Y. 2016. Basic roles of key molecules connected with NMDAR signaling pathway on regulating learning and memory and synaptic plasticity. *Mil Med Res*, 3, 26.
- WESTPHAL, T. 1877. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. Berlin: Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Berlin.
- WIEGAND, A., NIERATSCHKER, V. & PLEWNIA, C. 2016. Genetic modulation of transcranial direct current stimulation effects on cognition. *Front Hum Neurosci*, 10, 651.
- WISE, M. S., ARAND, D. L., AUGER, R. R., BROOKS, S. N. & WATSON, N. F. 2007. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*, 30, 1712-27.
- WOODS, A. J., ANTAL, A., BIKSON, M., BOGGIO, P. S., BRUNONI, A. R., CELNIK, P., COHEN, L. G., FREGNI, F., HERRMANN, C. S., KAPPENMAN, E. S., KNOTKOVA, H., LIEBETANZ, D., MINIUSI, C., MIRANDA, P. C., PAULUS, W., PRIORI, A., REATO, D., STAGG, C., WENDEROTH, N. & NITSCHKE, M. A. 2016. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*, 127, 1031-48.
- WORSCHING, J., PADBERG, F., HELBICH, K., HASAN, A., KOCH, L., GOERIGK, S., STOECKLEIN, S., ERTL-WAGNER, B. & KEESER, D. 2017. Test-retest reliability of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on functional MRI connectivity in healthy subjects. *Neuroimage*, 155, 187-201.
- WOZNIAK, D. R. & QUINNELL, T. G. 2015. Unmet needs of patients with narcolepsy: perspectives on emerging treatment options. *Nat Sci Sleep*, 7, 51-61.
- YOSS, R. E. & DALY, D. D. 1957. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 32, 320-8.
- ZACHARIEV, Z. & DJURKOVA, A. 1999. Clinico-polysomnographic diagnostics of narcolepsy-cataplexy. *Folia Med (Plovdiv)*, 41, 5-12.

- ZAGHI, S., ACAR, M., HULTGREN, B., BOGGIO, P. S. & FREGNI, F. 2010. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist*, 16, 285-307.
- ZORICK, F., ROEHRS, T., KOSHOREK, G., SICKLESTEEL, J., HARTSE, K., WITTIG, R. & ROTH, T. 1982. Patterns of sleepiness in various disorders of excessive daytime somnolence. *Sleep*, 5 Suppl 2, 165-74.

## A Anhang

### A.1 Ergänzende Tabellen Ergebnisteil

Tab. 10: PVT: tDCS, tRNS und Placebo im Gesamtkollektiv

<b>tDCS</b>	<b>n</b>	<b>tDCS prä</b>	<b>tDCS post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	26	3,55 (±0,68)	3,58 (±0,67)	T=-0.218; df=25; p=0.83
SD iRT (1/s)	26	0,64 (±0,14)	0,64 (±0,13)	T=0.065; df=25; p=0.95
Auslassungen	26	5,23 (±8,86)	5,04 (±10,60)	U=-0.000; p>0.99
Falsch-positive Reaktionen	26	1,15 (±1,16)	2,35 (±2,30)	U=-2.401; p=0.02
<b>tRNS</b>	<b>n</b>	<b>tRNS prä</b>	<b>tRNS post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	27	3,74 (±0,52)	3,64 (±0,62)	T=1.239; df=26; p=0.23
SD iRT (1/s)	27	0,68 (±0,14)	0,63 (±0,10)	T=1.988; df=26; p=0.06
Auslassungen	27	1,93 (±2,77)	3,52 (±6,57)	U=-0.909; p=0.36
Falsch-positive Reaktionen	27	2,04 (±2,49)	3,67 (±5,78)	U=-1.254; p=0.21
<b>Placebo</b>	<b>n</b>	<b>Plac. prä</b>	<b>Plac. post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	27	3,60 (±0,63)	3,65 (±0,63)	T=-0.651; df=26; p=0.52
SD iRT (1/s)	27	0,68 (±0,13)	0,65 (±0,14)	T=0.939; df=26; p=0.36
Auslassungen	27	4,59 (±8,55)	4,33 (±8,25)	U=-0.849; p=0.40
Falsch-positive Reaktionen	27	1,81 (±1,94)	2,44 (±2,55)	U=-1.054; p=0.29



Zu Tab. 10:

Reaktionsparameter in der PVT im Vorher-Nachher-Vergleich im Gesamtkollektiv, aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Behandlungsmodalitäten (tDCS, tRNS, Placebo) und Erhebungszeitpunkten (prä: vor Beginn der Stimulationsbehandlung; post: nach Ende der Stimulationsbehandlung) im t-Test (T=Teststatistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzwert) bzw. Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT für die entsprechende Behandlungsmodalität. Plac. = Placebo. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Tab. 13: Tag- und Nachtschlafverhalten im Studienverlauf**

Variablen	n	Baseline	Follow-up	Teststatistik
Anzahl Tagschlafphasen (pro Tag)	26	1,6 (±1,0)	1,8 (±1,2)	U=-0.629; p=0.53
Gesamtdauer Tagschlafphasen (Stunden)	26	1,5 (±1,6)	1,6 (±1,5)	U=-0.259; p=0.80
Nächtliche Bettzeit (Stunden)	26	8,0 (±1,3)	8,2 (±1,4)	U=-0.607; p=0.54
Tatsächliche nächtliche Schlafdauer (Stunden)	26	6,8 (±1,6)	7,1 (±1,6)	U=-1.611; p=0.11

Vergleich des Tag- und Nachtschlafverhaltens im Patientenkollektiv zwischen dem Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt (Tag 9±1) im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert). n = Absolute Patientenzahl.

**Tab. 14: Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf**

Modus	n	Median (Antwortmöglichkeit)	IQR
Baseline	29	4,0 („Mäßig beeinträchtigt“)	3
tDCS	29	2,0 („Minimal beeinträchtigt“)	3
tRNS	29	3,0 („Leicht beeinträchtigt“)	4
Placebo	29	3,0 („Leicht beeinträchtigt“)	3

Angaben zur Qualität des Nachtschlafs im Patientenkollektiv zum Baseline-Zeitpunkt sowie in den Folgenächten nach den Behandlungen mit tDCS, tRNS und Placebo. IQR = Interquartilsabstand. n = Absolute Patientenzahl. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Tab. 15: Einschlafverhalten während den tES-Behandlungen**

Modus	n	Vollständig wach	(Anteilig) Schlaf	Unsicher
tDCS	29	13 (44,8%)	15 (51,7%)	1 (3,4%)
tRNS	29	8 (27,6%)	18 (62,1%)	3 (10,3%)
Placebo	29	6 (20,7%)	18 (62,1%)	5 (17,2%)

Absolute und relative Häufigkeiten der Angaben zum Einschlafverhalten während den tES-Behandlungen im Patientenkollektiv, aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Behandlungsmodalitäten (tDCS, tRNS und Placebo). n = Absolute Patientenzahl. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tES = transkranielle Elektrostimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Tab. 17: PVT: tDCS in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Narkolepsie Typ 1</b>	<b>n</b>	<b>tDCS prä</b>	<b>tDCS post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	13	3,67 (±0,62)	3,56 (±0,72)	U=-0.943; p=0.35
SD iRT (1/s)	13	0,63 (±0,15)	0,63 (±0,14)	U=-0.035; p=0.97
Auslassungen	13	5,23 (±10,91)	6,77 (±14,39)	U=-0.449; p=0.65
Falsch-positive Reaktionen	13	1,08 (±1,32)	2,38 (±1,85)	U=-2.511; p=0.01
<b>Narkolepsie Typ 2</b>	<b>n</b>	<b>tDCS prä</b>	<b>tDCS post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	11	3,44 (±0,77)	3,65 (±0,61)	U=-1.423; p=0.16
SD iRT (1/s)	11	0,66 (±0,13)	0,66 (±0,12)	U=-0.089; p=0.93
Auslassungen	11	5,82 (±7,08)	2,45 (±3,50)	U=-1.407; p=0.16
Falsch-positive Reaktionen	11	1,27 (±1,10)	2,73 (±2,80)	U=-1.409; p=0.16

Reaktionsparameter in der PVT im Vorher-Nachher-Vergleich am Tag der Behandlung mit tDCS, aufgeschlüsselt nach den Subgruppen (Narkolepsie Typ 1 bzw. 2) und Erhebungszeitpunkten (prä: vor Beginn der Stimulationsbehandlung; post: nach Ende der Stimulationsbehandlung) im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT am Behandlungstag mit tDCS. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation.

**Tab. 18: PVT: tRNS in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Narkolepsie Typ 1</b>	<b>n</b>	<b>tRNS prä</b>	<b>tRNS post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	13	3,93 (±0,44)	3,78 (±0,47)	U=-1.083; p=0.30
SD iRT (1/s)	13	0,68 (±0,14)	0,62 (±0,11)	U=-1.433; p=0.15
Auslassungen	13	1,23 (±1,54)	1,85 (±3,56)	U=0.000; p>0.99
Falsch-positive Reaktionen	13	2,23 (±2,98)	2,23 (±3,79)	U=-0.201; p=0.84
<b>Narkolepsie Typ 2</b>	<b>n</b>	<b>tRNS prä</b>	<b>tRNS post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	12	3,57 (±0,53)	3,60 (±0,69)	U=-0.314; p=0.75
SD iRT (1/s)	12	0,67 (±0,15)	0,65 (±0,11)	U=-1.059; p=0.29
Auslassungen	12	2,08 (±2,68)	3,50 (±4,98)	U=-0.593; p=0.55
Falsch-positive Reaktionen	12	2,00 (±2,13)	5,75 (±7,36)	U=-2.003; p=0.05

Reaktionsparameter in der PVT im Vorher-Nachher-Vergleich am Tag der Behandlung mit tRNS aufgeschlüsselt nach den Subgruppen (Narkolepsie Typ 1 bzw. 2) und Erhebungszeitpunkten (prä: vor Beginn der Stimulationsbehandlung; post: nach Ende der Stimulationsbehandlung) im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT am Behandlungstag mit tRNS. PPVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Tab. 19: PVT: Placebo in den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Narkolepsie Typ 1</b>	<b>n</b>	<b>Placebo prä</b>	<b>Placebo post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	13	3,68 (±0,63)	3,67 (±0,56)	U=-0.664; p=0.51
SD iRT (1/s)	13	0,68 (±0,15)	0,63 (±0,13)	U=-0.902; p = 0.37
Auslassungen	13	5,46 (±11,27)	3,85 (±6,78)	U=-0.985; p=0.33
Falsch-positive Reaktionen	13	1,85 (±1,82)	2,31 (±2,78)	U=-0.416; p=0.68
<b>Narkolepsie Typ 2</b>	<b>n</b>	<b>Placebo prä</b>	<b>Placebo post</b>	<b>Teststatistik</b>
iRT (1/s)	12	3,53 (±0,68)	3,69 (±0,71)	U=-1.883; p=0.06
SD iRT (1/s)	12	0,66 (±0,12)	0,66 (±0,16)	U=-0.235; p=0.81
Auslassungen	12	3,92 (±5,66)	3,92 (±9,62)	U=-0.975; p=0.33
Falsch-positive Reaktionen	12	1,75 (±2,14)	2,58 (±2,39)	U=-1.205; p=0.23

Reaktionsparameter in der PVT im Vorher-Nachher-Vergleich am Tag der Placebo-Stimulation aufgeschlüsselt nach den Subgruppen (Narkolepsie Typ 1 bzw. 2) und Erhebungszeitpunkten (prä: vor Beginn der Stimulationsbehandlung; post: nach Ende der Stimulationsbehandlung) im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. n = Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT am Tag der Placebo-Stimulation. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit.

**Tab. 20: KSS-Gesamtwerte im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>tDCS</b>	<b>n</b>	<b>Median prä</b>	<b>Median post</b>	<b>IQR prä</b>	<b>IQR post</b>	<b>Teststatistik</b>
Narkolepsie Typ 1	14	4,0	4,0	2	1	U=-1.414; p=0.16
Narkolepsie Typ 2	13	5,0	4,0	3	2	U=-2.226; p=0.03
<b>tRNS</b>	<b>n</b>	<b>Median prä</b>	<b>Median post</b>	<b>IQR prä</b>	<b>IQR post</b>	<b>Teststatistik</b>
Narkolepsie Typ 1	14	4,0	3,5	3	2	U=-0.471; p=0.64
Narkolepsie Typ 2	13	5,0	4,0	4	2	U=-0.855; p=0.39
<b>Placebo</b>	<b>n</b>	<b>Median prä</b>	<b>Median post</b>	<b>IQR prä</b>	<b>IQR post</b>	<b>Teststatistik</b>
Narkolepsie Typ 1	14	4,0	4,0	3	2	U=-1.399; p=0.16
Narkolepsie Typ 2	13	4,0	4,0	4	3	U=-1.613; p=0.11

KSS-Werte, aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Behandlungsmodalitäten (tDCS, tRNS, Placebo), diagnostischen Subgruppen (Narkolepsie Typ 1 bzw. 2) und Erhebungszeitpunkten (prä: vor Beginn der Stimulationsbehandlung; post: nach Ende der Stimulationsbehandlung) und Vorher-Nachher-Effekt im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert). IQR = Interquartilsabstand. KSS = Karolinska Sleepiness Scale. n = Absolute Patientenzahl. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Tab. 22: Tag- und Nachtschlafverhalten im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Narkolepsie Typ 1</b>	<b>n</b>	<b>Baseline</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Teststatistik</b>
Anzahl Tagschlafphasen (pro Tag)	14	1,8 (±0,9)	1,9 (±0,9)	U=-0.142; p=0.89
Gesamtdauer Tagschlafphasen (Stunden)	14	1,8 (±1,6)	1,9 (±1,6)	U=-0.594; p=0.55
Nächtliche Bettzeit (Stunden)	14	7,8 (±1,2)	8,2 (±1,3)	U=-1.300; p=0.19
Tatsächliche nächtliche Schlafdauer (Stunden)	14	6,5 (±1,3)	7,1 (±1,5)	U=-1.855; p=0.06
<b>Narkolepsie Typ 2</b>	<b>n</b>	<b>Baseline</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Teststatistik</b>
Anzahl Tagschlafphasen (pro Tag)	10	1,3 (±0,9)	1,5 (±1,2)	U=-0.171; p=0.87
Gesamtdauer Tagschlafphasen (Stunden)	10	1,2 (±1,7)	1,3 (±1,5)	U=-0.561; p=0.57
Nächtliche Bettzeit (Stunden)	10	8,3 (±1,5)	8,2 (±1,8)	U=-0.308; p=0.76
Tatsächliche nächtliche Schlafdauer (Stunden)	10	6,8 (±2,0)	7,1 (±1,8)	U=-0.423; p=0.67

Vergleich des Tag- und Nachtschlafverhaltens zwischen dem Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt (Tag  $9\pm 1$ ) im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert), aufgeschlüsselt nach den Subgruppen Narkolepsie Typ 1 und 2. n = Absolute Patientenzahl.

**Tab. 23: Mediane Qualität des Nachtschlafs: Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Narkolepsie Typ 1</b>	<b>n</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
Baseline	14	4,0 („Mäßig beeinträchtigt“)	1
tDCS	14	2,0 („Minimal beeinträchtigt“)	2
tRNS	14	2,0 („Minimal beeinträchtigt“)	3
Placebo	14	2,0 („Minimal beeinträchtigt“)	3
<b>Narkolepsie Typ 2</b>	<b>n</b>	<b>Median (Antwortmöglichkeit)</b>	<b>IQR</b>
Baseline	13	5,0 („Deutlich beeinträchtigt“)	3
tDCS	13	2,0 („Minimal beeinträchtigt“)	4
tRNS	13	3,0 („Leicht beeinträchtigt“)	4
Placebo	13	3,0 („Leicht beeinträchtigt“)	3

Qualität des Nachtschlafs, aufgeschlüsselt nach Erhebungszeitpunkt bzw. Behandlungsmodalität (Baseline, tDCS, tRNS, Placebo) und Subgruppe (Narkolepsie Typ 1 bzw. 2). IQR = Interquartilsabstand. n = Absolute Patientenzahl. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.



**Tab. 24: Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf: Narkolepsie Typ 1 und 2**

<b>Narkolepsie Typ 1</b>	<b>n</b>	<b>Teststatistik</b>
Q_tDCS und Q_Baseline	14	U=-1.671; p=0.10; d=0.45
Q_tRNS und Q_Baseline	14	U=-2.063; p=0.04; d=0.55
Q_Placebo und Q_Baseline	14	U=-2.276; p=0.02; d=0.61
Q_tDCS, Q_tRNS, Q_Placebo und Q_Baseline	14	$X^2=6.681$ ; p=0.08; n=14
Q_tDCS, Q_tRNS und Q_Placebo	14	$X^2=0.378$ ; p=0.83; n=14
<b>Narkolepsie Typ 2</b>	<b>n</b>	<b>Teststatistik</b>
Q_tDCS und Q_Baseline	13	U=-2.066; p=0.04; d=0.57
Q_tRNS und Q_Baseline	13	U=-1.862; p=0.06; d=0.52
Q_Placebo und Q_Baseline	13	U=-2.754; p=0.01; d=0.76
Q_tDCS, Q_tRNS, Q_Placebo und Q_Baseline	13	$X^2=12.033$ ; p=0.01; n=13
Q_tDCS, Q_tRNS und Q_Placebo	13	$X^2=0.296$ ; p=0.86; n=13

Qualität des Nachtschlafs im Studienverlauf, aufgeschlüsselt nach Erhebungszeitpunkt bzw. Behandlungsmodalität (Q\_Baseline, Q\_tDCS, Q\_tRNS, Q\_Placebo) und Subgruppen (Narkolepsie Typ 1 bzw. 2) im Wilcoxon-Test (U=Teststatistik; p=Signifikanzwert; d=Cohen's d) bzw. Friedman-Test ( $X^2$ =Teststatistik; p=Signifikanzwert; n=Patientenzahl). n = Absolute Patientenzahl. Q\_Baseline = Durchschnittliche Qualität des Nachtschlafs in den zurückliegenden vier Wochen vor Studienbeginn. Q\_Placebo = Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach der Placebo-Behandlung. Q\_tDCS = Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach der tDCS-Behandlung. Q\_tRNS = Qualität des Nachtschlafs in der Folgenacht nach der tRNS-Behandlung. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation. tRNS = transkranielle Rauschstromstimulation.

**Tab. 26: PVT: tDCS, tRNS und Placebo: IH**

<b>tDCS</b>	<b>IH_1 prä</b>	<b>IH_1 post</b>	<b>IH_2 prä</b>	<b>IH_2 post</b>
iRT (1/s)	3,91	3,95	2,82	2,61
SD iRT (1/s)	0,67	0,71	0,51	0,57
Auslassungen	0	2	4	14
Falsch-positive Reaktionen	1	0	1	0
<b>tRNS</b>	<b>IH_1 prä</b>	<b>IH_1 post</b>	<b>IH_2 prä</b>	<b>IH_2 post</b>
iRT (1/s)	4,02	3,77	2,89	2,21
SD iRT (1/s)	0,70	0,64	0,66	0,54
Auslassungen	0	0	11	29
Falsch-positive Reaktionen	2	1	0	0
<b>Placebo</b>	<b>IH_1 prä</b>	<b>IH_1 post</b>	<b>IH_2 prä</b>	<b>IH_2 post</b>
iRT (1/s)	4,02	3,88	3,17	2,68
SD iRT (1/s)	0,78	0,69	0,66	0,76
Auslassungen	2	2	4	18
Falsch-positive Reaktionen	5	5	0	0

Reaktionsparameter in der PVT, aufgeschlüsselt nach den Behandlungsmodalitäten (tDCS, tRNS, Placebo) und Erhebungszeitpunkten (prä: vor Beginn der Stimulationsbehandlung; post: nach Ende der Stimulationsbehandlung) bei den beiden Patienten mit IH (Patient IH\_1 und IH\_2). 1/s = 1/Sekunde. iRT = Inverse mittlere Reaktionszeit. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit.

**Tab. 27: PVT-Messwerte im Studienverlauf: Übungs- bzw. Habituationseffekte**

<b>PVT-Parameter</b>	<b>Baseline (n=29)</b>	<b>Tag 1 prä (n=25)</b>	<b>Tag 2 prä (n=28)</b>	<b>Tag 3 prä (n=27)</b>
iRT (1/s)	3,63 (±0,55)	3,53 (±0,61)	3,73 (±0,62)	3,62 (±0,60)
SD iRT (1/s)	0,70 (±0,12)	0,69 (±0,15)	0,66 (±0,14)	0,64 (±0,12)
Auslassungen	3,66 (±7,12)	5,12 (±8,50)	3,43 (±8,05)	3,26 (±5,14)
Falsch-positive Reaktionen	2,72 (±3,64)	1,28 (±1,49)	2,04 (±2,59)	1,67 (±1,54)

Reaktionsparameter des Gesamtkollektivs in der PVT im chronologischen Studienverlauf von der Baseline-Messung bis hin zu den prä-interventionellen Messungen am ersten (Tag 1 prä), zweiten (Tag 2 prä) und dritten Behandlungstag (Tag 3 prä). 1/s = 1/Sekunde. iRT = inverse mittlere Reaktionszeit. Absolute Patientenzahl nach paarweisem Fallausschluss von Ausreißern >2,5 Standardabweichungen in der PVT für die entsprechende Behandlungsmodalität. PVT = Psychomotor Vigilance Task. SD iRT = Standardabweichung der inversen mittleren Reaktionszeit.

## A.2 Übersicht über Dropouts und fehlende Daten

Tab. 31: Übersicht über Dropouts und fehlende Daten

ID	Grunderkrankung	Fehlende Daten	Begründung
N_03	Narkolepsie Typ 2	Follow-up-Daten von Studientag 9	Schläfrigkeitsrelevante Medikamentenumstellung am Abend von Studientag 4
N_04	Narkolepsie Typ 2	Follow-up-Daten von Studientag 9	Schläfrigkeitsrelevante Medikamentenumstellung am Abend von Studientag 4 im Rahmen eines stationären Aufenthalts
N_11	Narkolepsie Typ 2	Follow-up-Daten von Studientag 9	Schläfrigkeitsrelevante Medikamentenumstellung an Studientag 8 im Rahmen eines stationären Aufenthalts
N_13	Narkolepsie Typ 2	Ausschluss aller erhobenen Daten (Screening und Studientag 1, 2, 3)	Ausscheiden aus der Studie nach fieberhaftem Infekt ab Studientag 3; Erneuter Einschluss in die Studie sechs Wochen später (ID: N_22)
N_23	Narkolepsie Typ 2	Ausschluss aller erhobenen Daten (Screening und Studientag 1)	Ausscheiden aus der Studie nach fieberhaftem Infekt ab Studientag 1

Übersicht über Dropouts und fehlende Daten mit Begründung. ID = Identifikationsnummer (N\_XX).

Mit Ausnahme der obengenannten fehlenden Daten sowie der als Ausreißer definierten PVT-Messwerte (vgl. Kap. 2.4.1) wurden die Datensätze der Patienten mit den fortlaufend vergebenen Identifikationsnummern N\_01 bis N\_31 vollständig in die Datenauswertung eingebracht.

### A.3 Umrechnung Stimulanzienkonsum

#### Kaffee

Kaffee:	80 mg	/	100 ml
Cappuccino:	27 mg	/	100 ml
Espresso:	110 mg	/	100 ml
Latte Macchiato:	11 mg	/	100 m

#### Tee

Grüner Tee:	10 mg	/	100 ml
Schwarzer Tee:	25 mg	/	100 ml

Folgende Maßeinheiten sind der Umrechnung zugrunde gelegt

Eine Tasse:	150 ml
Große Tasse/ Haferl:	250 ml

## A.4 Fragenkatalog CRF

### Basis- und Anamnesedaten

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Geschlecht:       Weiblich               Männlich

Schulabschluss: \_\_\_\_\_

Zahl absolvierter Schuljahre: \_\_\_\_\_, davon wiederholt: \_\_\_\_\_

Aus-/Weiterbildung: \_\_\_\_\_

Grunderkrankung:

- Narkolepsie mit Kataplexien
- Narkolepsie ohne Kataplexien
- Idiopathische Hypersomnie

Beschwerden ca. seit: \_\_\_\_\_

Klinisch gesicherte Diagnose:

- Seit wann? \_\_\_\_\_
- Wo diagnostiziert? \_\_\_\_\_

Hatten sie jemals...:

- |                              |                          |                            |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| ▪ Kataplexien?               | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| ▪ Eine Schlafähmung?         | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| ▪ Hypnagoge Halluzinationen? | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

Tagschlafepisoden:

- Wie oft im Durchschnitt pro Tag? \_\_\_\_\_
- Wie viele Stunden im Durchschnitt pro Tag? \_\_\_\_\_

Nachtschlaf:

- Zeit im Bett: \_\_\_\_\_
- Davon tatsächliche Schlafdauer in Stunden: \_\_\_\_\_

Bestehen weitere Begleiterkrankungen?       Ja               Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

---

---

---

## **Einschätzung Qualität des Nachtschlafs**

### **Durchschnittliche Qualität des Nachtschlafes**

Wie gut war Ihr Nachtschlaf im Durchschnitt in den letzten vier Wochen vor Behandlungsbeginn?

(Bitte Zutreffendes Ankreuzen)

- Nicht beeinträchtigt (sehr erholsam)
- Minimal beeinträchtigt
- Leicht beeinträchtigt
- Mäßig beeinträchtigt
- Deutlich beeinträchtigt
- Stark beeinträchtigt
- Sehr stark beeinträchtigt (überhaupt nicht erholsam)

### **Qualität des Nachtschlafs in der Nacht nach dem 1. / 2. / 3. Behandlungstag**

Wie gut war Ihr Schlaf in der letzten Nacht?

(Bitte Zutreffendes Ankreuzen)

- Nicht beeinträchtigt (sehr erholsam)
- Minimal beeinträchtigt
- Leicht beeinträchtigt
- Mäßig beeinträchtigt
- Deutlich beeinträchtigt
- Stark beeinträchtigt
- Sehr stark beeinträchtigt (überhaupt nicht erholsam)

### **tES – Behandlung an Tag 1 / 2 / 3**

Uhrzeit: Beginn 1. Behandlung \_\_\_\_ . \_\_\_\_ Uhr (Soll: 12.05 Uhr)

Beginn 2. Behandlung \_\_\_\_ . \_\_\_\_ Uhr (Soll: 12.43 Uhr)

Anmerkungen zu Messung und Stimulation: \_\_\_\_\_

Wie unangenehm war die Stimulation (Skala: 0-10 (kein–schwerster Schmerz))? \_\_\_\_\_

Nebenwirkungen: \_\_\_\_\_

### **Befragung zur heutigen Stimulation (an Tag 1 / 2 / 3)**

Wie hat sich die heutige Behandlung auf ihre Schläfrigkeit ausgewirkt?

(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Wurde sehr viel besser
- Wurde viel besser
- Wurde etwas besser
- blieb unverändert
- Wurde etwas schlechter
- Wurde viel schlechter
- Wurde sehr viel schlechter

Sind Sie während der tES-Behandlung eingeschlafen?

(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Ja, .....
  - Während der 1. Behandlung
  - Während der 2. Behandlung
  - Während beiden Behandlungen
- Nein
- Unsicher



### **Abschlussbefragung an Tag 9 ( $\pm 1$ )**

- Wenn Sie raten müssten, welche der Stimulationen war die Scheinbehandlung?
  - Sitzung Tag 1    ○ Sitzung Tag 2    ○ Sitzung Tag 3
  
- Tagschlafepisoden seit Ende der tES-Behandlungen:
  - Wie oft pro Tag? \_\_\_\_\_
  - Wie viele Stunden pro Tag? \_\_\_\_\_
  
- Nachtschlaf seit Ende der tES-Behandlungen:
  - Zeit im Bett: \_\_\_\_\_
  - Davon tatsächliche Schlafdauer in Stunden: \_\_\_\_\_

## **A.5 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt zunächst den Herren Prof. Dr. Rainer Rupprecht, Prof. Dr. Thomas Wetter, Dr. Peter Geisler, Prof. Dr. Berthold Langguth und PD Dr. Martin Schecklmann, dass Sie mir ermöglicht haben, meine Dissertation am Schlafmedizinischen Zentrum des Bezirksklinikums Regensburg in Kooperation mit dem Zentrum für Neuromodulation durchzuführen.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. Peter Geisler für die ausgezeichnete fachliche Betreuung dieser Arbeit und Herrn Dr. Martin Schecklmann für die äußerst wertvolle methodische und wissenschaftliche Unterstützung in allen Phasen der Bearbeitung meiner Dissertation.

Des Weiteren danke ich Frau Helene Niebling und Frau Ulrike Stadler für die immer zuverlässige Durchführung der tES-Behandlungen und für die sehr angenehme Zusammenarbeit.

Auch allen weiteren Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums Regensburg, insbesondere Frau Annette Suttner, Frau Karin Völlner und Frau Maria Wiechmann, möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich meinen Dank für ihre tatkräftige praktische Hilfe bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Studie zum Ausdruck bringen.

Zuletzt richte ich ein großes Dankeschön an alle Patienten, die bereitwillig und unentgeltlich an der Therapiestudie teilgenommen haben und somit maßgeblich zur Realisierung meiner Dissertation beigetragen haben.