

Aus dem Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Chefarzt: Professor Dr. med. J.B. Aldenhoff)
im Universitätsklinikum Schleswig – Holstein, Campus Kiel
an der Christian – Albrechts – Universität zu Kiel

Einfluss von Olanzapin auf den Schlaf und das deklarative Gedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

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

vorgelegt von

Izabela Serafin
aus Kattowitz

Kiel 2009

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. R. Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Baron, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen
Prüfung: 19.10.2009

Zum Druck genehmigt,
Kiel, den 19.10.2009

gez. Prof. Dr. J. Volkmann, Klinik für Neurologie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen zum Schlaf.....	1
1.2 Grundlagen zum Gedächtnis.....	6
1.3 Grundlagen zur Schizophrenie.....	7
1.4 Grundlagen zur Powerspektralanalyse.....	15
1.5 Fragestellung.....	18
2. Methodik.....	19
2.1 Patienten.....	19
2.2 Studiendesign.....	19
2.3 Polysomnographie und Powerspektralanalyse.....	21
2.4 Neuropsychologische Testung und Fragebögen.....	23
2.5 Statistik.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientenkollektiv und Medikation.....	28
3.2 Begleittestung.....	31
3.3 Klassische Schlafparameter des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht.....	33
3.4 Schlafragebögen.....	35
3.5 Neuropsychologische Testung des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht...	36
3.6 Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis in der Basisnacht.....	38
3.7 Vergleich der Placebo- und der Verumgruppe hinsichtlich der Schlafparameter und allgemeiner Parameter.....	41
3.8 Einfluss von Placebo bzw. Olanzapin auf den Schlaf.....	43
3.9 Vergleich zwischen der Verum- und der Placebogruppe hinsichtlich der Gedächtnistestung in der Basisnacht.....	45
3.10 Einfluss von Placebo bzw. Olanzapin auf das Befinden und die neuropsychologische Leistung.....	46
3.11 Powerspektralanalyse.....	50

4. Diskussion.....	52
4.1 Patientenkollektiv.....	52
4.2 Medikation.....	52
4.3 Klassische Schlafparameter der schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.....	53
4.4 Neuropsychologische Testung des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht...	54
4.5 Schlaf und Gedächtnis.....	56
4.6 Olanzapin und Schlaf.....	58
4.7 Olanzapin und Gedächtnis.....	59
4.8 Powerspektralanalyse.....	61
5. Beantwortung der Hypothesen und der Fragestellung.....	62
6. Zusammenfassung.....	63
7. Literaturverzeichnis.....	65
8. Anhang.....	74
Danksagung.....	80
Lebenslauf.....	80

1. Einleitung

1.1 Grundlagen zum Schlaf

Seitdem es Aserinsky und Kleitmann erstmals gelang, einen elektroenzephalographischen Nachweis von REM-Schlaf durchzuführen [1953], wurde deutlich, dass der Schlaf vielmehr als der zuvor geglaubte passive Zustand ist, sondern dass es sich um einen phasenhaft auftretenden „aktiven Verhaltenszustand“ handelt.

Er ist gekennzeichnet durch Bewusstseinsminderung bei jederzeitiger Erweckbarkeit durch Reize und Umstellung des Vegetativums mit Bradykardie, Kreislauf- und Muskelhypotonie und verminderter Ansprechbarkeit des Atemzentrums.

Doch die Frage, warum wir schlafen, konnte immer noch nicht eindeutig beantwortet werden. Neben Hypothesen hinsichtlich der Erholung und Energiegewinnung, konnte auch ein Zusammenhang mit kognitiven Leistungen und Gedächtniskonsolidierung beschrieben werden [Stickgold et al. 2001]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bestimmte Gedächtnisleistungen bestimmten Schlafstadien zugeordnet werden können [Smith 1995, Rauchs et al. 2005]. Bei Störung oder Verminderung bestimmter Schlafstadienanteile kommt es zu einer verminderten Abrufleistung bestimmter Gedächtnisanteile am nächsten Morgen.

Mit der Elektroenzephalographie steht eine Methode zur Verfügung, die es erlaubt, den Schlafverlauf fortlaufend aufzuzeichnen, ohne ihn zu stören.

Ähnlich wie beim EKG ist es möglich, Potentialschwankungen der Hirnrinde im Bereich der Schädeldecke abzuleiten. Im Wesentlichen spiegeln sich darin erregende synaptische Potentiale (EPSP) der Pyramidenzellen wider. Eine geringere Rolle spielen hemmende synaptische Potentiale (IPSP) der Pyramidenzellen, da bei ihnen die extrazellulären Ströme wesentlich kleiner als bei den EPSP sind.

Eine positive Potentialschwankung im EEG (vereinbarungsgemäß Ausschlag nach unten) wird durch erregende synaptische Potentiale in den tieferen Schichten der Hirnrinde (besonders 4. Schicht mit Zustrom der spezifischen thalamischen Afferenzen) oder hemmende Potentiale bzw. Nachlassen der Erregung in den oberen Schichten verursacht. Hingegen führt eine Erregung in den oberflächlichen Schichten (durch unspezifische thalamische Afferenzen, Kommissuren- und Assoziationsfasern) zu einer negativen Potentialschwankung im EEG (vereinbarungsgemäß Ausschlag nach oben) [Schmidt, Thews 2000].

Um in Diagnostik und Forschung Vergleiche zu erleichtern, ist die Schlafableitung in den Kriterien des „Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects“ (Rechtschaffen und Kales 1968) standardisiert worden.

Neben dem EEG werden auch ein Elektrookulogramm und ein Elektromyogramm abgeleitet, um die Zuordnung der Hirnpotentiale zu den jeweiligen Schlafstadien zu ermöglichen.

Nachdem das EEG an den vorgeschriebenen Punkten der Kopfhaut befestigt wird, können die Potentialschwankungen der unterschiedlichen Hirnregionen abgeleitet werden. Je nach Frequenz und Amplitude der Potentialschwankungen können diese in unterschiedliche Frequenzbänder eingeteilt werden. Man unterscheidet hierbei die Alpha-, Beta-, Gamma-, Theta- und Delta-Wellen. Das EEG spiegelt in den Frequenzen und Amplituden seiner Wellen den Aktivitätszustand der Hirnrinde wider:

EEG im wachen Zustand:

Bei einem wachen, sich aber in einem entspannten Zustand (geschlossene Augen) befindenden, Erwachsenen herrschen vor allem EEG-Wellen mit einer Frequenz von 8-12 Hz vor. Diese werden als Alpha-Wellen bezeichnet. Sie sind besonders über dem Okzipitalhirn deutlich ausgeprägt und treten typischerweise synchronisiert auf, d.h. an einem Ableitpunkt gleichen sich die EEG-Wellen hinsichtlich Frequenz und Amplitude.

EEG bei Aufmerksamkeit und Lernen:

Beim Öffnen der Augen bzw. bei anderen Sinnesreizen oder geistiger Tätigkeit verschwinden die Alpha-Wellen (Alpha-Blockade). Es treten stattdessen insbesondere frontal zentral Beta-Wellen auf, die eine höhere Frequenz (15-30 Hz) und eine niedrigere Amplitude als die Alpha-Wellen aufweisen, auch ist das EEG dann meist desynchronisiert.

Wellen über 30 Hz bezeichnet man als Gamma-Wellen, diese können bei Lern- und Aufmerksamkeitsprozessen auftreten.

EEG beim Schlafen:

Es werden fünf verschiedene Schlafstadien unterschieden, die beim gesunden Menschen hintereinander durchlaufen werden.

Stadium 1: Dieses Stadium ist ein Übergangsstadium zwischen Wachen und Schlafen und wird auch als Leichtschlafstadium bezeichnet. Die Alpha-Wellen verschwinden zugunsten der nun vorherrschenden höheramplitudigen Theta-Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hz. Die Augäpfel beginnen sich langsam hin- und herzubewegen, ruckartige Muskelzuckungen und traumartige Eindrücke können vorkommen. Die in diesem Stadium kurz vor dem Einschlafen

vorkommenden Vertexzacken mit extrem hoher Amplitude werden auch als „physiologischer Einschlafmoment“ bezeichnet.

Stadium 2: Ab diesem Stadium beginnt der eigentliche Schlaf. Im EEG herrschen Theta-Wellen (4-7Hz) vor. Es tauchen hier zum ersten mal kurz dauernde typische Wellenmuster auf, die als Schlafspindeln und K-Komplexe bezeichnet werden. Letztere geben einen Hinweis darauf, dass das schlafende Gehirn Außenreize wahrnimmt und auf diese reagiert. Die Funktion der Schlafspindeln ist es vermutlich, das Gehirn gegen Außenreize abzuschirmen und so den Schlaf zu schützen. Der Muskeltonus ist erniedrigt und es sind keine Augenbewegungen beobachtbar.

Stadium 3: Ab diesem Stadium beginnt der Tiefschlaf, der auch als „slow wave sleep“ (SWS) bezeichnet wird. Hochamplitudige Delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,5-4 Hz sind mit einer Häufigkeit von 20-50% vertreten. Schlafspindeln und K-Komplexe treten kaum noch auf. Der Muskeltonus ist erniedrigt und es sind keine Augenbewegungen sichtbar.

Stadium 4: Dieses Stadium wird auch dem Tiefschlaf zugeordnet und stellt den tiefsten Schlaf dar. Die Delta-Wellen kommen mit einem Anteil von über 50% vor.

Auch hier herrscht ein erniedrigter Muskeltonus vor, es treten keine Augenbewegungen auf.

REM-Schlaf: Der Tiefschlaf geht in ein dem EEG des Stadium 1 vergleichbares Stadium mit schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movement) über. Dem REM-Schlaf werden die Schlafstadien 1-4 als Non-REM-Schlaf gegenübergestellt.

Der REM-Schlaf wird auch als Traumschlaf bezeichnet, in dieser Zeit wird aktiv-handelnd und emotional geträumt. Das EEG gleicht dem des Stadium 1. Charakteristisch sind die „Sägezahn-Wellen“, die kurz vor oder zu Beginn des REM-Schlafes auftreten.

Im Gegensatz zum Wachzustand ist in diesem Stadium beim gesunden Menschen der Muskeltonus stark erniedrigt, auch ist die Weckschwelle jetzt sehr hoch.

Mit dem ersten REM-Schlaf ist der komplette erste Schlafzyklus abgeschlossen. Im Laufe einer Nacht werden die einzelnen Schlafstadien mehrfach durchlaufen. Eine Nacht besteht aus etwa 4-5 Schlafzyklen, die jeweils eine Dauer von etwa 1,5 Stunden haben.

Das Maximum des Tiefschlafs mit den Stadien 3 und 4 liegt im ersten Zyklus und nimmt dann stetig über die Nacht ab. Im Gegensatz dazu nimmt die Dauer der REM -Phasen im Laufe der Nacht von ca. 5-10 min bis auf 20-30 min zu. Auch gehen die späteren REM-Episoden mit einer höheren Augenbewegungsichte und einem verlängerten und intensiveren Träumen einher (s.Abb.1).

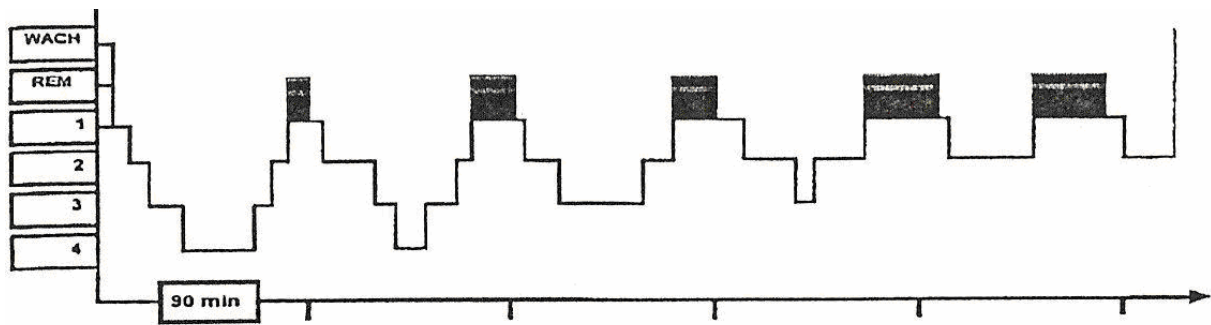


Abb.1: Idealtypische Darstellung des Schlafprofils eines Gesunden

Die ersten drei Schlafzyklen werden als Kernschlaf bezeichnet, dieser ist für den Menschen essentiell. Das Auslassen der folgenden Schlafzyklen (Optional - oder Füllschlaf) führt zu geringen Störungen.

Der Anteil der Gesamtschlafzeit am Tag und das jeweilige Verhältnis von REM - bzw. Non - REM-Zeit am Gesamtschlaf variieren je nach Lebensalter.

So nimmt die Gesamtschlafzeit im Laufe des Lebens ab. Während sie beim Neugeborenen noch durchschnittlich 16 Stunden beträgt, sinkt sie bei über 50jährigen auf durchschnittliche sieben Stunden pro Tag ab. Auch nimmt der relative Anteil des Tiefschlafes (Stadium 3 und 4) am Gesamtschlaf im Erwachsenenalter kontinuierlich ab. Stadium 1 und 2 hingegen nehmen ab dem 14. Lebensjahr zu. Der REM- Schlaf macht beim Neugeborenen 50% des Gesamtschlafs aus. Der Anteil sinkt bis zum 14. Lebensjahr auf etwa 20% und bleibt danach konstant.

In einem Modell, das die Regulierung des Schlafes und des Aktivitätszustandes des Gehirns beschreibt, nimmt das aufsteigende, im medialen Hirnstamm gelegene, retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) eine zentrale Bedeutung ein. Diese mesenzephalische Reticulärformation besteht aus einer heterogenen Gruppe von Kerngebieten, wobei die cholinergen und adrenergen Zellen aufsteigende Verbindungen zu unterschiedlichen subkortikalen Gehirnbereichen, vor allem aber zum Thalamus, aufweisen. Dieses auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnete Kerngebiet wird sowohl in seinem sensorischen als auch retikulären Anteil von der ARAS erreicht.

Der retikuläre Anteil des Thalamus hat einen inhibitorischen Effekt auf den sensorischen Anteil.

Während des Wachzustands inhibiert die ARAS den retikulären Thalamus, wirkt also indirekt stimulierend auf den sensorischen Thalamus, und stimuliert zusätzlich den sensorischen Anteil. Dieser leitet sensorische Informationen vermehrt an den Kortex weiter.

Umgekehrt verhält es sich im Schlaf, wenn die ARAS stimulierend auf den inhibitorischen retikulären Anteil und inhibierend auf den sensorischen Thalamus wirkt. Es werden nun weniger Informationen an den Kortex geleitet, das Gehirn wird abgeschirmt [Schmidt, Thews 2000].

Das Schlaf-Wach-Verhalten unterliegt einer zirkadianen Periodik, die durch endogene Oszillatoren (Zeitgeber) im Zentralnervensystem gesteuert wird. Der Grundrhythmus beträgt ungefähr 25 Stunden und wird durch äußere Reize auf eine 24-Stunden-Periodik eingestellt. Ein zentraler Schlaf-Wach-Oszillator ist der Nucleus suprachiasmaticus. Über eine pulsatile Hormonfreisetzung und rhythmische Entladung seiner Neurone überträgt er seinen endogenen Rhythmus, der in seinen Zellen erzeugt wird, an andere Kernstrukturen. Es sind jedoch immer mehrere subkortikale Hirnstrukturen und deren Neuromodulatoren fürs Wachen und die verschiedenen Schlafstadien verantwortlich, deren Funktion bisher noch nicht eindeutig geklärt werden konnte [Jones 1994].

Die REM-Perioden werden von einem Oszillator im 90-Minuten-Abstand beeinflusst, der Tiefschlaf wird homöostatisch reguliert und ist abhängig von Intensität und Dauer der vorangegangenen körperlichen und geistigen Aktivität.

1.2 Grundlagen zum Gedächtnis

Das menschliche Gedächtnis ist Gegenstand verschiedener Klassifikationssysteme, die häufigste Unterscheidung ist die zwischen dem deklarativen und dem prozeduralen Gedächtnis [Schacter & Tulving 1994, Squire & Zola 1996]. Das deklarative Gedächtnis, auch Wissensgedächtnis genannt, ist für den Erwerb und die Wiedergabe von Wissen und Ereignissen nötig. Demzufolge wird es auch in das semantische (Wissen) und das episodische (Ereignisse) Gedächtnis unterteilt. Ein bewusster Zugriff zum Gedächtnis ist hierbei nötig. Ein funktionierendes deklaratives Gedächtnis ist vor allem an einen intakten medialen Temporallappen, den Hippokampus und Teile des limbischen Systems geknüpft. Eine beidseitige Zerstörung des Hippokampus führt zu einer anterograden Amnesie, bei der eine Überführung von neuen Informationen ins Langzeitgedächtnis gestört ist. Dieses Phänomen wird mit der im Hippokampus stattfindenden Langzeitpotenzierung in Verbindung gebracht. Darunter versteht man eine Erhöhung der Amplitude und der Dauer exzitatorischer postsynaptischer Potentiale über Stunden, Tage oder sogar Wochen nach einer repetitiven elektrischen Reizung der Neurone. Biochemisch ist daran das Binden von Glutamat an den postsynaptischen NMDA-Rezeptor beteiligt. Durch die Langzeitpotenzierung werden neue synaptische Verbindungen geknüpft und die Anzahl der Rezeptoren für Glutamat wird erhöht [Wilson & McNaughton 1994].

Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis sind unter dem als Verhaltensgedächtnis bezeichneten prozeduralen Gedächtnis mehrere Lernmechanismen wie nichtassoziatives Lernen (Habituation und Sensibilisierung), klassische Konditionierung, Priming (Effekte von Erwartungen) und das Erlernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten zusammengefasst [Zimbardo 1995]. Dieses erfolgt unbewusst und ist von den beteiligten sensomotorischen Systemen und den Basalganglien abhängig.

Die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte scheint abhängig vom Tiefschlaf zu sein, während das prozedurale Lernen an den REM-Schlaf gebunden zu sein scheint [Plihal und Born 1997, Smith 2001, Rauchs et al. 2005].

Dennoch kann bei der Gedächtnisbildung nicht strikt zwischen beiden Gedächtnisformen getrennt werden, es handelt sich vielmehr um ein integriertes System.

Für die Gedächtnisbildung sind unterschiedliche Schritte nötig:

1. Enkodierung: die Transformation eines Reizes in einen neuronalen Code, den das Gehirn verarbeiten kann
2. Speicherung: die Aufbewahrung dieses enkodierten Materials
3. Abruf: das spätere Wiederfinden des gespeicherten Materials

Je nach Zeitspanne zwischen Darbietung und Reproduktion einer dargebotenen Information unterscheidet man:

- Ultrazeitgedächtnis: unmittelbares Behalten ca. zwei Sekunden lang, dieses ist eine Art Eingangsstufe des Speicherprozesses
- Kurzzeitgedächtnis: Speicherzeit nur bis zu 20 Sekunden, wenn wir den Informationen keine besondere Aufmerksamkeit schenken oder sie nicht wiederholen; eine Selektion findet hier statt
- Langzeitgedächtnis: Speicherzeit Tage bis zeitlebens

1.3 Grundlagen zur Schizophrenie

Die Schizophrenien stellen eine heterogene Gruppe von im Allgemeinen schwerwiegenden psychischen Störungen dar, die das Erleben, Verhalten und Befinden des Patienten beeinträchtigen. Obwohl unter den heutigen Behandlungsbedingungen längst nicht alle Patienten einen ungünstigen Verlauf zeigen, ist die Schizophrenie eine prognostisch schwerwiegende psychiatrische Erkrankung und stellt für den Patienten und seine Angehörigen, nicht zuletzt wegen der mit der Erkrankung einhergehenden beeinträchtigten kognitiven Funktionen, ein schweres Schicksal dar. Diese Beeinträchtigung im kognitiven Bereich wurde bereits von Kraepelin beobachtet und das Krankheitsbild der Schizophrenie 1896 von ihm erstmals als „Dementia praecox“ beschrieben. Kraepelin beobachtete, dass sich die „Dementia praecox“ im 2. und 3. Lebensjahrzehnt manifestiert und stetig voranschreitend zu einem quasi dementiellen Abbau führt. Zusammen mit Wahn, Halluzinationen, psychomotorischen Auffälligkeiten und sozialem Rückzug waren die kognitiven Störungen für Kraepelin kennzeichnend und damit für Verlauf und Ausgang der Erkrankung entscheidende Charakteristika. Im Gegensatz dazu betonte Eugen Bleuler die im Querschnitt erfassbare Symptomatik und führte 1911 erstmals den Begriff der Schizophrenie ein. Er hielt

den Begriff der „Dementia praecox“ für entbehrlich, da er viele Fälle beobachtet hatte, die spät begannen und keinen progredienten Verlauf aufwiesen.

Die Schizophrenie kommt in allen Ländern, Kulturen und Klimazonen in etwa gleich häufig vor.

Die Prävalenz beträgt etwa 1%. Die Wahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken, ist für beide Geschlechter gleich, wobei das Prädilektionsalter bei Männern im 21. Lebensjahr, bei Frauen fünf Jahre später liegt. Die Mortalität innerhalb der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöht, was vor allem auf die erhöhte Suizidrate zurückzuführen ist. Die Schizophrenien treten häufig gemeinsam mit anderen psychischen Störungen auf, wobei die höchsten Komorbiditätsraten für Suchterkrankungen bestehen.

Obwohl die in den letzten zwei Jahrzehnten betriebene klinische, epidemiologische und vor allem neurobiologische Forschung einen großen Erkenntnisgewinn erbracht hat, ist heute dennoch die genaue Ursache der Erkrankung an Schizophrenie unbekannt.

Der Krankheit wird eine multifaktorielle Genese zugrunde gelegt. Man muss auch annehmen, dass Subtypen der Schizophrenien durch unterschiedliche pathogenetische Faktoren bedingt sind. Ein integratives Modell zur Ätiologie der Schizophrenie stellt das ursprünglich von Zubin und Spring [1977] entwickelte Vulnerabilitäts-Stress-Modell dar. Dieses postuliert, dass es durch verschiedene genetische und entwicklungsbiologische Faktoren zu neuropathologischen und/oder biochemischen Veränderungen im Gehirn kommt, die schon lange vor dem Erkrankungsausbruch bestehen. Diese stellen eine „Vulnerabilität“ für das Gehirn dar, die alleine aber nicht zur Erkrankung führt. Zusätzlich muss ein Umweltfaktor von außen auf das Gehirn einwirken, wodurch es wegen seiner verminderten Kompensationsmechanismen zum Erkrankungsausbruch kommt [Maynard et al. 2001].

Die familiäre Häufung der Schizophrenien wird als Indiz für einen genetischen Einfluss angesehen [Cannon et al. 1998]. Viele Studien bestätigen, dass das Erkrankungsrisiko mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu einer Person, die an Schizophrenie erkrankt ist, zunimmt. Auch werden Veränderungen in verschiedenen Transmittersystemen mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Die Dopaminhypothese wurde von Synder und Larson Anfang der 70er Jahre formuliert, in der prä- und postsynaptische Regulationsstörungen des Dopaminstoffwechsels postuliert werden. Dieses führt zu einer dopaminergen Überaktivität in limbischen Hirnregionen, was an der Verursachung produktiv-psychotischer Symptome verantwortlich sein könnte, und zu einer Unteraktivität im Frontalhirn, die in der Ausbildung negativer Symptome resultiert [Berger 1999]. Hierfür sprechen auch die antipsychotische

Wirkung von Neuroleptika, die eine antagonistische Wirkung am Dopaminrezeptor besitzen, und gleichzeitig die Verbesserung von Negativsymptomen durch Dopaminagonisten.

Ergänzend zur Dopaminhypothese wird seit den 90er Jahren die Glutamathypothese diskutiert, die von einer glutamergen Unteraktivität ausgeht [Olney & Farber 1995]. Ein Hinweis hierfür liefert die antagonistisch am Glutamatrezeptor wirkende Droge Phencyclidin, die einer Schizophrenie ähnelnde psychotrope Effekte besitzt und neben einer Positiv- auch eine Negativsymptomatik auslöst [Newcomer 1999, Greene 2001]. Wie in vitro gezeigt werden konnte, vermag Phencyclidin auch die Induktion der für kognitive Prozesse wichtigen Langzeitpotenzierung zu verhindern [Collingridge & Bliss 1987]. In vivo konnte eine Störung der Gedächtniskonsolidierung nach Training des räumlichen Gedächtnisses unter Phencyclidin bei Menschen und Ratten beobachtet werden [Morris et al. 1986, Jentsch et al. 1997].

Auch wird eine Beteiligung des serotonergen Systems vermutet. Die Wirksamkeit atypischer Neuroleptika wie Olanzapin oder Clozapin, die antagonistisch am 5-HT₂ Rezeptor wirken, spricht dafür.

Durch verbesserte neuroradiologische Methoden konnten bei schizophrenen Patienten neuropathologische Unterschiede im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden. So wurden erweiterte Seitenventrikel, erweiterte dritte Ventrikel sowie Hirnfurchen und Volumenminderungen der grauen Substanz in limbischen Regionen des Temporallappens beschrieben [Raz und Raz 1990, Davidson und Heinrichs 2003, Kasai et al. 2003].

Man geht auch immer mehr davon aus, dass die Schizophrenie als neuronale Netzwerkstörung angesehen werden kann, bei der die Koordination im Zusammenwirken vom limbischen System, Frontallappen, Thalamus, Basalganglien und Kleinhirn gestört ist.

Neuere Hypothesen sehen in der Schizophrenie eine Hirnentwicklungsstörung, die genetisch oder durch Umweltfaktoren verursacht worden ist. So werden zum Beispiel eine „Minimal brain Dysfunction“ nach perinatalen Schäden und virale Infektionen im Mutterleib diskutiert [Pearce 2001, Karlsson 2003].

Die Diagnose der Schizophrenie basiert heute allein auf dem psychopathologischen Befund und der Verlaufsbeobachtung. Zudem muss eine organische Ursache ausgeschlossen sein.

Bisher gibt es keinen Parameter und kein psychopathologisches Symptom, das spezifisch für die Schizophrenie ist.

Die Symptomklassifikationen von E. Bleuler (1857-1939) und Kurt Schneider (1887-1967) haben noch heute bei der Diagnosestellung große Bedeutung. E. Bleuler teilte die Symptome in

Grundsymptome wie formale Denkstörungen, Störungen der Affektivität, Antriebsstörungen und Autismus und in akzessorische Symptome wie Wahn, Halluzinationen und katatone Symptome ein.

Kurt Schneiders Konzept beschrieb die Symptome 1. und 2. Ranges. Zu den Symptomen 1. Ranges zählte er die Wahnwahrnehmung, akustische Halluzinationen, Gedankenlautwerden und den Gedankenentzug. Wahneinfall, Veränderungen des Affekts und nicht-akustische Halluzinationen wurden von ihm unter den Symptomen 2. Ranges zusammengefasst. In den Diagnosekriterien der ICD10 werden heute neben den Grundsymptomen Bleulers und der von Kraepelin betonten Bedeutung des Verlaufs insbesondere die Erst- und Zweitrangsymptome nach Kurt Schneider berücksichtigt.

Schizophrene Erkrankungen nach ICD-10:

1) Mindestens eines der folgenden Merkmale:

- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug
- Kontrollwahn, Beeinflussungswahn
- Halluzinationen, besonders kommentierende oder dialogisierende Stimmen
- Bizarrer Wahn

2) Oder mindestens zwei der folgenden Merkmale:

- andere Halluzinationen
- formale Denkstörungen
- katatone Symptome
- negative Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachter Affekt
- charakteristische Symptomatik mindestens 1 Monat
- keine nachweisbare organische Ursache

Obwohl es kein pathognomonisches Symptom gibt und diese je nach Subtyp der Schizophrenie stark voneinander abweichen können, lassen sich bei schizophrenen Patienten charakteristische Symptome wie Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, formale Denkstörungen, affektive Störungen und katatone Symptome hervorheben.

Die beschriebenen Symptome können in eine Positivsymptomatik mit Wahn, Halluzinationen und Ich-Störungen und eine Negativsymptomatik, zu der sozialer Rückzug, Affektverflachung, Verarmung von Sprache und Apathie gerechnet werden, eingeteilt

werden. In der Prodromalphase einer Schizophrenie ist oft eine Negativsymptomatik vorherrschend, diese geht dann in eine produktive Erkrankungsphase über, die akut oder auch chronisch beginnen kann und dann in einer Residualphase mündet, die oft durch Negativsymptome gekennzeichnet ist, jedoch auch von Positivsymptomen unterbrochen werden kann.

Um der Heterogenität der Symptome bei den schizophrenen Patienten gerecht zu werden, wird die Schizophrenie in unterschiedliche Untertypen eingeteilt.

Dabei werden der paranoid-halluzinatorische, der hebephrene, der katatone, der Residualtyp, die Schizophrenia simplex und der schizoaffektive Typ unterschieden. Den häufigsten Subtyp stellt hierbei die Gruppe der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenien dar, die sich durch Wahn, Stimmenhören und Ich-Störungen (Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung und Willensbeeinflussung) auszeichnet.

Neben den beschriebenen Symptomen wurden basale Defizite schizophrener Patienten hinsichtlich der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen beschrieben [Bilder 1995, Goldberg 1995]. Innerhalb diverser Schwierigkeiten im kognitiven Bereich konnten vor allem Defizite im Bereich des Gedächtnisses beobachtet werden [McKenna et al. 1990, Saykin et al. 1994]. Fast einheitlich werden insbesondere Störungen im Bereich exekutiver Funktionen [Hutton et al. 1998] und im deklarativen Gedächtnis [Saykin et al. 1991] betont, wobei innerhalb des deklarativen Gedächtnisses sowohl das episodische, als auch das semantische Gedächtnis beeinträchtigt zu sein scheinen [Kenny & Meltzer 1991]. Im Vergleich dazu scheinen prozedurale Gedächtnisleistungen nicht so stark betroffen zu sein [Clare et al. 1993, Kazes et al. 1999].

Diese Ergebnisse, die eine starke Beeinträchtigung des hippocampusabhängigen deklarativen Gedächtnisses herausstellen, weisen auf eine Dysfunktion in mediotemporalen Hirnregionen hin [Squire 1992, Hijman 1996]. In diesem Zusammenhang steht die bereits erwähnte Abhängigkeit der bei Gedächtnisleistungen wichtigen Langzeitpotenzierung von intakten NMDA-Rezeptoren in den limbischen Strukturen des Hippokampus. Der Glutamat-Hypothese folgend könnten kognitive Defizite schizophrener Patienten aus einer glutamergen Unteraktivität in diesem zur Gedächtnisleistung wichtigen Areal resultieren [Newcomer et al. 1999]. Es wurde gezeigt, dass das Frontallappensystem, das bei der Schizophrenie möglicherweise mitbetroffen ist, am aktiven Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte beteiligt ist [Wheeler et al. 1995, Ungerleider 1995]. Diese „präfrontale Hypoaktivität“ könnte auch im Zusammenhang mit den beeinträchtigten exekutiven Funktionen dieser Patientengruppe stehen [Goldberg et al. 1990].

Auch wird bei schizophrenen Patienten eine deutliche Störung des Kurzzeitgedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses beobachtet [Goldmann-Rakic 1999], was auch für das schlechte Abschneiden der Patienten hinsichtlich deklarativer Gedächtnisfunktionen mitverantwortlich sein könnte.

Ferner scheint der Abruf von Gedächtnisinhalten stärker als die Wiedererkennung beeinträchtigt zu sein [Clare et al. 1993, Johnson et al. 1977].

Bei der Untersuchung kognitiver Funktionen schizophrener Patienten muss insbesondere auch darauf geachtet werden, inwiefern Gedächtnisleistungen durch die in dieser Patientengruppe oft vorkommenden Aufmerksamkeitsdefizite, eine Positiv- oder Negativsymptomatik oder Medikamenteneffekte beeinflusst werden. Dahingehend konnte eine leichte, aber signifikante Korrelation schlechter Gedächtnisfunktionen zur Negativsymptomatik gefunden werden [Liddle 1991]. Im Bereich der anderen Parameter konnte in Studien sehr uneinheitlich sowohl ein Zusammenhang zwischen Medikamenten, Chronizität, Symptomschwere festgestellt [Stip 1996], als auch keine Korrelation zu verminderten kognitiven Funktionen beschrieben werden [Goldberg & Weinberger 1996, Goldberg et al. 1990].

Ein beeinträchtigtes verbales Gedächtnis stellt den besten Vorhersagefaktor bei schizophrenen Patienten hinsichtlich ihres Zurechtfindens im sozialen und beruflichen Leben dar [Green 1996, Green & Neuchterlein 1999].

Dieses verdeutlicht die Notwendigkeit, in Therapie und Forschung ein besonderes Augenmerk auf die verminderten kognitiven Funktionen dieser Patienten zu legen.

Nachdem seit der erstmals 1955 durchgeführten systematischen polysomnographischen Untersuchung an Patienten mit Schizophrenie [Dement 1955] Veränderungen im Schlaf dieser Patienten im Vergleich zu Gesunden beschrieben wurden, hat die Schlafforschung hierbei immer mehr an Bedeutung erlangt. Ein weiterer Grund, warum der Schlaf bei Patienten mit Schizophrenie genauer untersucht wurde, war, dass Schlafstörungen ein häufiges Früh- und Begleitsymptom in dieser Patientengruppe sind. Es werden seitdem folgende Veränderungen im Schlafprofil schizophrener Patienten diskutiert:

- verringerte Gesamtschlafzeit
- verminderte Schlaffeffizienz
- verlängerte Einschlaf latenz
- vermehrte und längere Wachphasen, und somit eine Fragmentierung des Schlafprofils [Tandon 1992, Keshavan 1998, Maixner 1998]

Während diese Veränderungen weitgehend unspezifisch sind, konnten spezifische Veränderungen der Schlafparameter bei Schizophrenen beschrieben werden:

- verminderter Tiefschlaf
- verkürzte REM -Latenz
- erhöhte REM -Dichte

[Tandon 1992, Zarcone 1994, Keshavan 1998]

Über eine Verkürzung des Tiefschlafes, in diesem Fall des Stadiums 4, wurde auch in der Studie von Poulin et al. [2003] berichtet.

Die Schlafveränderungen können sich je nach Subtyp der Schizophrenie verändern. So wurde eine negative Korrelation des verminderten Tiefschlafes mit der Negativsymptomatik [Tandon 1992] und eine positive Korrelation der REM-Dichte mit Halluzinationen [Benson & Zarcone 1993] beschrieben.

Zudem wurde in einer früheren Studie ein Zusammenhang zwischen Tiefschlafdefizit und einer verminderten Leistung im Bereich des deklarativen Gedächtnisses bei Schizophrenen festgestellt [Göder et al 2004].

Die Therapie der Schizophrenie erfolgt mit der Gabe von Neuroleptika, deren Hauptwirkung neben deren Affinität zu cholinergen, adrenergen, histaminergen und serotonergen Rezeptoren in einer Blockade der Dopaminrezeptoren im mesolimbischen System besteht. Neben einer akut einsetzenden psychomotorischen Dämpfung setzt nach einer mehrwöchigen Einnahme eine antipsychotische Wirkung ein. Entscheidend bei der Therapie ist, dass eine gute Wirksamkeit gegenüber der Positivsymptomatik oft mit einer geringen Beeinflussung der Negativsymptomatik einhergeht.

Zudem besteht durch eine Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum die Gefahr der Auslösung extrapyramidalmotorischer Störungen.

Daher kommen in der Therapie schizophrener Patienten immer mehr sogenannte atypische Neuroleptika zum Einsatz. Diese verursachen keine oder sehr geringgradige extrapyramidalmotorische Störungen und haben neben einer etwa gleichen Wirkung auf die Positivsymptomatik eine stärkere Wirkung auf die Negativsymptomatik.

Das atypische Neuroleptikum Amisulpirid ist ein Benzamid und wirkt an D2 und D3-Rezeptoren selektiv antagonistisch. Es kommt bei der Therapie sowohl akuter als auch chronischer schizophrener Störungen zum Einsatz und wirkt in einer Dosis von 100 mg/d vorwiegend an präsynaptischen D2/D3-Rezeptoren antagonistisch, was zu einer verstärkten Dopaminfreisetzung führt und eine Besserung der Negativsymptomatik bewirkt. Mit einer

Dosis von 400- 800 mg/d kommt es zur Blockade postsynaptischer D2/D3-Rezeptoren im limbischen System und somit zu einer Besserung der Positivsymptomatik

Das Neuroleptikum Olanzapin gehört zur Stoffklasse der Thienobenzodiazepine und besitzt eine 5-HT₂- und D₂-Rezeptor-antagonistische Wirkungsweise. Als ein atypisches Neuroleptikum ist es sowohl gegenüber einer Positiv- als auch einer Negativsymptomatik effizient.

Im Gegensatz zu den typischen Neuroleptika besitzt es den Vorteil, dass es seltener extrapyramidalmotorische Störungen verursacht und eine bessere Wirkung hinsichtlich der Negativsymptomatik besitzt. Verglichen mit dem Clozapin soll es zudem eine geringere epileptiforme Wirkung haben und weniger häufig eine EEG- Verlangsamung hervorrufen. In polysomnographischen Schlafuntersuchungen konnte eine Schlafverbesserung unter Olanzapin erreicht werden. Es vermehrt den Tiefschlaf bei Gesunden [Sharpley et al. 2000] und bei Patienten mit Schizophrenie [Salin-Pascual 1999]. Dieser Effekt wird vermutlich über eine Blockade von 5HT₂ Rezeptoren vermittelt. Es gibt Hinweise in Studien, dass die 5HT₂-Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Regulation des Delta – Schlafes spielen, bei dem schizophrene Patienten oft Defizite aufweisen [Driver et al. 1995, Idzikowski et al. 1986].

Atypische Neuroleptika wie Olanzapin sollen zudem einen positiven Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten aufweisen [Bilder 2002]. In der Studie von Thornton [2006] konnte ein Zusammenhang zwischen einem besseren Abschneiden im Bereich des verbalen Gedächtnisses und einer Olanzapin-Einnahme gezeigt werden.

Hinsichtlich dieser Ergebnisse könnten sich neue Wege in der Behandlung von Negativsymptomen und kognitiven Störungen bei schizophrenen Patienten auf tun.

1.4 Grundlagen zur Powerspektralanalyse

Die polysomnographischen Schlafableitungen wurden neben der klassischen Schlafauswertung auch mittels einer Spektralanalyse ausgewertet. Die Spektralanalyse ist u.a. eine Methode zur Untersuchung von elektrischen Potentialschwankungen von Biosignalen. Diese Biosignale wie z.B. das EEG können als eine mathematische Funktion aufgefasst werden, die die Höhe eines bestimmten Potentials in Abhängigkeit von der Zeit darstellt. Ähnlich wie man zum Beispiel das weiße Licht mit Hilfe eines Prismas in die einzelnen spektralen Anteile zerlegen kann und damit die Leistung der verschiedenen Spektralfarben am Zustandekommen des weißen Lichts beurteilen kann, ist es möglich, eine Zeitfunktion mit Hilfe der Fouriertransformation in eine unendlich große Anzahl harmonischer Schwingungen mit unterschiedlicher Frequenz, Amplitude und Phasenlage aufzulösen. Die Zeitfunktion kann also als eine Überlagerung, d.h. als eine Addition dieser harmonischen Schwingungen angesehen werden. Somit ist es möglich, ein EEG-Signal in seine einzelnen Frequenzkomponenten zu zerlegen und deren jeweiligen Anteil am EEG-Signal zu bestimmen.

Hierzu einige Grundlagen:

a) Schwingungen:

Eine Schwingung ist als eine periodische Änderung einer oder mehrerer Zustandsgrößen in einem physikalischen System definiert.

Eine wichtige Schwingungsform ist die Sinusschwingung, deren Funktion gänzlich durch die drei Parameter Amplitude A , Frequenz f und Phasenwinkel φ beschrieben werden kann, wobei der Phasenwinkel als eine Verschiebung der Kurve gegenüber dem Nullpunkt definiert ist.

Die Funktion der Sinusschwingung lautet dann:

$$f(t) = A \sin(2\pi ft + \varphi)$$

Aus der Sinusschwingung lassen sich alle anderen Schwingungsformen durch Überlagerung ableiten, was als Fourier-Synthese (Jean B. Fourier 1768-1830) bezeichnet wird.

Die sich daraus ergebende Schwingung besteht jederzeit aus der Summe der Einzelauslenkungen.

Hierbei existieren zwei Arten von Extremfällen: zum einen die maximale Verstärkung, die bei Überlagerung von Sinusschwingungen gleicher Frequenz, Phasenlage und gleicher Maxima

und Minima entsteht, zum anderen die Eliminierung. Diese kommt dann zustande, wenn Schwingungen gleicher Frequenz und Amplitude in ihrer Phasenlage um 180° verschoben sind. Die Amplitude der resultierenden Schwingung ist dann gleich Null (s. Abb. 3A und 3B).

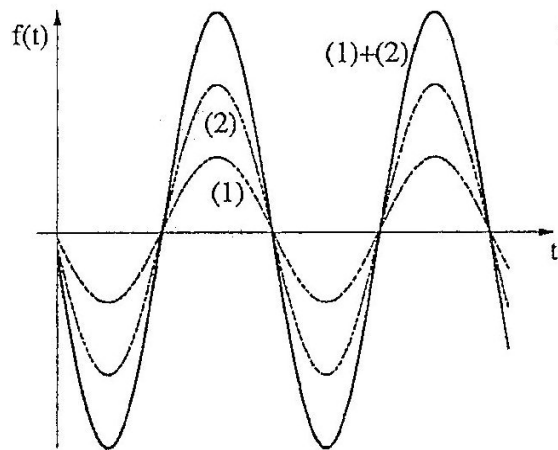


Abb. 2A

Maximale Verstärkung von Schwingungen mit gleicher Frequenz, Phase, Minimum und Maximum

Bei Teilschwingungen, die in unterschiedlichen Phasenwinkeln gegeneinander verschoben sind, liegt die Amplitude der resultierenden Schwingung zwischen den beiden beschriebenen Extremen.

Die im EEG auftretenden Muster und Wellen können somit durch eine Aufsummierung von Sinuswellen simuliert werden (s. Abb. 4).

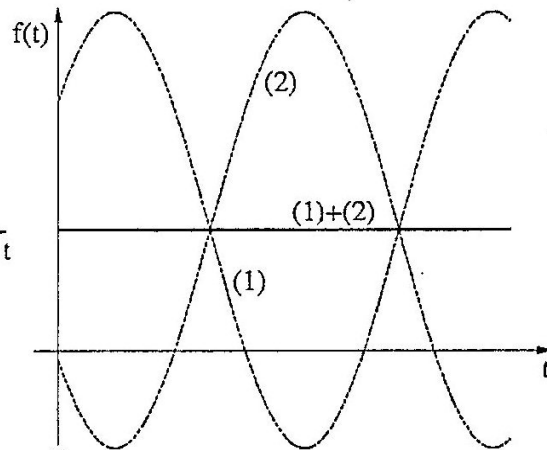


Abb. 2B

Eliminierung von Schwingungen mit gleicher Frequenz und Amplitude bei gegenphasigem Verlauf

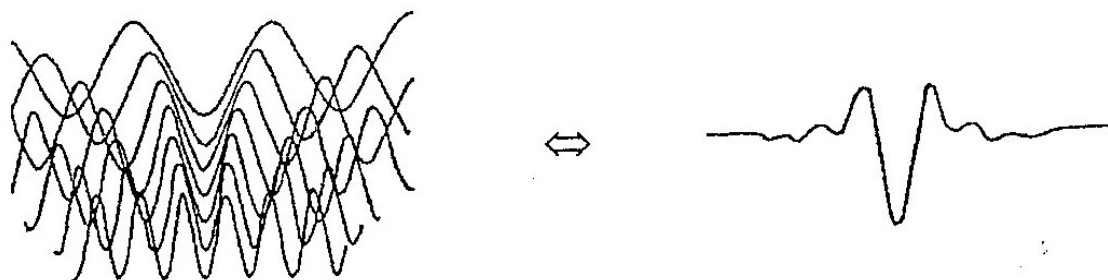


Abb. 3: Aufsummierung von Sinuswellen führt zur Simulation eines EEG-Signals

b) Spektralanalyse:

Im Gegensatz zur Fouriersynthese wird der umgekehrte Vorgang, nämlich die Zerlegung der Signale in ihre Frequenzkomponenten, als Frequenz-, Spektral- oder auch Fourieranalyse bezeichnet. Auch die Fourieranalyse eines komplexer aufgebauten periodischen Vorganges wie einer EEG- Kurve führt zu einem so genannten „Linienspektrum“, aus dem die Frequenz der einzelnen Sinusschwingungen und deren Anteil an der Gesamtkurve ersichtlich ist. Hierbei wird jeder Frequenz ein bestimmter Amplitudenwert zugeordnet, der dem Anteil der Frequenz an der Gesamtfunktion entspricht.

Eine Fouriertransformierte $H(\omega)$ einer Funktion $h(t)$ ist dann:

$$H(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} h(t) e^{i\omega t} dt$$

$$h(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} H(\omega) e^{-i\omega t} d\omega$$

$$\text{Kreisfrequenz: } \omega = 2\pi f$$

Die Methode, die sich in der Durchführung der Spektralanalyse durchgesetzt hat, ist die Fast Fourier Transformation. Sie ist aufgrund ihrer Schnelligkeit weit verbreitet.

c) Leistungsspektren

Das Leistungs- oder Powerspektrum gibt eine Aussage darüber, wie hoch der Leistungsanteil eines Frequenzbandes an der Gesamtleistung des Ausgangssignals ist.

Um ein Leistungsspektrum zu berechnen, wird mit der Funktion $h(t)$ eine Fouriertransformation durchgeführt und anschließend über das Betragsquadrat der Fouriertransformierten die Amplitudenstärke für jede Frequenz berechnet.

Die Formel zu Berechnung des Leistungsspektrums lautet:

$$s(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \left| \int_{-T}^T h(t) e^{2i\pi f t} dt \right|^2$$

Da hierbei die Frequenz in Abhängigkeit von der Amplitudenstärke aufgetragen wird, kann im Nachhinein keine zeitliche Einordnung einer Veränderung der Leistungsspektren erfolgen.

Die Spektralanalyse bietet folgende Vorteile im Vergleich zur klassischen Schlafanalyse:

- Sie erlaubt eine objektive kontinuierliche und quantitative Auswertung des Schlaf-EEGs, was eine numerische Beschreibung des Schlafes ermöglicht.
- Außerdem ist sie eine sensitive Methode zur Schlaf- EEG- Auswertung.
- Zudem kann die bei der klassischen EEG- Auswertung mögliche Entstehung von Fehlern durch menschlichen Eingriff bei der Spektralanalyse vermindert werden, da diese mit dem Computer erfolgt.

Es stellt jedoch einen Nachteil dar, dass durch die Berechnung mittels Computer hochfrequente und niedrigamplitudige Signale stärker als solche mit niedrigen Frequenzen und hohen Amplituden zur Geltung kommen.

Zudem ist weiterhin eine visuelle Zuordnung von Epochen zu den Schlafstadien erforderlich.

1.5 Fragestellung

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen schlechten Leistungen im deklarativen Gedächtnis schizophrener Patienten und den erhobenen Schlafparametern, insbesondere in Bezug auf die Defizite im Tiefschlaf?
2. Verbessert Olanzapin die Schlafarchitektur, insbesondere im Bereich des Tiefschlafs, schizophrener Patienten?
3. Erhöht sich durch eine verbesserte Schlafarchitektur die deklarative Gedächtnisleistung schizophrener Patienten?

Unsere Hypothesen sind:

1. Defizite im Bereich des deklarativen Gedächtnisses schizophrener Patienten hängen mit einer verminderten Tiefschlafdauer dieser Patienten zusammen, da deklaratives Gedächtnismaterial insbesondere im Tiefschlaf konsolidiert wird.
2. Olanzapin bewirkt eine veränderte Schlafarchitektur und könnte insbesondere durch eine Tiefschlafvermehrung bei schizophrenen Patienten zu einer verbesserten Leistung im Bereich des deklarativen Gedächtnisses führen.

2. Methodik

2.1 Patienten

Schizophrene Patienten wurden polysomnographisch an drei aufeinander folgenden Nächten im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, untersucht.

Bis auf einen ambulanten Patienten befanden sich alle untersuchten Patienten in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Es bestanden folgende **Einschlusskriterien**:

- Diagnose einer Schizophrenie nach ICD 10
- die Patienten waren auf Amisulpirid (Solian) eingestellt und stabil mediziert
- Alter zwischen 18 und 45 Jahren
- schriftliche Einverständniserklärung des informierten Patienten

Die **Ausschlusskriterien** waren:

- andere somatische oder psychiatrische Erkrankungen, die die Schlaf- oder Gedächtnisfunktion beeinflussen
- aktueller Drogen- und Alkoholkonsum
- Einnahme anderer Medikamente, die die Schlaf- oder Gedächtnisfunktion beeinflussen
- andere akute oder instabile Erkrankungen

Der gesundheitliche Zustand der Patienten wurde mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und Routinelabor untersucht. Ein Drogenkonsum wurde in einem Urinscreening erfasst. Die Studie wurde durch das lokale Ethikkomitee der Universität genehmigt.

2.2 Studiendesign

Die Patienten schliefen an drei aufeinander folgenden Nächten im Schlaflabor. Die erste Nacht stellte eine Adaptationsnacht dar, in der sich die Patienten an die neue Umgebung gewöhnen sollten. Am Abend der zweiten (Nacht b= Basisnacht) und der dritten Nacht (Nacht

c= Testnacht) fand eine neuropsychologische Testung statt, diese wurde am jeweiligen Morgen wiederholt. An allen drei Nächten wurden die Patienten an einen Polysomnographen angeschlossen und schliefen in einem Einzelzimmer mit Gegensprechanlage und Videoüberwachung. In der dritten Nacht (Testnacht) erhielten die Patienten unter randomisierten Einzelblind-Bedingungen nach der neuropsychologischen Testung und vor dem Schlafengehen zusätzlich zu der gewohnten Medikation entweder Olanzapin oder ein Placebo.

Die neuropsychologische Testung bestand sowohl morgens als auch abends aus:

- Zahlennachsprechen
- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) [Helmstaedter et al. 2001]
- Rey Visual Design Learning Test (RVDLT)

Die Tests dauerten abends ca. 40 und morgens ca. 20 Minuten und fanden im Schlafräum des Schlaflabors unter ungestörten Bedingungen statt. Sie wurden abends vor der Nachtruhe gegen 20 Uhr und morgens nach dem Wecken gegen 7.15 Uhr durchgeführt.

Außerdem wurden die Patienten gebeten, jeweils am Morgen und Abend der 2. und 3. Nacht ein Abend- und Morgenprotokoll zum Schlaf und zur Befindlichkeit sowie zum Genussmittelkonsum des jeweiligen Tages auszufüllen.

Zusätzlich erfolgte eine Einschätzung der Schlafqualität der letzten zwei Wochen mit dem Pittsburgh Schlaffragebogen (PSQI) [Buysse et al. 1989] und der Psychopathologie anhand des PANSS Score (Liste der positiven und negativen Symptome) [Kay et al. 1989].

Je nach Schlafgewohnheit gingen die Patienten zwischen 22 und 24 Uhr zu Bett und wurden morgens gegen 6.30 Uhr geweckt.

Weitere Begleittests waren:

- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)
- Wechsler Gedächtnistest
- Turm von London
- Mehrfachwahl - Wortschatztest zur Einschätzung der prämorbidem Intelligenz [MWT-B, Lehrl, 1977]

Diese Begleittestung dauerte ca. eine Stunde und wurde unabhängig von der abendlichen und morgendlichen Testung zumeist am Vormittag nach der Testnacht durchgeführt.

2.3 Polysomnographie und Powerpektralanalyse

Die Schlafableitung und die Schlafauswertung erfolgten nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [1968] und wurden zwischen den Zeitpunkten „Licht aus“ (je nach Patient zwischen 22 und 24 Uhr) am Abend und „Licht an“ (6.45 Uhr) am Morgen durchgeführt.

EEG: Dieses wurde von den Positionen C3 und C4 abgeleitet und gegen das kontralaterale Mastoid (Position A1 oder A2) als Referenz verschaltet (s.Abb.4).

EOG: Aufgrund der zwischen Cornea und Retina bestehenden Potentialdifferenz ist eine Registrierung von Augenbewegungen möglich.

Die lateral von den Augäpfeln angebrachten Elektroden (Position E1 und E2) wurden gegen eine Mastoidelektrode verschaltet.

EMG: Der submentale Muskeltonus wurde durch zwei unterhalb des Mundbodens platzierte Elektroden registriert, die bipolar gegeneinander abgeleitet wurden.

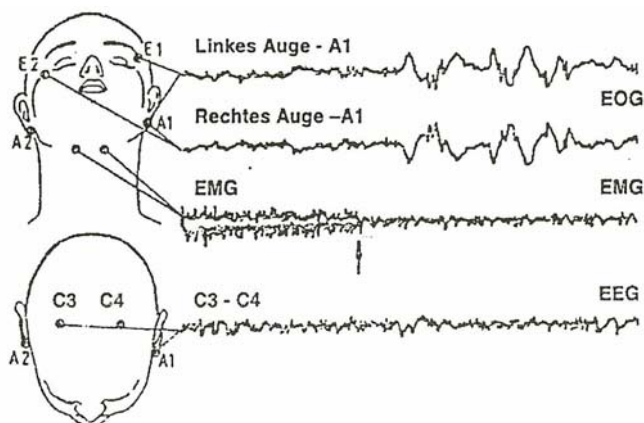


Abb. 4: Positionierung der EEG-, EMG- und EOG -Elektroden nach Rechtschaffen und Kales

Auswertung der Schlafdaten:

Die Schlafaufzeichnung wurde in Epochen von 30 Sekunden Dauer eingeteilt und einem der oben genannten Schlafstadien zugeordnet.

Für die Powerspektralanalyse wurden zusätzlich Signale von vier weiteren EEG-Elektroden abgeleitet. Die Positionierung erfolgte dazu nach dem 10/20 System an den Punkten FP1, FP2, F3 und F4 (s.Abb.5).

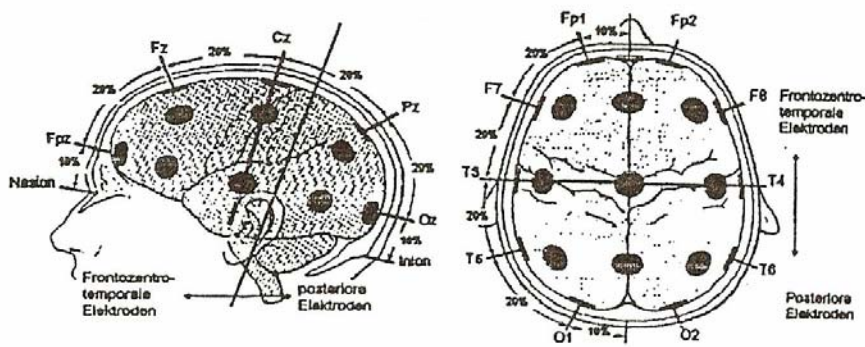


Abb.5: Positionierung der Elektroden nach dem 10/20 System

Die Aufnahme erfolgte mit einem 21-Kanal-Polysomnographen mit einer Sensitivität von $7\mu\text{V}/\text{mm}$.

Um technische Störfrequenzen zu unterdrücken, wurde ein Notch-Filter von 50Hz verwendet, außerdem ein Hochpass von 0,35 Hz, ein Tiefpass von 70 Hz.

Die kontinuierlichen analogen Signale wurden mit einer Frequenz von 200 Hz registriert und mittels einer PC-Analog-Digital-Wandlerkarte bei einer 12 Bit-Auflösung auf einem PC gespeichert. Die Bearbeitung der Daten und die Erstellung der Hypnogramme wurde von einer qualifizierten Mitarbeiterin des Schlaflabors durchgeführt, die über die einzelnen Versuchsbedingungen wie die Art des eingenommenen Medikamentes in der zweiten Testnacht nicht informiert war.

Wir verwendeten folgende standardisierte Schlafparameter: Bettzeit (die insgesamt im Bett verbrachte Zeit), Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz (Verhältnis von Gesamtschlafzeit zu Bettzeit in Prozent), Einschlaf latenz (Zeit vom Löschen des Lichtes bis zur ersten Epoche von Schlafstadium 2 in Minuten), Anzahl der Wachperioden, REM-Latenz (Zeit vom Einschlafen bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf in Minuten), Tiefschlaf latenz (Zeit vom Einschlafen bis zum erstmaligen Auftreten der ersten Epoche von Stadium 3 in Minuten), Dauer der Schlafstadien 1 und 2 (in Minuten), Tiefschlaf- und REM-Schlafdauer (in Minuten), Anzahl der Arousal (Weckreaktionen), die Schlafspindeldichte an den Positionen C3 und C4, sowie die REM-Dichte (Anzahl der 3s-Miniepochen mit schnellen Augenbewegungen durch die Anzahl aller 3s-Miniepochen im REM- Schlaf in Prozent) der ersten Periode.

2.4 Neuropsychologische Testung und Fragebögen

2.4.1 Neuropsychologische Tests abends und morgens vor und nach den Untersuchungs Nächten im Schlaflabor

Die *neuropsychologischen* Tests wurden in unten aufgeführter Reihenfolge jeweils am Abend und Morgen der zweiten und dritten Ableitnacht durchgeführt.

a) Zahlennachsprechen

Die vorgelesenen Zahlen wurden von den Patienten sowohl morgens als auch abends zunächst in der vorgegebenen Reihenfolge, danach rückwärts nachgesprochen. Die Anzahl der in einer Reihe vorhandenen Zahlen nahm nach zwei Durchgängen um jeweils eine Zahl zu.

Mit dem Nachsprechen vorwärts wird die auditive Merkspanne bzw. das Kurzzeitgedächtnis erfasst, das Nachsprechen rückwärts prüft zusätzlich Funktionen des Arbeitsgedächtnisses.

b) Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), [Helmstaedter et al. 2001, Beltz Verlag, Göttingen]

Den Patienten wurde abends eine Liste mit 15 semantisch voneinander unabhängigen Hauptwörtern vorgelesen, die sie nach jedem der insgesamt fünf Durchgänge möglichst vollständig wiedergeben sollten. Die Worte der Liste der Basisnacht unterschieden sich von denen der Testnacht.

Morgens sollten die Worte frei erinnert werden (recall bzw. freier Abruf) und anschließend aus einer Liste aus 50 Worten wiedererkannt werden (recognition bzw. Wiedererkennung). Verwendet wurden die absolute Zahl der wiedererkannten Worte (Gesamtwert) sowie die Anzahl der wiedererkannten Wörter minus der falsch positiven Antworten (Korrigierter Wert). Da die Wiedererkennung den Abruf erleichtert, konnte hierbei unterschieden werden, ob eine Störung der Konsolidierung oder des Abrufs vorlag. Mit diesem Test wurde das verbale deklarative Gedächtnis untersucht.

c) Rey Visual Design Learning Test (RVDLT)

Abends wurden den Patienten in insgesamt fünf Durchgängen hintereinander jeweils 15 Strichzeichnungen geometrischer Figuren gezeigt und die Patienten wurden nach jedem Durchgang gebeten, diese frei aus dem Gedächtnis aufzuzeichnen. Die den Patienten an den zwei Abenden vorgelegten Figuren waren jeweils unterschiedlich.

Morgens sollten die gelernten Zeichnungen zunächst frei aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden (Abruf) und danach aus insgesamt 30 Zeichnungen wiedererkannt werden (Wiedererkennung).

Bei der Wiedererkennung sowohl beim visuellen als auch verbalen Gedächtnistest haben wir zum einen die insgesamt von den Patienten richtig erkannten Figuren gemessen (Gesamtwert im Bereich der Wiedererkennung). Zusätzlich haben wir unter dem Begriff des Korrigierten Wertes die richtig erkannte Figurenanzahl abzüglich der fälschlicherweise als richtig angegebenen Figuren zusammengefasst.

2.4.2 Fragebögen/ psychometrische Verfahren

- a) Der **Pittsburgh Schlafqualitätsindex** [Buysse et al. 1989] beinhaltet Fragen, die sich auf die subjektive Schlafqualität der Patienten innerhalb der letzten zwei Wochen beziehen. Es können hierbei maximal 21 Punkte erreicht werden, wobei eine hohe Punktzahl auf eine schlechte Schlafqualität hinweist. Bei einer Punktzahl über fünf wird von einer schlechten Schlafqualität gesprochen, darunter von einer guten Schlafqualität. Der Bogen wurde einmalig vom Patienten ausgefüllt.
- b) Bei dem **Abend- bzw. Morgenprotokoll** wurde die Befindlichkeit während des Abends bzw. Morgens und die Schlafqualität der letzten Nacht erfragt. Zudem wurden die Patienten im Abendprotokoll- Bogen gebeten, Auskunft über ihren Genussmittelkonsum während des Tages und eventuellen Tagesschlaf zu geben. Die Bögen wurden von den Patienten jeweils am Morgen und Abend direkt vor Beginn der neuropsychologischen Tests ausgefüllt.
- c) Anhand der **PANSS** wurde die Psychopathologie der Patienten beurteilt. Je nach Ausmaß der Positiv- oder Negativsymptomatik des Patienten wurde anhand von Ratingskalen eine Punktzahl errechnet. Pro Symptom konnten eins bis sieben Punkte vergeben werden (1= nicht vorhanden, 7= extrem vorhanden). Je höher also die Punktzahl, umso größer war das Ausmaß der Krankheitsschwere.

2.4.3 Begleittestung von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen:

2.4.3.1 Erfassen der Aufmerksamkeit

Das Testen der Aufmerksamkeit ist wichtig, da diese eine Grundlage für eine intakte Gedächtnisfunktion darstellt. Wir führten hierzu computergestützt die Tests „Alertness“, „Geteilte Aufmerksamkeit“ und „Selektive Aufmerksamkeit“ der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) [Zimmermann et al. 1995] durch.

a) Alertness:

Unter Alertness versteht man eine basale Aufmerksamkeitsleistung, sie wird in eine tonische und phasische Alertness unterteilt.

Die tonische Alertness entspricht dem Wachheitsgrad bzw. der einfachen Reaktionsbereitschaft, die phasische Alertness hingegen ist die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern.

Die Tests wurden in vier Blöcken durchgeführt, wobei im 1. und 4. Block auf dem Bildschirm lediglich ein Kreuz erschien und die Probanden darauf schnellstmöglich mit einem Tastendruck reagieren sollten, wodurch die tonische Alertness geprüft werden konnte. Diese wurde in ms angegeben.

Im 2. und 3. Durchgang ertönte kurz vor Erscheinen eines Kreuzes ein Ton. Die Probanden sollten auch hier erst nach Erscheinen eines Kreuzes mit einem Tastendruck reagieren. Der Ton hatte hierbei die Funktion, den Probanden zu aktivieren und seine Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen. Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten zwischen den Durchgängen mit einem Warnton und denen ohne Ton entspricht dem Ausmaß, in dem der Proband seine Aufmerksamkeit steigern kann. Dieses entspricht der phasischen Alertness.

b) Geteilte Aufmerksamkeit:

Darunter versteht man die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf verschiedene Reize gleichzeitig lenken zu können. Als eine höhere Aufmerksamkeitsfunktion ist sie mit Frontalhirnfunktionen und vorderen Abschnitten des Cingulums assoziiert.

Bei dem Test wurden den Probanden gleichzeitig ständig wechselnde Kreuze und Töne in zwei unterschiedlichen Tonlagen dargeboten. Der Proband sollte den Tastendruck betätigen, wenn vier Kreuze ein Quadrat bilden oder wenn zwei Töne gleicher Tonlage aufeinander folgen. Erfasst wurden die Reaktionszeit in ms und die Anzahl der Auslassungen.

c) **Selektive Aufmerksamkeit**

Diese gilt als eine höhere Aufmerksamkeitsfunktion, die an den inferioren frontalen Kortex vor allem der linken Hemisphäre, und fronto-thalamische Verbindungen gebunden ist.

Den Probanden wurden auf dem Monitor hintereinander abwechselnd fünf verschiedene Muster gezeigt. Sie sollten beim Erscheinen zweier dieser Muster mit einem Tastendruck reagieren. Gemessen wurden die Reaktionsgeschwindigkeit in ms und die Fehleranzahl.

2.4.3.2 Erfassen des Gedächtnisses:

Wir führten zur Überprüfung der Gedächtnisfunktion Tests aus dem Wechsler Gedächtnistest durch:

a) **Verbale Paarerkennung:**

Hier wurde die verbale Merkfähigkeit geprüft. In einem bis maximal drei Durchgängen wurden den Probanden acht Wortpaare vorgelesen, die sie sich merken sollten. Hat der Patient die Wortpaare bereits vor dem dritten Durchgang behalten können, so wurden ihm diese nicht nochmals vorgelesen. Nach 30 Minuten wurden die gelernten Wortpaare ohne erneutes Vorlesen noch einmal abgefragt.

b) **Visuelle Paarerkennung:**

Sechs Paare bestehend aus jeweils einer geometrischen Figur und einer zugehörigen Farbe wurden den Probanden in einem bis maximal drei Durchgängen gezeigt. Nach jedem Durchgang wurden anschließend nur die Figuren gezeigt und die zugehörige Farbe abgefragt. Nach 30 Minuten sollten die Patienten die zugehörigen Farben zur jeweiligen Figur ohne nochmaliges Zeigen zuordnen.

c) **Figurales Gedächtnis:**

Die kurzfristige figurale Merkfähigkeit wurde damit getestet. Muster sollten eingeprägt werden und im ersten Durchgang ein Muster aus drei wiedererkannt, im zweiten bis vierten Durchgang drei aus neun Mustern erkannt werden.

Dieser Test wurde nach 30 Minuten wiederholt.

2.4.3.3 Exekutive Funktionen

Zur Testung dieser Funktion wurde die Computerversion des Turms von London [Goldberg et al. 1990] durchgeführt.

Von drei Stäben sollten die drei unterschiedlich farbigen Kugeln in möglichst wenigen Zügen in eine angezeigte Ziellanordnung gebracht werden. Die Stäbe waren unterschiedlich lang, so dass auf dem ersten eine Kugel, auf dem zweiten zwei und auf dem dritten maximal drei Kugeln platziert werden konnten, wobei immer nur die oberste Kugel von einem Stab heruntergenommen werden durfte. Wir führten hierbei zwei verschiedene Versionen des Turms von London durch und haben die Anzahl der benötigten Züge gemessen.

2.4.3.4 Bildung/ prämorbid Intelligenz

Wir führten den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test MWT-B [Lehrl, 1977] durch, mit dem sich bildungsabhängiges Wissen prüfen lässt. Dieses ist resistent gegenüber späteren Einwirkungen auf die Hirnleistungsfähigkeit.

Die Probanden erhielten einen Zettel mit 37 Wortreihen. Jede Reihe bestand aus jeweils fünf ähnlich klingenden Worten, wobei nur eines dieser Worte wirklich existiert. Aus den Ergebnissen des MWT-B konnten wir anhand von Standardtabellen den „Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised“-Intelligenzquotienten (WAIS-R IQ) ermitteln.

2.5 Statistik

Die statistischen Vergleichsberechnungen wurden mit dem t-Test durchgeführt. Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben wurden die Leistungen der Patienten in den neuropsychologischen Tests in Abhängigkeit von der Tiefschlaf- Dauer verglichen.

Es wurden außerdem die morgendlichen und abendlichen Gedächtnisleistungen und die Schlafparameter zwischen den Patienten mit Olanzapin und den Patienten mit einem Placebo mit dem gepaarten t-Test verglichen. Bei den gemessenen Parametern gilt ein p-Wert unterhalb von 0,05 als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und Medikation

Wir untersuchten insgesamt 26 Patienten, die sich zu dem Zeitpunkt, bis auf einen ambulanten Patienten, alle in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Zentrums für Integrative Psychiatrie befanden. Das Durchschnittsalter betrug 30,1 Jahre, wobei der jüngste Patient 19 und der älteste 44 Jahre alt war. Von den 26 Patienten waren 19 männlich und 7 weiblich.

In dem PANSS (Score für das Ausmaß der Positiv- und Negativsymptomatik) ergab sich ein durchschnittlicher Gesamtwert von 78, wobei der kleinste Wert bei 53 und der höchste Wert bei 112 lagen. Mithilfe des PANSS- Score erfolgte die Einschätzung der Psychopathologie der Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt (Ergebnisse des PANSS s. Tabelle 1).

Zwei der Patienten hatten als Begleiterkrankung eine Hypothyreose, die medikamentös behandelt wurde, ein weiterer Patient eine ebenso medikamentös behandelte Lumbago.

Das Alter, Geschlecht und die Begleiterkrankungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Patienten erfüllten zum Untersuchungszeitpunkt die Ein- und Ausschlusskriterien. Bei 22 der Patienten erfolgte nach ICD 10 die Diagnosestellung einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie, drei der untersuchten Patienten wiesen eine schizoaffektive Störung, ein Patient eine undifferenzierte Schizophrenie auf. Alle Patienten waren auf Amisulpirid (Solian) eingestellt (Dosis und Dauer der Einnahme s. Tabelle 2) und stabil mediziert, wobei acht der Patienten eine Zusatzmedikation erhielten (s. Tabelle 2).

Da drei Patienten die Untersuchung nach der Basisnacht abbrachen, ließen sich die Ergebnisse der Olanzapinmedikation an einer Kerngruppe von 23 Patienten ableiten.

Tabelle 1: Geschlechter- und Altersverteilung des Patientenkollektivs, Begleiterkrankung, PANSS- Score

Patienten- Nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Begleit- erkrankung	PANSS Positiv- symptome	PANSS Negativ- symptome	PANSS Gesamt- Punkte
1	M	20	-	29	26	112
2	M	29	-	10	23	60
3	M	19	-	24	22	92
4	W	28	-	18	20	68
5	W	38	-	17	18	64
6	M	22	-	21	19	78
7	M	29	-	23	13	60
8	M	29	-	14	26	77
9	M	24	-	21	18	71
10	W	34	-	15	25	80
11	W	26	Hypothyreose	25	22	93
12	M	22	-	17	15	68
13	W	34	-	25	22	89
14	M	35	-	23	23	81
15	M	28	-	29	17	75
16	M	44	-	12	23	77
17	M	26	-	25	20	77
18	W	24	-	18	13	69
19	M	24	-	22	19	78
20	W	41	Hypothyreose	13	25	70
21	M	42	-	11	15	53
22	M	41	-	15	23	97
23	M	33	-	10	18	64
24	M	38	-	28	27	109
25	M	33	-	17	22	78
26	M	20	Lumbago	22	32	94

PANSS: Liste der Positiv- und Negativsymptomatik

W= Weiblich, M= Männlich

Tabelle 2: Dosis und Einnahmedauer von Amisulpirid (Solian) sowie Begleitmedikation

Patienten-Nummer	Dosis Amisulpirid (in mg)	Dauer der Einnahme von Amisulpirid (in Tagen)	Begleitmedikation
1	800	14d	-
2	500	21d	Biperiden 4mg
3	400	9d	Biperiden 2mg
4	600	45d	-
5	600	17d	-
6	800	20d	Biperiden 4mg
7	600	8d	-
8	800	45d	-
9	400	14d	-
10	400	14d	-
11	400	33d	L-Thyroxin 50ug
12	200	6d	-
13	400	14d	Biperiden 2mg Lorazepam 2mg
14	900	34d	-
15	600	11d	-
16	600	20d	-
17	400	9d	-
18	400	20d	-
19	600	14d	-
20	300	6d	L-Thyroxin 125ug
21	400	365d	-
22	1200	19d	-
23	300	8d	Zolpidem 10mg
24	1200	10d	-
25	600	7d	-
26	800	25d	Tramadol 200mg Ibuprofen 2400mg Nexium 20mg

3.2 Begleittestung

Die Ergebnisse der Begleittestung für das gesamte Patientenkollektiv sind in Tabelle 3 dargestellt.

a) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung:

Im Bereich der tonischen Alertness erreichten die Patienten einen durchschnittlichen Wert von 273,8 ms, während bezüglich der phasischen Alertness ein Wert von 4,9 errechnet werden konnte. Dieses bedeutet eine 4,9fache Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit in den Testdurchgängen mit einem Warnton im Vergleich zu den Durchgängen ohne Warnton.

Im Test zur Geteilten Aufmerksamkeit benötigten die Patienten eine durchschnittliche Reaktionszeit von 741,5 ms und hatten 5,5 Auslassungen.

Hinsichtlich der Selektiven Aufmerksamkeit errechneten wir eine Reaktionszeit von 597,6 ms mit einer Fehleranzahl von 2,5.

b) Im Turm von London benötigten die Patienten insgesamt 38,9 Züge in der Version A und 38,1 Züge in der Version B.

c) Wechsler Gedächtnistest:

Im Bereich des Figuralen Gedächtnisses erreichten die Patienten 8,3 Punkte, nach 30 Minuten 7 Punkte.

Im Verbalen Gedächtnistest wurden nach 30 Minuten noch 6,6 Wörter erinnert. 11,6 erreichte Punkte verzeichneten wir im Bereich des visuellen Gedächtnisses, wobei nach 30 Minuten noch 4,6 Punkte erzielt wurden.

Tabelle 3: Ergebnisse der Begleittestung (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Turm von London, Wechsler Gedächtnistest) des gesamten Patientenkollektivs

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannbreite
Alertness (ms)	273,8	58,3	208,0-474,50
Phasische Alertness	4,9	9,6	-0,21-0,32
Geteilte Aufmerksamkeit(ms)	741,5	111,0	597,0-1047,0
Geteilte Aufmerksamkeit (Anzahl der Auslassungen)	5,5	5,5	0,0-18,0
Selektive Aufmerksamkeit (ms)	597,6	80,4	450,5-760,0
Selektive Aufmerksamkeit (Fehler)	2,5	3,9	0,0-15,0
Turm von London (Anzahl der Züge) Version A	38,9	4,5	33,0-54,0
Turm von London (Anzahl der Züge) Version B	38,1	3,8	33,0-47,0
WE Figurales Ged	8,3	2,7	6,0-20,0
WE Figurales Ged 30	7,0	1,7	3,0-10,0
WE Verbales Ged 30	6,6	1,4	3,0-8,0
WE Visuelles Ged	11,6	4,1	4,0-18,0
WE Visuelles Ged 30	4,6	1,5	2,0-9,0

Alertness: Reaktionszeit in ms

WE Figurales Ged: Wechsler Gedächtnistest, Figurales Gedächtnis, Gesamtpunktzahl in der direkten Abfrage

WE Figurales Ged 30: Wechsler Gedächtnistest, Figurales Gedächtnis, Punktzahl nach 30 Minuten

WE Verbales Ged 30: Wechsler Gedächtnistest, Verbales Gedächtnis, Punktzahl nach 30 Minuten

WE Visuelles Ged: Wechsler Gedächtnistest, Visuelles Gedächtnis, Gesamtpunktzahl in der direkten Abfrage

WE Visuelles Ged 30: Wechsler Gedächtnistest, Visuelles Gedächtnis, Punktzahl nach 30 Minuten

3.3 Klassische Schlafparameter des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht

Aus dem Hypnogramm der Basisnacht, in der bei allen Patienten keine Einnahme von Olanzapin oder Placebo erfolgte, wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und die Spannweiten der in Tabelle 4 dargestellten klassischen Schlafparameter berechnet.

Die *Einschlaf latenz* betrug durchschnittlich 29,2 Minuten, wobei hier die Spannbreite zwischen 0 und 108 Minuten lag.

Es konnte eine durchschnittliche *Gesamtschlafzeit* von 413,8 Minuten verzeichnet werden.

Der Mittelwert der *Schlafeffizienz* des Patientenkollektivs lag bei 86,2% und die Patienten wiesen eine durchschnittliche *Anzahl von 14,1 Wachperioden* in der Nacht auf.

Es konnte ein Mittelwert von 77,6 Minuten hinsichtlich der REM- Latenz ermittelt werden.

Die REM-Dichte der gesamten Nacht lag im Durchschnitt bei 3,3 %.

Die durchschnittliche Dauer des Tiefschlafs lag bei 45,2 Minuten, wobei einige Patienten gar keinen Tiefschlaf aufwiesen und die längste Tiefschlafdauer 119,5 Minuten betrug.

Die durchschnittliche Anzahl der an Position C3 ermittelten Spindeln betrug 147,7, an der Position C4 134,5.

Tabelle 4: Alter und Klassische Schlafparameter des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannbreite
Einschlaflatenz(min)	29,2	21,6	0,0-108,0
Gesamtschlafzeit (min)	413,8	45,7	339,5-495,0
Schlafeffizienz (%)	86,2	6,5	70,8-98,3
Wachperioden (Anz.)	14,1	9,0	2,0-32,0
Arousal (Anzahl)	123,4	54,0	53,0-262,0
Stadium 1 (min)	74,4	44,5	18,5-226,5
Stadium 2 (min)	193,6	52,0	68,0-257,5
Tiefschlafdauer(min)	45,2	33,7	0-119,5
Anzahl der Spindeln C3	147,7	82,6	34,0-322,0
Anzahl der Spindeln C4	134,5	84,4	14,0-295,0
REM- Latenz (min)	77,6	36,8	0-182,0
REM- Dauer (min)	100,2	25,7	48,5-157,0
REM- Dichte (%)	3,3	4,0	0,10-17,4

3.4 Schlafragebögen

a) Pittsburgh Schlafqualitätsbogen (PSQI):

Die durchschnittliche Gesamtpunktzahl beim PSQI betrug 9 Punkte mit einer Spannweite von 3 bis 17.

b) Morgen- und Abendprotokoll:

Die Patienten wiesen sowohl morgens als auch abends im Durchschnitt eine mittelgradige Stimmung und Mattigkeit auf.

Die Schlafqualität wurde als durchschnittlich bis gut bewertet, obwohl der Schlaf als mittelmäßig bis kaum erholsam eingestuft wurde. Die Angaben wiesen in allen genannten Bereichen eine große Spannbreite innerhalb des Patientenkollektivs auf (Einzelergebnisse s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse des Pittsburgh-Schlafqualität-Fragebogens (PSQI) und des Morgen- bzw. Abendprotokolls des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannbreite
PSQI	9,1	3,5	3,0-17,0
Stimmung abends	5,2	2,0	2,0-9,0
Stimmung morgens	5,4	1,5	1,0-8,0
Anspannung abends	4,0	2,3	0,0-8,0
Anspannung morgens	3,5	2,2	0,0-7,0
Mattigkeit abends	3,9	2,1	0,0-8,0
Mattigkeit morgens	4,5	1,9	0,0-8,0
Schlafqualität	6,0	1,4	2,0-8,0

PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex

Stimmung: 0= sehr schlecht, 9= sehr gut

Anspannung: 0= überhaupt nicht, 9= sehr stark

Mattigkeit: 0= matt, 9= frisch

Schlafqualität: 0= sehr schlecht, 9= sehr gut

3.5 Neuropsychologische Tests des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht

Die Ergebnisse zur Prüfung der Konzentration und des deklarativen Gedächtnisses des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

a) Konzentration/ Kurzzeitgedächtnis

Zahlennachsprechen

Beim Nachsprechen der Zahlen vorwärts wurde von den Patienten ein ähnlich hoher durchschnittlicher Wert sowohl abends (Mittelwert=9,1), als auch morgens (Mittelwert=9,3) erreicht.

Beim Nachsprechen der Zahlen in umgekehrter Reihenfolge lag der Mittelwert in der Patientengruppe sowohl abends als auch morgens bei 6,0.

b) Deklaratives Gedächtnis

Verbales Gedächtnis

Der Mittelwert der abends in den fünf Durchgängen erreichten Gesamtpunkte des Patientenkollektivs betrug 43,4 Wörter, wobei der Mittelwert der allein im fünften Durchgang erreichten Punkte bei 10,7 Wörtern lag.

Am nächsten morgen konnten durchschnittlich noch 7,3 Wörter erinnert werden. Bei der Wiedererkennung wurden durchschnittlich 10,5 Punkte (Korrigierter Wert) erreicht.

Visuelles Gedächtnis

Der Mittelwert der abends in allen Durchgängen erreichten Gesamtpunkte betrug 34,9, hiervon entfielen durchschnittlich 9,2 Punkte auf den fünften Durchgang. Am nächsten Morgen konnten im Bereich der freien Abfrage im Mittel 8,0 Punkte erzielt werden. Bei der Wiedererkennung betrug die durchschnittliche Punktzahl des Patientenkollektivs 10,8 im Korrigierten Wert.

Tabelle 6: Ergebnisse der Neuropsychologischen Tests des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannbreite
Zahlen VA	9,1	1,8	6,0-13,0
Zahlen VM	9,3	2,2	5,0-13,0
Zahlen RA	6,0	2,4	1,0-13,0
Zahlen RM	6,0	2,2	0,0-10,0
<u>Verbales Gedächtnis</u>			
Dg.1-5 abends	43,4	10,2	29,0-67,0
Punkte Dg. 5 abends	10,7	2,6	6,0-15,0
Freie Abfrage morgens	7,3	3,8	0,0-15,0
Wiedererkennung Korrigierter Wert	10,5	5,0	-7,0-15,0
<u>Visuelles Gedächtnis</u>			
Dg.1-5 abends	34,9	11,9	10,0-58,0
Punkte Dg. 5 abends	9,2	3,0	2,5-15,0
Freie Abfrage morgens	8,0	3,0	0,0-12,5
Wiedererkennung Korrigierter Wert	10,8	3,4	1,0-15,0

Zahlen VA: Gesamtpunktzahl der richtig erinnerten Zahlenreihen, vorwärts, abends

Zahlen VM: Gesamtpunktzahl der richtig erinnerten Zahlenreihen, vorwärts, morgens

Zahlen RA: Gesamtpunktzahl der richtig erinnerten Zahlenreihen, rückwärts, abends

Zahlen RM: Gesamtpunktzahl der richtig erinnerten Zahlenreihen, rückwärts, morgens

Wiedererkennung Korrigierter Wert: die morgens richtig erinnerte Wortanzahl bzw. Figurenanzahl abzüglich der falsch erkannten Wörter bzw. Figuren

Dg: Durchgang

3.6 Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis in der Basisnacht

Wir teilten das gesamte Patientenkollektiv, je nach Länge des Tiefschlafes in der Basisnacht, in zwei Gruppen ein. Die eine Gruppe wies eine Tiefschlaf - Länge von weniger, die zweite von mehr als 40 Minuten auf. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die Testergebnisse der zwei Gruppen, das Alter, die PANSS-Werte und die Amisulpirid-Dosis wurden in Bezug zur Tiefschlaf - Länge gebracht, wobei ein p- Wert von kleiner als 0,05 als signifikant gilt.

Einen signifikanten Zusammenhang konnten wir hierbei zwischen einer Tiefschlaf-Dauer von mehr als 40 Minuten und einem besseren Abschneiden der Probanden im Bereich der verbalen Wiedererkennung morgens im Gesamtwert feststellen.

Die in Tabelle 7 genannten anderen Parameter zeigte keine signifikante Korrelation zur Tiefschlaf -Dauer.

Ausserdem teilten wir das Probandenkollektiv bezüglich der gemessenen Schlafspindeldichte mit einem Median von 0,55 Spindeln/ Minute ebenso in zwei Gruppen ein. Die untersuchten Parameter und die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Hierbei zeigt sich ein signifikant besseres Abschneiden der Probanden mit einer Schlafspindeldichte von mehr als 0,55/Minute im Bereich der verbalen morgendlichen Wiedererkennung im Gesamtwert. Außerdem zeigt dieses Probandenkollektiv auch ein besseres Abschneiden im Zahlennachsprechen rückwärts ($p=0,027$). Zudem erhielt die Probandengruppe mit einer Schlafspindeldichte unter 0,55/ Minute eine wesentlich geringere durchschnittliche Dosis Amisulpirid ($p=0,002$).

Die anderen gemessenen Parameter zeigten keine signifikante Korrelation zur Schlafspindeldichte.

Tabelle 7: Zusammenhänge zwischen der Gedächtnisleistung und der Tiefschlaf-Dauer (Median 40 Minuten) in der Basisnacht

	Patienten mit mehr als 40 min Tiefschlaf (N=13)	Patienten mit weniger als 40 min Tiefschlaf (N=13)	p-Wert
Alter (Jahre)	27,8 ± 7,0	32,5 ± 7,4	0,11
Tiefschlaf-Dauer (min)	71,9 ± 24,4	18,5 ± 15,1	-
PANSS	77,2 ± 11,6	79,3 ± 17,6	0,72
Amisulpirid (mg)	515 ± 199	654 ± 293	0,17
Zahlennachsprechen vorwärts	9,4 ± 2,7	9,3 ± 1,7	0,93
Zahlennachsprechen rückwärts	5,9 ± 1,7	6,1 ± 2,7	0,86
<u>Verbales Gedächtnis</u>			
Dg.5 abends	11,1 ± 2,3	10,4 ± 2,9	0,51
Freie Abfrage morg.	8,2 ± 3,6	6,3 ± 3,8	0,20
Wiedererkennung Gesamtwert	14,2 ± 1,1	12,7 ± 2,2	0,046
Wiedererkennung Korrigierter Wert	12,0 ± 2,5	8,6 ± 6,1	0,083
<u>Visuelles Gedächtnis</u>			
Dg. 5 abends	9,6 ± 3,4	8,7 ± 2,7	0,49
Freie Abfrage morg.	8,0 ± 3,3	7,8 ± 2,9	0,90
Wiedererkennung Gesamtwert	12,7 ± 2,5	13,2 ± 1,6	0,57
Wiedererkennung Korrigierter Wert	10,9 ± 3,8	10,6 ± 3,0	0,82

PANSS: Gesamtwert der Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik

Wiedererkennung Gesamtwert: die morgens richtig erinnerte Wortanzahl bzw. Figurenanzahl

Wiedererkennung Korrigierter Wert: die morgens richtig erinnerte Wortanzahl bzw. Figurenanzahl abzüglich der falsch erkannten Wörter bzw. Figuren

Dg: Durchgang

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen Gedächtnisleistung und der Schlafspindeldichte (Median 0,55/Minute) in der Basisnacht

	Patienten mit einer Schlafspindeldichte von mehr als 0,55/min (N=13)	Patienten mit einer Schlafspindeldichte von weniger als 0,55/min (N=12)	p-Wert
Alter (Jahre)	28,7 ± 7,5	32,3 ± 7,1	0,23
Schlafspindeldichte(%)	1,0 ± 0,39	0,31 ± 0,13	-
PANSS	77,1 ± 12,5	79,5 ± 17,7	0,69
Amisulpirid (mg)	431 ± 155	733 ± 257	0,002
Zahlennachsprechen vorwärts	9,7 ± 1,8	9,1 ± 2,6	0,50
Zahlennachsprechen rückwärts	7,0 ± 1,2	5,0 ± 2,6	0,027
<u>Verbales Gedächtnis</u>			
Dg. 5 abends	11,6 ± 2,4	9,9 ± 2,7	0,11
Freie Abfrage morg.	8,2 ± 3,1	6,4 ± 4,5	0,27
Wiedererkennung Gesamtwert	14,2 ± 0,8	12,6 ± 2,4	0,049
Wiedererkennung Korrigierter Wert	11,3 ± 3,4	9,1 ± 6,2	0,27
<u>Visuelles Gedächtnis</u>			
Dg. 5 abends	9,5 ± 3,5	8,7 ± 2,7	0,51
Freie Abfrage morg.	8,2 ± 3,5	7,5 ± 2,6	0,57
Wiedererkennung Gesamtwert	13,3 ± 2,0	12,4 ± 2,1	0,29
Wiedererkennung Korrigierter Wert	11,6 ± 3,7	9,6 ± 2,9	0,14

PANSS: Gesamtwert der Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik

Wiedererkennung Gesamtwert: die morgens richtig erinnerte Wortanzahl bzw. Figurenanzahl

Wiedererkennung Korrigierter Wert: die morgens richtig erinnerte Wortanzahl bzw. Figurenanzahl abzüglich der falsch erkannten Wörter bzw. Figuren

Dg.: Durchgang

3.7 Vergleich zwischen der Placebo - und der Verum (Olanzapin) - Gruppe hinsichtlich der Schlafparameter und allgemeiner Parameter in der Basisnacht

Die Olanzapin-Gruppe, d.h. die Patienten, die in der Interventionsnacht Olanzapin erhielten, wies in der Basisnacht eine signifikant ($p=0,02$) längere Tiefschlaf-Dauer als die Placebogruppe auf. Zudem waren die Patienten der Olanzapin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ca. 7 Jahre jünger ($p=0,01$). Die Unterschiede in den Ergebnissen hinsichtlich der anderen allgemeinen und Schlafparameter waren nicht signifikant unterschiedlich (s.Tab.9). In der Testnacht erhielten 13 Patienten Olanzapin, 10 Patienten ein Placebo.

Tabelle 9: Vergleich der Schlafparameter und allgemeiner Parameter der Basisnacht zwischen der Placebo - und der Verum (Olanzapin) – Gruppe

	Olanzapin-Gruppe (N=13)	Placebogruppe (N=10)	p-Wert
Alter (Jahre)	27,8 ± 7,0	35,2 ± 5,8	0,01
MWT-B (prämorbid Intelligenz)	106 ± 15	116 ± 19	0,17
PSQI	9,9 ± 3,5	8,3 ± 3,5	0,28
PANSS Gesamtpunktzahl	80 ± 14	74 ± 14	0,27
Solian (mg)	554 ± 276	580 ± 262	0,82
Alertness (ms)	280 ± 66	256 ± 41	0,31
Geteilte Aufmerk- samkeit (ms)	726 ± 85	746 ± 148	0,69
Geteilte Aufmerk- samkeit (Fehler)	6,0 ± 6,9	4,3 ± 3,5	0,49
Selektive Aufmerk- samkeit (ms)	577 ± 77	607 ± 82	0,38
Selektive Aufmerk- samkeit (Fehler)	2,5 ± 4,8	2,5 ± 3,2	0,98
Turm von London	39,9 ± 5,8	38,4 ± 2,5	0,45
Subjektive Schlafqualität	5,8 ± 1,6	6,4 ± 1,0	0,35
Gesamtschlafzeit(min)	426 ± 40	398 ± 48	0,14
Schlafeffizienz (%)	87 ± 8	86 ± 4	0,70
Tiefschlaf-Dauer (min)	60 ± 35	26 ± 27	0,02
Stadium 2 (min)	203 ± 50	181 ± 51	0,31
C3 Spindeldichte (%)	0,80 ± 0,37	0,70 ± 0,33	0,54
C4 Spindeldichte (%)	0,73 ± 0,45	0,73 ± 0,51	0,98
REM (min)	99 ± 26	98 ± 28	0,93
REM-Dichte (%)	2,1 ± 2,8	5,1 ± 5,2	0,096

PANSS: Gesamtwert der Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik

PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex

3.8 Einfluß von Placebo bzw. Olanzapin auf den Schlaf

Placebo-Gruppe

Im Vergleich von Basisnacht und Testnacht ergeben sich für die Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede (Einzelergebnisse siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich zwischen Basisnacht und Testnacht in der Placebogruppe, Klassische Schlafparameter

	Basisnacht	Testnacht	p-Wert
Einschlaflatenz (min)	24,5 ± 16,5	33,8 ± 27,0	0,347
Gesamtschlafzeit (min)	397,5 ± 47,7	404,4 ± 65,8	0,585
Schlafeffizienz (%)	86,0 ± 3,9	82,8 ± 7,0	0,267
Anzahl Wachperioden	15,5 ± 8,1	15,4 ± 5,3	0,967
Arousal (Anzahl)	112,9 ± 23,2	139,8 ± 50,8	0,174
Stadium 1 (min)	91,0 ± 31,2	76,0 ± 15,2	0,179
Stadium 2 (min)	181,0 ± 51,4	195,7 ± 45,7	0,190
Tiefschlafdauer (min)	26,4 ± 27,0	28,9 ± 30,6	0,525
Tiefschlaf-Latenz (min)	28,7 ± 24,4	20,3 ± 10,9	0,221
REM-Latenz (min)	83,0 ± 40,4	65,3 ± 49,1	0,402
REM-Dauer (min)	98,2 ± 28,1	103,8 ± 36,6	0,398
REM- Dichte (%)	5,1 ± 5,2	4,8 ± 3,8	0,806
C3 Spindeldichte (%)	0,70 ± 0,33	0,73 ± 0,38	0,60
C4 Spindeldichte (%)	0,73 ± 0,51	0,70 ± 0,38	0,70

Olanzapin-Gruppe

Die Effekte von Olanzapin auf die Schlafparameter sind in Tabelle 11 dargestellt.

Unter der Einnahme von Olanzapin konnten wir eine signifikante Zunahme der Schlafstadium 2 - Dauer und der Tiefschlaf-Dauer beobachten. Die Länge von Stadium 1 und die REM-Schlafdauer nahmen hingegen signifikant ab.

Zudem nahm die REM- Latenz von 72,9 Minuten in der Basisnacht auf 156,7 Minuten in der Testnacht mit Olanzapin signifikant zu. Die REM-Dichte hingegen blieb konstant.

Die Einschlafzeit verkürzte sich mit Olanzapin, jedoch nicht signifikant, von durchschnittlich 34,0 Minuten in der Basisnacht auf 26,5 Minuten in der Testnacht ($p=0,316$). In der Nacht mit Olanzapin-Einnahme zeigten die Patienten eine durchschnittliche, jedoch nicht signifikante, Verlängerung der Gesamtschlafzeit von 425,6 Minuten in der Basisnacht auf 442,9 Minuten ($p=0,191$), die Schlafeffizienz nahm von 87,1 auf 89,6% zu ($p=0,278$). Außerdem war auch eine Abnahme der durchschnittlichen Anzahl der Wachperioden unter Olanzapin von 13,5 auf 8,5 zu beobachten ($p=0,163$).

Tabelle 11: Vergleich zwischen Basisnacht und Testnacht in der Olanzapin-Gruppe, Klassische Schlafparameter

	Basisnacht	Testnacht	p-Wert
Einschlafzeit (min)	34,0 ± 25,7	26,5 ± 12,4	0,316
Gesamtschlafzeit(min)	425,6 ± 39,6	442,9 ± 37,8	0,191
Schlafeffizienz (%)	87,1 ± 8,3	89,6 ± 7,2	0,278
Anzahl Wachperiode	13,5 ± 10,7	8,5 ± 5,9	0,163
Stadium 1 (min)	63,5 ± 54,9	43,3 ± 43,0	0,021
Stadium 2 (min)	203,1 ± 50,2	242,9 ± 59,2	0,031
Tiefschlafdauer (min)	59,6 ± 35,1	91,2 ± 57,3	0,022
Tiefschlaf- Latenz (min)	20,0 ± 35,6	15,3 ± 13,3	0,497
REM- Latenz (min)	72,9 ± 39,0	156,7 ± 73,6	0,002
REM – Dauer (min)	99,2 ± 26,4	65,4 ± 27,7	0,005
REM- Dichte (%)	2,1 ± 2,8	2,2 ± 3,3	0,877
C3 Spindeldichte (%)	0,80 ± 0,37	0,52 ± 0,29	0,002
C4 Spindeldichte (%)	0,73 ± 0,45	0,46 ± 0,26	0,01

3.9 Vergleich zwischen der Verum - und der Placebo - Gruppe hinsichtlich der Gedächtnisleistung in der Basisnacht

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Basisnacht sowohl der Verum-Gruppe als auch der Placebogruppe dargestellt. Es zeigten sich in der Basisnacht zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Abschneidens in den neuropsychometrischen Tests im Bereich des Zahlennachsprechens und des verbalen und visuellen Gedächtnisses.

Tabelle 12: Vergleich des Abschneidens in den neuropsychometrischen Tests in der Basisnacht zwischen der Verum - und der Placebo – Gruppe

	Olanzapin-Gruppe (N=13)	Placebo-Gruppe (N=10)	p-Wert
Zahlennachsprechen Vorwärts	9,6 ± 2,5	9,2 ± 1,9	0,67
Zahlennachsprechen Rückwärts	5,8 ± 2,4	6,8 ± 1,8	0,27
<u>Verbales Gedächtnis</u> Punkte 5.Dg. abends	10,4 ± 3,1	47 ± 9	0,35
Freie Abfrage morg.	6,6 ± 3,9	8,8 ± 3,4	0,17
Wiedererkennung Gesamtwert	13,5 ± 1,8	13,5 ± 2,0	0,96
Wiedererkennung Korrigierter Wert	10,5 ± 3,8	11,6 ± 3,9	0,52
<u>Visuelles Gedächtnis</u> Punkte abends 5.Dg.	9,0 ± 3,8	9,7 ± 10	0,52
Freie Abfrage morg.	7,7 ± 3,7	8,7 ± 1,9	0,41
Wiedererkennung Gesamtwert	12,3 ± 2,2	13,8 ± 1,1	0,06
Wiedererkennung Korrigierter Wert	10,0 ± 3,9	12,1 ± 1,8	0,13

Wiedererkennung, Korrigierter Wert: die am nächsten Morgen der Basisnacht richtig wiedererkannte Anzahl der Wörter bzw. der Figuren abzüglich der falsch genannten Wörter bzw. Figuren

3.10 Einfluss von Placebo oder Olanzapin auf das Befinden und die neuropsychologische Leistung

Placebo-Gruppe

Aus den Fragebögen des Morgen- und Abendprotokolls der Placebogruppe wird deutlich, dass es in allen Kategorien keine signifikante Veränderung zwischen der Basis und der Testnacht gibt.

Die Patienten der Placebogruppe schnitten nach der Testnacht in der freien Wortabfrage morgens wesentlich schlechter ab als einen Tag zuvor ($p=0,033$).

Zudem zeigten die Patienten der Placebogruppe im Bereich des Korrigierten Werts der Wiedererkennung im visuellen Gedächtnistest am Morgen der Testnacht ein signifikant schlechteres Abschneiden als einen Tag zuvor ($p=0,003$).

Beim Zahlennachsprechen vorwärts sind die Ergebnisse beider Gruppen sowohl morgens als auch abends etwa gleich (Einzelergebnisse s. Tab.13).

Tabelle 13: Vergleich zwischen Basisnacht und Testnacht in der Placebogruppe, Morgen- bzw. Abendbogen und neuropsychologische Tests

	Basisnacht	Testnacht	p-Wert
Stimmung Abends	5,5 ± 2,3	6,2 ± 2,4	0,390
Stimmung Morgens	5,9 ± 1,1	6,2 ± 1,8	0,627
Anspannung Abends	4,1 ± 2,6	4,0 ± 2,7	0,947
Anspannung Morg.	3,2 ± 2,0	3,1 ± 2,0	0,888
Mattigkeit Abends	3,8 ± 2,5	4,6 ± 2,5	0,399
Mattigkeit Morgens	5,7 ± 1,1	4,4 ± 2,8	0,115
Schlafqualität	6,4 ± 1,0	6,7 ± 1,3	0,591
Erholsamkeit	3,3 ± 1,1	3,3 ± 0,5	1,000
ZahlenVA	9,3 ± 2,3	9,1 ± 2,1	0,619
Zahlen VM	9,2 ± 1,9	9,4 ± 2,5	0,591
Zahlen RA	6,9 ± 2,9	7,8 ± 2,3	0,235
Zahlen RM	6,8 ± 1,8	7,8 ± 2,3	0,177
<u>Verbales Gedächtnis</u>			
Gesamtwert abends Durchgänge 1-5	47,1 ± 9,2	47,0 ± 6,9	0,970
Punkte abends 5.Dg	11,6 ± 2,2	12,1 ± 2,1	0,343
Freie Abfrage morg.	8,8 ± 3,4	5,7 ± 4,9	0,033
Wiedererkennung Gesamtwert	13,5 ± 2,0	12,6 ± 2,8	0,22
Wiedererkennung Korrigierter Wert	11,6 ± 3,9	10,3 ± 4,4	0,26
<u>Visuelles Gedächtnis</u>			
Gesamtwert abends Durchgänge 1-5	37,5 ± 10,1	35,7 ± 13,1	0,628
Punkte abends 5.Dg	9,7 ± 1,8	9,1 ± 3,0	0,290
Freie Abfrage morg.	8,7 ± 1,9	8,3 ± 3,0	0,574
Wiedererkennung Gesamtwert	13,8 ± 1,1	12,2 ± 1,8	0,053
Wiedererkennung Korrigierter Wert	12,1 ± 1,8	8,4 ± 3,7	0,003

Zahlen VA: Zahlennachsprechen vorwärts abends

Dg: Durchgang

Zahlen VM: Zahlennachsprechen vorwärts morgens

Zahlen RA: Zahlennachsprechen rückwärts abends

Zahlen RM: Zahlennachsprechen rückwärts morgens

Olanzapin-Gruppe

Die Auswirkungen von Olanzapin auf die Ergebnisse des Morgen- und Abendprotokolls und auf das deklarative Gedächtnis werden in Tabelle 14 gezeigt.

Einen signifikanten Unterschied beobachteten wir hinsichtlich der morgendlichen Abfrage des verbalen Gedächtnisses. Während ohne Medikament am Morgen nach der Basisnacht eine durchschnittliche Wortanzahl von 6,6 erinnert werden konnte, erreichten die Patienten mit Olanzapin nach der Testnacht im Mittel nur eine Wortanzahl von 3,5 ($p=0,01$).

Die am Abend erzielten Ergebnisse waren vor beiden Nächten in der Olanzapin-Gruppe insgesamt etwa gleich, so dass die Patienten nach der Testnacht fast doppelt so viele Wörter vergessen hatten als am Morgen der Basisnacht. Auch in der Wiedererkennung der Wörter wurden von den Patienten nach der Testnacht weniger Punkte erreicht als in der Basisnacht, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Im Bereich des visuellen Gedächtnisses waren die abends erreichten Punkte vor beiden Nächten etwa gleich. Die jeweils am Morgen nach der Basis- und Testnacht erbrachte Leistung zeigte keinen signifikanten Unterschied. Beim Zahlennachsprechen schnitten die Patienten der Olanzapin-Gruppe zu beiden Tageszeiten und sowohl beim Rückwärts- als auch Vorwärtsnachsprechen im Vergleich beider Testbedingungen nicht signifikant unterschiedlich ab.

Die Unterschiede im Morgen- und Abendprotokoll zwischen beiden Nächten sind bis auf die abendliche Anspannung, die bei den Patienten in der Testnacht weniger stark ausgeprägt war, alle nicht signifikant.

Tabelle 14: Vergleich zwischen Basisnacht und Testnacht in der Olanzapin-Gruppe, Morgen- bzw. Abendbogen und Neuropsychologische Tests

	Ohne Olanzapin Basisnacht	Mit Olanzapin Testnacht	p-Wert
Stimmung Abends	4,9 ± 1,8	4,4 ± 2,2	0,383
Stimmung Morgen	5,1 ± 1,6	5,2 ± 2,3	0,901
Anspannung Abends	4,2 ± 2,3	2,7 ± 1,9	0,035
Anspannung Morgen	3,5 ± 2,4	3,2 ± 1,5	0,356
Mattigkeit Abends	3,9 ± 2,1	3,2 ± 2,3	0,415
Mattigkeit Morgens	3,6 ± 2,1	3,0 ± 1,7	0,231
Schlafqualität	5,8 ± 1,6	6,3 ± 2,3	0,461
Erholsamkeit	3,4 ± 1,0	3,2 ± 1,0	0,513
ZahlVA	9,0 ± 1,5	9,9 ± 2,1	0,075
ZahlVM	9,6 ± 2,5	9,5 ± 2,4	0,880
ZahlRA	5,5 ± 2,1	6,5 ± 2,2	0,097
ZahlRM	5,8 ± 2,4	6,5 ± 2,6	0,201
<u>Verbales Gedächtnis</u>			
Dg. 1-5 abends	44 ± 11,0	42,0 ± 8,0	0,42
Punkte abends 5.Dg	10,4 ± 3,1	10,4 ± 2,7	0,99
Freie Abfrage morg.	6,6 ± 3,9	3,5 ± 3,5	0,01
Wiedererkennung Gesamtwert	13,5 ± 1,8	13,5 ± 1,4	0,99
Wiedererkennung Korrigierter Wert	11,5 ± 3,8	9,5 ± 4,0	0,28
<u>Visuelles Gedächtnis</u>			
Dg.1-5 abends	34 ± 14	35 ± 12	0,81
Punkte abends 5.Dg	9,0 ± 3,8	9,0 ± 2,8	0,99
Freie Abfrage morg	7,7 ± 3,7	8,2 ± 3,1	0,500
Wiedererkennung Gesamtwert	12,3 ± 2,2	11,7 ± 2,8	0,43
Wiedererkennung Korrigierter Wert	10,0 ± 3,9	9,3 ± 3,1	0,63

Zahlen VA: Zahlennachsprechen vorwärts abends, Zahlen VM: Zahlennachsprechen vorwärts morgens

Zahlen RA: Zahlennachsprechen rückwärts abends, Zahlen RM: Zahlennachsprechen rückwärts morgens

3.11 Powerspekralanalyse

Die Ergebnisse der Powerspektralanalyse des Schlafstadiums 2 sind in Tabelle 15 für die Placebo-Gruppe bzw. in Tabelle 16 für die Olanzapin-Gruppe dargestellt.

In der Placebo-Gruppe konnten wir keine signifikanten Unterschiede der Powerwerte zwischen Basisnacht und Testnacht ermitteln.

In der Olanzapin-Gruppe zeigte sich eine signifikante Abnahme der Low Delta – Power rechtsfrontal, sowie eine signifikante Zunahme der Delta – Power linkszentral. Die anderen Powerwerte zeigten zwischen beiden Nächten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15: Powerspektren von Schlafstadium 2, Vergleich zwischen Basisnacht und Testnacht der Placebogruppe

	Basisnacht	Testnacht	p- Wert
Fp1 gegen F3, Low Delta	63,2 ± 8,2	63,5 ± 7,3	0,835
Fp1 gegen F3, Delta	56,8 ± 7,5	57,1 ± 6,3	0,761
Fp2 gegen F4, Low Delta	63,7 ± 7,4	62,9 ± 9,5	0,676
Fp2 gegen F4, Delta	57,8 ± 7,6	56,0 ± 8,9	0,269
F3 gegen C3, Low Delta	60,2 ± 7,7	61,5 ± 7,6	0,298
F3 gegen C3, Delta	54,9 ± 7,9	55,7 ± 8,2	0,273
F4 gegen C4, Low Delta	63,8 ± 6,7	62,2 ± 7,6	0,370
F4 gegen C4, Delta	57,9 ± 7,6	55,8 ± 6,6	0,123

Delta: Frequenzbereich zwischen 0,5 und 4,0 Hz

Low Delta: Frequenzbereich zwischen 0,5 und 1,0 Hz

Tabelle 16: Powerspektren von Schlafstadium 2, Vergleich zwischen Basisnacht und Testnacht der Patientengruppe mit Olanzapin-Einnahme

	Basisnacht	Testnacht	p-Wert
Fp1 gegen F3, Low Delta	64,5 ± 7,9	66,4 ± 8,2	0,360
Fp1 gegen F3, Delta	58,1 ± 7,4	59,4 ± 8,2	0,368
Fp2 gegen F4, Low Delta	65,4 ± 7,6	63,7 ± 8,4	0,028
Fp2 gegen F4, Delta	58,1 ± 8,9	57,9 ± 8,1	0,841
F3 gegen C3, Low Delta	62,8 ± 10,3	64,1 ± 9,0	0,152
F3 gegen C3, Delta	58,0 ± 9,9	58,3 ± 8,7	0,574
F4 gegen C4, Low Delta	66,3 ± 9,3	64,4 ± 9,4	0,281
F4 gegen C4, Delta	58,0 ± 9,4	58,9 ± 9,0	0,203
C3 gegen A1, Low Delta	67,2 ± 8,9	67,8 ± 9,2	0,317
C3 gegen A1, Delta	61,8 ± 9,4	62,9 ± 9,1	0,017

4. Diskussion

In unserer Studie konnte eine positive Korrelation zwischen der Tiefschlafdauer und einer verbesserten Leistung im Bereich des verbalen deklarativen Gedächtnisses schizophrener Patienten gezeigt werden. Zudem konnten wir signifikante Veränderungen der klassischen Schlafparameter nach einer einmaligen Olanzapin-Einnahme, unter anderem eine Zunahme der Tiefschlaf-Dauer sowie eine Abnahme der Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2, nachweisen. Diese Effekte von Olanzapin auf das Schlafprofil erbrachten am nächsten Morgen nach der Olanzapin-Einnahme keine Verbesserung bezüglich des deklarativen Gedächtnisses schizophrener Patienten.

4.1 Patientenkollektiv

Von den 26 primär eingeschlossenen Patienten brachen drei die Untersuchung nach der 2. Ableitnacht ab. Dieses könnte auf die ungewohnte und neue räumliche Schlafumgebung und das Vorhandensein von zahlreichen Elektroden am Kopf beim Schlafen zurückzuführen sein, zumal die Patienten auch vorher schon eine schlechte Schlafqualität (PSQI-Wert = 9,1) aufwiesen. Außerdem nahm das Durchführen der Tests und das Befestigen der Elektroden eine nicht unerhebliche Zeitdauer in Anspruch, während der die Patienten etwa eine Stunde ruhig sitzen bleiben mussten.

Bei 22 der primär eingeschlossenen Patienten wurde nach der ICD 10 die Diagnose einer paranoid- halluzinatorischen Schizophrenie (F20.0) gestellt, bei drei der Patienten erfolgte die Diagnosenstellung einer Schizophrenie vom schizoaffektiven Typ, bei einem vom undifferenzierten Typ. Innerhalb dieses Kollektivs unterschieden sich die Patienten jedoch zum Teil erheblich im Ausmaß ihrer jeweiligen Positiv- und Negativsymptomatik. Aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes der Schizophrenie muss auch davon ausgegangen werden, dass sich innerhalb dieser diagnostizierten Untertypen der Schizophrenie mehrere nicht bekannte Untergruppen verbergen könnten.

4.2 Medikation

Obwohl sich Neuroleptika auf den Schlaf und die kognitiven Fähigkeiten der Patienten auswirken können, haben wir eine Einnahme in unserer Studie zugelassen. Eine Nichtgabe der Neuroleptika wäre auch hinsichtlich der Compliance der Patienten, an der Studie teilzunehmen, und unter ethischen Gesichtspunkten zu kritisieren gewesen, zumal deren

Einfluss auf den Schlaf auch noch bis zu mindestens vier Wochen nach Absetzen beschrieben worden ist [Lauer et al. 1997]. Außerdem sind die kognitiven Eigenschaften bei schizophrenen Patienten oft schon vor der Einnahme von Neuroleptika eingeschränkt [Rapport et al. 1945/46].

Es wurden nur Patienten mit dem Neuroleptikum Amisulpirid (Solian) eingeschlossen, um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen. Amisulpirid weist im Gegensatz zu anderen atypischen Neuroleptika wie Clozapin und Olanzapin, die durch ihr Angreifen am Alpha 1-, Histamin1-, muskarinergen und serotonergen Rezeptoren zahlreiche zusätzliche Nebenwirkungen auslösen können, durch sein hochselektives Angreifen an D2/D3- Rezeptoren vor allem in geringer Dosierung geringe Nebenwirkungen hinsichtlich des Schlafes und der Kognition auf [Patat et al. 1999]. Sicherlich ist bei den in unserer Studie verwendeten Dosierungen ein Einfluss auf den Schlaf nicht ausgeschlossen, dieser scheint jedoch im Vergleich zu anderen Neuroleptika geringer zu sein [Remaekers et al. 1999].

4.3 Klassische Schlafparameter der Patienten im Vergleich zu nicht an Schizophrenie erkrankten Probanden

Im Vergleich der in unserer Untersuchung erfassten Schlafparameter des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht zu laboreigenen Daten hinsichtlich der Schlafparameter gesunder Probanden lassen sich zum Untersuchungszeitpunkt typische Auffälligkeiten in den Schlafprofilen in unserem Patientenkollektiv feststellen.

Es wird deutlich, dass die schizophrenen, mit Amisulpirid behandelten Patienten Schwierigkeiten in der Initiierung des Schlafes haben. Während gesunde Probanden eine durchschnittliche Einschlafzeit von 20 Minuten aufwiesen, betrug sie bei den schizophrenen Patienten etwa 30 Minuten. Einen Unterschied hinsichtlich der in anderen Studien oft beobachteten Fragmentierung des Schlafprofils der schizophrenen Patienten im Vergleich zu der Probandengruppe konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen. Dieses könnte jedoch mit der recht hohen Anzahl der Wachperioden der gesunden Probanden liegen, die auf die ungewohnte Schlafumgebung zurückgeführt werden könnte, zumal die Probanden aus dem häuslichen Bereich kamen und die Umstellung auf die Bedingungen des Schlaflabors für sie größer als für die direkt aus der stationären Behandlung kommenden Patienten gewesen sein musste. Zusätzlich waren in unserem Patientenkollektiv eine erniedrigte Schlafeffizienz und ein Tiefschlafdefizit zu verzeichnen. Die Tiefschlaf-Latenz war im Vergleich zu der gesunden Probandengruppe verlängert (20 Minuten im Vergleich zu 14 Minuten bei den gesunden Probanden [Göder et al. 2004]). Die Dauer von

Stadium 1 unseres Patientenkollektivs war mit 75 Minuten wesentlich länger als die der Probanden, die durchschnittlich 27 Minuten betrug, die Stadium 2- Dauer hingegen fiel in unserem Patientenkollektiv mit 190 Minuten im Vergleich zu 200 Minuten bei den gesunden Probanden vergleichbar aus. Außerdem konnten wir eine verkürzte REM - Latenz in unserer Patientengruppe feststellen.

Probleme in der Initiierung und Aufrechterhaltung des Schlafes bei schizophrenen Patienten sind in anderen Studien schon oft beschrieben worden [Lauer et al. 1997], wobei ihr Auftreten unabhängig vom Behandlungsstatus und Krankheitsstadium sein soll [Keshavan et al. 1998, Tandon et al. 1992]. Während diese Schlafveränderungen jedoch unspezifisch sind und auch in anderen psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression vorkommen, sind andere Veränderungen des Schlafprofils Schizophrener, wie eine Abnahme der Tiefschlaf-Dauer [Keshavan et al. 1998, Poulin et al. 2003] und eine verkürzte REM - Latenz, in der Literatur beschrieben worden. Diese Veränderungen werden jedoch kontrovers diskutiert. Viele Studien, in denen ein Tiefschlafdefizit beschrieben worden ist, erfolgten unter einer Neuroleptika-Einnahme der Patienten, so dass eine medikamentöse Verursachung der veränderten Schlafparameter nicht ausgeschlossen werden kann. Andere Studien an nicht [Keshavan et al. 1998, Maixner et al. 1998] oder noch nie medizierten Schizophrenen zeigen jedoch auch ähnliche Veränderungen hinsichtlich des Tiefschlafes. Eine Verkürzung der REM- Latenz ist ebenso bei unmedizierten [Tandon 1992, Maixner et al. 1998] und noch nie medizierten [Ganguli et al. 1987] schizophrenen Patienten beschrieben worden.

Neben diesen Ergebnissen wurden jedoch auch polysomnographische Untersuchungen an noch nie medizierten Patienten durchgeführt, bei denen kein Tiefschlafdefizit und keine verkürzte REM - Latenz festgestellt werden konnten [Lauer et al. 1997]. Zudem ist in der Studie von Ferrarelli [2007] eine verminderte Schlafspindeldichte bei schizophrenen Patienten beschrieben worden. In Anbetracht der oben aufgeführten Diskussion erscheint uns eine Verursachung des veränderten Schlafprofils unserer Patienten durch Amisulpirid zwar unwahrscheinlich, sie kann jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden.

4.4 Fragebögen und Neuropsychologische Tests des gesamten Patientenkollektivs in der Basisnacht

Im Bereich des verbalen Gedächtnisses zeigte unsere Patientengruppe ein schlechtes Abschneiden. Im Vergleich zu einem Kollektiv gesunder, 15 bis 29 jähriger Probanden, deren Abschneiden wir dem VLMT- Handbuch [Helmstaedter et al. 2001, Beltz Verlag, Göttingen] entnommen haben, wurden von unseren Patienten im Bereich des verbalen Gedächtnisses

unterdurchschnittliche Ergebnisse erzielt. Bei den abendlichen Durchgängen konnten von ihnen Ergebnisse erreicht werden, die dem 10. Prozentrang der gesunden Vergleichsgruppe entsprechen. Bei der morgendlichen freien Abfrage und der Wiedererkennung lagen die Ergebnisse sogar unter dem 5. Prozentrang der Vergleichsgruppe, wobei die freie Abfrage und die Wiedererkennung in der gesunden Vergleichsgruppe im Gegensatz zu unserer Untersuchung bereits nach einem Zeitintervall von einer halben Stunde geprüft wurden. Die Schizophrenie wird mit Defiziten in mehreren kognitiven Bereichen in Verbindung gebracht. Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen werden fast einheitlich beschrieben [Pantelis et al. 1995, Bilder et al. 1996, Goldberg et al. 1995], insbesondere stark sollen sie jedoch im Bereich des Gedächtnisses ausgeprägt sein [Saykin et al. 1994].

Die Schwierigkeiten unseres Patientenkollektivs im Bereich des episodischen deklarativen Gedächtnisses stehen im Einklang zu Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, in denen eine Betonung der kognitiven Defizite Schizophrener im Bereich des deklarativen Gedächtnisses im Vergleich zu einem relativ intakten prozeduralen Gedächtnis herausgestellt werden konnte [Clare et al. 1993, Gras-Vincendon et al. 1994, Kazes et al. 1999]. In anderen Studien konnte jedoch diese Betonung der Defizite auf das deklarative Gedächtnis nicht bestätigt werden [Ober et al. 1997]. Im Gegensatz zu Untersuchungen, die eine besondere Beeinträchtigung schizophrener Patienten im Bereich der freien Wiedergabe und weniger in der Wiedererkennung hervorheben [Clare et al. 1993, Johnson et al. 1977], zeigte unser Patientenkollektiv auf beiden Gebieten gleichwertige Defizite. Das schlechte Abschneiden dieser Patienten im Bereich der Wortabfrage wird auf mangelnde Suchstrategien beim Abrufen der Wörter und auf Defizite beim Enkodieren zurückgeführt [Brebion et al. 1997, Koh & Kayton 1974]. Ein schlechtes Abschneiden im Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest könnte auch durch das Vorliegen anderer kognitiver Störungen wie Konzentrationsstörungen mitbedingt sein. Bei dem zur Konzentrationsprüfung durchgeführten Zahlennachsprechen wurden jedoch von unseren Patienten sowohl morgens als auch abends gute Werte erzielt, so dass sich eine starke Beeinflussung des deklarativen Gedächtnisses seitens der Konzentration in unserer neuropsychologischen Testung nicht bestätigen ließ. Dennoch war es schwierig, die Patienten zu den viel Zeit in Anspruch nehmenden und die Patienten anstrengenden neuropsychologischen Tests zu motivieren, zumal sie sich zu beiden Tageszeiten eher matt und angespannt fühlten und im Durchschnitt nicht gut gestimmt waren. In Studien konnte jedoch hierzu gezeigt werden, dass die Defizite im Bereich des deklarativen Gedächtnisses i.d.R. nicht allein auf Konzentrations- oder Motivationsschwierigkeiten, Positivsymptomatik

oder einen Medikamenteneinfluss zurückzuführen sind [Goldberg & Weinberger 1996]. Es konnte aber in früheren Studien ein, wenn auch schwacher, Zusammenhang einer schlechten Gedächtnisleistung und der Stärke der Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten beschrieben werden [Liddle 1987, Liddle et al. 1991]. Schwierigkeiten beim Enkodieren von Gedächtnismaterial werden mit einer Dysfunktion im Bereich des Hippokampus und des Temporallappens in Verbindung gebracht [Squire 1992, Hijman 1996], während die bei der Schizophrenie ebenfalls betroffenen Frontallappensysteme an dem verminderten Abrufen deklarativer Gedächtnisinhalte beteiligt sind [Wheeler et al. 1995, Ungerleider 1995]. Die in unserer Studie festgestellten Defizite im Bereich des deklarativen hippokampusabhängigen Gedächtnisses stützt die Hypothese einer gestörten Gedächtnisbildung in der Schizophrenie.

Da uns zu dem von uns durchgeführten Test des visuellen Gedächtnisses keine Daten bezüglich des Abschneidens gesunder Probanden vorliegen, können wir keinen genauen Vergleich der Ergebnisse unseres Patientenkollektivs durchführen. Die Patienten konnten in den abendlichen und morgendlichen Durchgängen in der freien Abfrage etwas weniger als die Hälfte der maximal erreichbaren Punkte erreichen, in der Wiedererkennung morgens hingegen etwa ein Drittel der möglichen Punkte. Dieses eher schlechte Abschneiden in diesem Test könnte zum einen ebenso durch die bei dieser Patientengruppe beschriebenen Defizite im Bereich des deklarativen Gedächtnisses bedingt sein, zum anderen können wir mangels einer gesunden Vergleichsgruppe nicht ausschließen, dass die von uns im Test verwendeten geometrischen Figuren zu komplex waren und der Test einen hohen Schwierigkeitsgrad aufwies, was zu den eher schlechten Ergebnissen geführt haben könnte.

4.5 Schlaf und Gedächtnis

Im Bereich des verbalen Gedächtnisses zeigte sich, dass die Patienten mit einer besseren Leistung im Bereich der verbalen Wiedererkennung eine signifikant längere Tiefschlafdauer und eine höhere Schlafspindeldichte aufwiesen. Es zeigte sich aber keine Korrelation zwischen dem Erlernen einer Wortliste oder dem Abruf verbalen Gedächtnismaterials, so dass wir einen Einfluss von Schlaf insbesondere auf die Konsolidierung von Gedächtnis, und weniger auf dessen Speicherung oder Abruffunktionen vermuten.

Zahlreiche Studien sprechen dem Schlaf eine wichtige Bedeutung bei Gedächtnisprozessen zu [Maquet et al. 2003, Stickgold et al. 2005]. Eine wichtige Bedeutung des Hippokampus für das deklarative Gedächtnis ist gut belegt [Teng et al. 2000, Squire und Zola-Morgan 1991, Burgess et al. 2002, Shu et al. 2003]. Es ist weiter bekannt, dass während des Tiefschlafs

hippokampale Neurone eine höhere Aktivität als während des REM- Schlafes zeigen [Staba et al. 2002).

Die erhöhte Aktivität hippocampaler Neurone während des Tiefschlafs und die Tatsache, dass bei schizophrenen Patienten in Studien strukturelle und funktionelle Abnormitäten im Bereich des Hippokampus beschrieben wurden (Ende et al. 2003], unterstützt die Annahme, dass das schlechte Abschneiden schizophrener Patienten im Bereich des deklarativen Gedächtnisses mit ihrer kürzeren Tiefschlafdauer im Zusammenhang stehen könnte.

Dennoch konnte die Frage nach einer Abhängigkeit der unterschiedlichen Gedächtnisarten und -stufen von bestimmten Schlafstadien noch nicht restlos geklärt werden. Unsere Ergebnisse stehen mit der bisherigen Annahme im Einklang, dass die Konsolidierung deklarativen Gedächtnismaterials mit der Tiefschlaf-Dauer in einem positiven Zusammenhang steht [Philal und Born 1997, 1999]. Philal und Born führten hierzu polysomnographische Untersuchungen durch, in denen die Probanden jeweils nach der ersten Nachthälfte, in der ein hoher Tiefschlaf-Anteil vorherrschend ist, und der zweiten Nachthälfte mit einem hohen REM-Anteil geweckt wurden und mit ihnen zu beiden Zeitpunkten Gedächtnistests durchgeführt wurden. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist jedoch zweifelhaft, da die Tests zu ungewohnter Zeit stattfanden und zudem die Enkodierung von Gedächtnismaterial und die Abruffunktionen zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten getestet wurden. In einer weiteren polysomnographischen Untersuchung ohne Schlafunterbrechung konnte eine positive Korrelation zwischen Tiefschlaf und deklarativem Gedächtnis bei schizophrenen Patienten, nicht jedoch bei Gesunden, beobachtet werden [Göder et al. 2004]. Man geht davon aus, dass die Bildung des deklarativen Gedächtnisses infolge einer Reaktivierung neulich erworbener Gedächtnisrepräsentation in hippocampalen Neuronen und deren Transfer in Neurone des Neokortex während des Non-REM-Schlafes zustandekommt. Als elektrophysiologisches Korrelat der hippocampalen Reaktivierung werden Ereignisse scharfer Wellen vermutet, die zusammen mit Schlafspindelaktivität in thalamo-kortikalen Bahnen auftreten [Pennartz 2004, Mölle 2006]. Es konnte in Studien mit gesunden Probanden und mit Patienten mit Insomnie eine positiver Zusammenhang mit dem Behalten von Gedächtnismaterial und dem Auftreten von Schlafspindelaktivität gezeigt werden [Clemens 2005, Göder 2007].

In früheren Studien konnte zudem beschrieben werden, dass die Gesamtschlafzeit auch einen wichtigen Faktor zur Verbesserung von Gedächtnisprozessen darzustellen scheint. Van Dongen et al. [2003] führten eine Studie mit gesunden Probanden durch, bei der die Schlafzeit der Probanden 14 Tage lang auf sechs Stunden beschränkt wurde. Defizite im Bereich des

Arbeitsgedächtnisses waren die Folge. Zudem ist der Einfluss von regelrechten REM-NonREM-Schlafzyklen auf die Konsolidierung von verbalem Gedächtnismaterial beschrieben worden [Mazzoni et al. 1999, Ficca et al. 2000 und 2004]. In der Studie von Göder et al. [2007] konnte eine positive Korrelation zwischen der Gesamtschlafzeit, der Schlafeffizienz, der NonREM-Schlafdauer und der Anzahl der NonREM/REM-Schlafzyklen einerseits und dem visuellen deklarativen Gedächtnis andererseits bei Insomniepatienten beschrieben werden.

Entgegen diesen Ergebnissen konnten wir jedoch in unserer Untersuchung keine signifikante Korrelation zwischen anderen Schlafparametern als der Tiefschlaf-Dauer oder der Schlafspindeldichte einerseits und einem besseren Abschneiden im Bereich des deklarativen Gedächtnisses andererseits feststellen.

4.6 Olanzapin und Schlaf

Aus den in unserer Untersuchung erfassten klassischen Schlafparametern wird eine signifikante Veränderung des Schlafprofils der schizophrenen Patienten nach einmaliger Einnahme von Olanzapin deutlich. Im Gegensatz zur Basisnacht nahmen in der Testnacht unter Olanzapin die Tiefschlaf-Dauer, die Stadium 2- Dauer und die REM-Latenz zu, während die Dauer von Stadium 1 und die REM-Dauer signifikant abnahmen.

Die Zunahme des Tiefschlafes unter Olanzapin steht im Einklang zu früheren Studien mit gesunden Probanden [Sharpley 2000, Lindberg 2002] und schizophrenen Patienten [Salin Pascual 1999, Müller 2004]. Olanzapin wird aufgrund seiner am Serotonin (5HT₂)- Rezeptor antagonistisch wirkenden Eigenschaft mit einem Deltaschlaf-fördernden Effekt in Verbindung gebracht. Es wird angenommen, dass die 5HT₂- und 5HT_{1A}- Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Regulation des Deltaschlafes einnehmen. Der selektiv am 5HT₂- Rezeptor wirkende Antagonist Ritanserin zeigte in Studien an Menschen [Idzikowski et al. 1986] und an Ratten [Borbely et al. 1988] ebenfalls eine Deltaschlaf-fördernde Wirkung, ebenso Risperidon, das 5HT₂- und D₂-Rezeptor antagonisierende Eigenschaften besitzt [Dugovic et al. 1989]. Im Gegensatz dazu konnte nach einer ein- und zweiwöchigen Einnahme von dem 5HT_{1A}- Agonisten Clozapin eine Abnahme des Deltaschlafes dokumentiert werden, was eben auf seine an diesem Rezeptor agonistische Wirkung zurückgeführt wird [Driver et al. 1995, Mason et al. 1992]. Die anticholinerge Wirkung von Olanzapin steht ebenso im Einklang mit der in unserer Studie gefundenen Abnahme der REM-Dauer, die auch in früheren Studien mit Olanzapin und mit gesunden Probanden beschrieben worden ist [Sharpley 2000, Lindberg 2002]. Diesbezüglich finden sich in der Literatur aber auch kontroverse Ergebnisse. So

beobachteten Müller & Kollegen konträr zu unseren Ergebnissen eine Zunahme der REM-Dauer unter Olanzapin, in der Studie von Salin-Pascual & Kollegen [1999] blieb die REM-Länge nach einmaliger Olanzapin-Einnahme unverändert. Hinsichtlich des REM-Schlafes steht die in unserer Untersuchung festgestellte Verlängerung der REM-Latenz unter dem 5HT₂-Antagonisten Olanzapin mit den Studien von Riemann & Kollegen [1991,1994] im Einklang. Diese berichten über eine mit einer Aktivierung muskarinergere Rezeptoren einhergehende Verkürzung der REM-Latenz. Die in unserer Untersuchung nach Olanzapin-Gabe eingetretene Zunahme der Stadium 2 - Dauer wurde auch in Studien mit Clozapin beobachtet [Hinze-Selch et al. 1997].

Neu an unseren Ergebnissen ist die nach einmaliger Olanzapineinnahme gemessene signifikante Abnahme der Schlafspindeldichte im Stadium 2.

Neue Studien dokumentieren einen schlaffördernden Effekt von Neuroleptika, der sowohl aus einer Verbesserung der Schlafkontinuität als auch der Schlaffeffizienz, die aus der Zunahme des NREM- Schlafes resultiert, besteht [Friboes et al. 1999, Sharpley et al. 2000, Wetter et al. 1996].

Zudem wurde sowohl durch die Einnahme von typischen Neuroleptika [Wetter et al. 1996], als auch Clozapin [Hinze-Selch et al. 1997, Wetter et al. 1996] eine Verbesserung der Gesamtschlafzeit, der Schlaffeffizienz und der Einschlaflatenz dokumentiert, was auf einen unspezifischen Effekt aufgrund der sedierenden Eigenschaften der untersuchten antipsychotischen Medikamente zurückgeführt wird.

Hingegen konnten wir in unserer Studie in Hinblick auf die Schlafkontinuität und die Schlafinitiierung keinen signifikanten Effekt von Olanzapin feststellen. Dieses könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten bereits mit Amisulpirid stabil mediziert waren und bereits eine Verbesserung der Schlafkontinuität und der Schlafinitiierung eingetreten war.

4.7 Olanzapin und Gedächtnis

Nach Einnahme von Olanzapin konnten wir anhand des Morgen- und Abendfragebogens keine signifikante Veränderung in der Stimmung der Patienten im Vergleich zur Basisnacht feststellen. Auch wurden die Schlafqualität und Erholsamkeit der beiden Nächte ungefähr gleich beurteilt. Im Bereich der neuropsychologischen Tests ergab sich nur bezüglich des verbalen Gedächtnisses eine signifikante Veränderung. Bei einer im abendlichen fünften Durchgang an beiden Tagen durchschnittlich gleich behaltenen Wortanzahl konnten sich die Patienten am Morgen nach der Testnacht in der freien Abfrage an wesentlich weniger Wörter erinnern, was allerdings auch in der Placebogruppe der Fall war. Im Bereich der

Wiedererkennung des verbalen Gedächtnisses und beim visuellen Gedächtnis ließen sich keine signifikanten Unterschiede unter Olanzapin-Einnahme zwischen den Testergebnissen beider Nächte feststellen. Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend, da wir aufgrund der signifikanten Zunahme der Tiefschlaf-Dauer unseres Patientenkollektivs nach der Olanzapin-Einnahme eine Verbesserung in dem tiefschlafabhängigen deklarativen Gedächtnis erwartet hätten. In der Literatur finden sich kontroverse Ergebnisse bezüglich der Auswirkung von Olanzapin auf die Gedächtnisfunktion. In Studien, in denen Langzeiteffekte einer Olanzapin-Einnahme von mindestens vier Wochen untersucht worden waren, zeigte sich eine verbesserte Gedächtnisleistung gegenüber Patienten, die typische Neuroleptika einnahmen [Thornton et al. 2006]. In Studien hingegen, die einen Kurzzeiteffekt von Olanzapin untersuchten, zeigte sich eine verminderte Gedächtnisleistung 3,5 Stunden nach Olanzapin-Einnahme [Morrens 2007], die auf die anticholinerge Wirkung von Olanzapin zurückgeführt wird [Morrens 2007]. An Gesunden führte aber eine Blockade cholinergischer Rezeptoren zu einem verminderten Erwerb und Abruf von Gedächtnismaterial, jedoch zu einer verbesserten Gedächtniskonsolidierung [Rasch 2006]. Diese Ergebnisse stehen auch im Einklang mit der in unserer Studie beobachteten, wenn auch nicht verbesserten, jedoch konstanten Leistung im Bereich der verbalen und visuellen Wiedererkennung und der Verschlechterung im Abruf von deklarativem Gedächtnismaterial in den morgendlichen Tests nach Olanzapin-Einnahme und bieten ebenso eine Erklärung der in der Placebogruppe beobachteten schlechteren Leistung nach der Testnacht im Bereich der visuellen Wiedererkennung. Da wir auch in der Placebogruppe verglichen mit der Basisnacht ebenso eine signifikante Abnahme der morgens behaltene Wortzahl im verbalen Gedächtnistest nach der Testnacht gemessen haben, ist zu vermuten, dass die wesentlich schlechtere Leistung der Patienten nach der Testnacht zudem auch auf die mit der Dauer der Untersuchung anwachsenden Motivationsschwierigkeiten zurückzuführen sein könnte. Fraglich ist jedoch, warum sich dieses nicht im visuellen Gedächtnistest widerspiegelt. Eventuell könnte beim verbalen Gedächtnis eine größere Interferenz der zu behaltenden Wortliste der Testnacht mit der Basisnacht zu den schlechteren Ergebnissen des zweiten Testdurchlaufs morgens geführt haben.

Zusätzlich muss ein besonderes Augenmerk auf die durch das Olanzapin verursachte Reduktion der Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2 gelegt werden. Für diese Spindelaktivität konnte in vorangegangenen Studien eine positive Korrelation mit dem Behalten von Gedächtnismaterial bei jungen gesunden Probanden und bei an Insomnie erkrankten Patienten gezeigt werden [Clemens 2005, Göder et al. 2007]. Diese zwei gegensätzlichen Eigenschaften von Olanzapin, die Tiefschlaf-fördernde Wirkung einerseits

und die Verursachung einer Abnahme der Schlafspindeldichte andererseits, könnten sich gegenseitig bezüglich ihres Effektes auf die Gedächtniskonsolidierung neutralisieren, was die in unserer Studie beobachtete nicht verbesserte Gedächtnisleistung unserer Probanden nach Olanzapin-Einnahme erklären könnte. Aufgrund seiner Schlafspindeldichte reduzierenden Eigenschaft scheint Olanzapin somit kein ideales Neuroleptikum zur gleichzeitigen Verbesserung von Schlaf und Gedächtnis zu sein.

Zudem ist zu erwähnen, dass das in der Interventionsnacht mit Olanzapin behandelte Patientenkollektiv signifikant jünger war und eine bereits in der Basisnacht signifikant längere Tiefschlaf-Dauer aufwies als die Placebogruppe, so dass vermutet werden kann, dass in der Olanzapin-Gruppe schon in der Basisnacht eine bereits ausreichend lange kritische Tiefschlaf-Dauer vorhanden war, weshalb deren Verlängerung durch Olanzapin keinen Verbesserungseffekt bezüglich des deklarativen Gedächtnisses nach der Interventionsnacht bewirkt haben könnte.

4.8 Powerspektralanalyse

In der Powerspektralanalyse zeigte sich nach Olanzapin-Einnahme lediglich eine Abnahme des Low Delta-Anteils in der Verschaltung von Fp2 gegen F4 und eine Zunahme des Delta-Anteils in der Verschaltung von C3 gegen A1. Die Powerspektren in den anderen Ableitungen zeigten sich unter Olanzapin unverändert. Diese Ergebnisse stehen im Wesentlichen in Übereinstimmung zu der Studie von Müller & Kollegen [2004], die in einer vierwöchigen polysomnographischen Untersuchung an zehn männlichen schizophrenen Patienten, bei denen eine Negativsymptomatik vorherrschend war, die subchronischen Effekte einer Einnahme von 15 bis 20 mg Olanzapin pro Tag untersuchten. In der Powerspektralanalyse konnte in ihrer Untersuchung keine signifikante Veränderung des Schlafprofils unter Olanzapin festgestellt werden.

5. Beantwortung der Fragestellung

Unsere Fragestellungen waren:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen schlechten Leistungen im deklarativen Gedächtnis schizophrener Patienten und den erhobenen Schlafparametern, insbesondere Defizite im Tiefschlaf?
2. Verbessert Olanzapin die Schlafarchitektur, insbesondere im Bereich des Tiefschlafs, schizophrener Patienten?
3. Erhöht sich durch eine verbesserte Schlafarchitektur die deklarative Gedächtnisleistung schizophrener Patienten?

Beantwortung der Fragestellung:

1. Die Leistungen im Bereich des verbalen deklarativen Gedächtnisses waren im Bereich der Wiedererkennung bei den Patienten mit einem hohen Tiefschlafanteil und einer hohen Schlafspindeldichte signifikant besser.

2. Unter Olanzapin zeigten die Patienten im Vergleich zur Basisnacht folgende signifikante Veränderung der Schlafparameter:

A) Klassische Schlafparameter:

- a) verlängerte Tiefschlafdauer
- b) verlängerte Dauer von Schlafstadium 2
- c) verminderte Dauer von Schlafstadium 1
- d) verlängerte REM-Latenz
- e) verminderte REM-Dauer
- f) verminderte Dichte von Schlafspindeln im Schlafstadium 2

B) Powerspektralanalyse

In der Powerspektralanalyse zeigten sich nach Olanzapineinnahme im Vergleich zur Basisnacht unveränderte Powerwerte bis auf:

- a) eine Abnahme des Low Delta-Anteils in der Verschaltung von Fp2 gegen F4
- b) eine Zunahme des Delta-Anteils in der Verschaltung von C3 gegen A1

3. Die veränderte Schlafarchitektur unter Olanzapin führte im Patientenkollektiv zu keiner Verbesserung der Leistung im Bereich des deklarativen Gedächtnisses.

6. Zusammenfassung

Schlafstörungen und Gedächtnisdefizite sind häufig anzutreffende Symptome von Patienten mit Schizophrenie. Ziel dieser Studie war es, einen Zusammenhang zwischen einem veränderten Schlafprofil und dem deklarativen Gedächtnis an Schizophrenie erkrankter Patienten aufzuzeigen und den akuten Effekt von Olanzapin auf das Schlafprofil von Patienten mit Schizophrenie und die schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung nach Olanzapin-Gabe zu untersuchen.

Wir führten eine polysomnographische Untersuchung an 26 Patienten mit Schizophrenie durch, die sich alle unter einer stabilen Medikation mit Amisulpirid befanden und nach festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt wurden. Die erhobenen Schlafparameter wurden nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales und mittels Powerspektralanalyse ausgewertet. 22 der Patienten wiesen eine Schizophrenie vom paranoid-halluzinatorischen Subtyp, drei vom schizoaffektiven Typ und ein Patient vom undifferenzierten Typ auf. Die Altersspanne betrug 19 bis 44 Jahre, sieben der Patienten waren weiblich. Die Patienten schliefen an drei aufeinander folgenden Nächten im Schlaflabor der Klinik für Integrative Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, wobei die erste Nacht der Adaptation der Patienten an die neue Schlafumgebung diente. Am Abend und Morgen der zweiten und dritten Nacht führten wir eine neuropsychologische Testung bezüglich des verbalen und visuellen deklarativen Gedächtnisses und der Konzentration durch. Hierzu verwendeten wir den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest und den Rey Visual Design Learning Test. Vor der dritten Nacht und nach der neuropsychologischen Testung erhielten die Patienten unter Einzelblindbedingungen eine einmalige orale Dosis von 10 mg Olanzapin oder ein Placebo. Außerdem führten wir eine Begleittestung hinsichtlich der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen durch. Die statistischen Vergleichsberechnungen wurden mit dem t-test durchgeführt. In der Basisnacht, d.h. der Nacht ohne zusätzliche Medikation mit Olanzapin bzw. Placebo, konnten wir innerhalb des gesamten Patientenkollektivs eine positive Korrelation mit der Tiefschlaf-Dauer und einem besseren Abschneiden im Bereich der verbalen deklarativen Gedächtniskonsolidierung beobachten. Zudem zeigten die Probanden mit einer höheren Schlafspindeldichte ebenso bessere Ergebnisse in der Konsolidierung des verbalen Gedächtnisses. Die einmalige Einnahme von Olanzapin in der Testnacht erbrachte eine Verlängerung der Tiefschlaf-Dauer und der Schlafstadium 2 - Dauer, sowie eine verminderte Dauer des Schlafstadiums 1 und des REM-Schlafes. Zudem zeigte sich unter

Olanzapin eine verminderte Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2. Die Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung nach der Interventionsnacht mit Olanzapin zeigten keine Verbesserung. Da auch ein durch Schlafspindeln verursachter positiver Effekt bei der Gedächtniskonsolidierung angenommen wird, ist zu vermuten, dass ein durch die Tiefschlaf fördernde Wirkung des Olanzapin resultierender positiver Einfluss auf das deklarative Gedächtnis durch die gleichzeitig unter ihm auftretende Reduktion der Schlafspindeln aufgehoben wird.

Zusammenfassend konnten wir einen Einfluss von Schlafparametern auf das Abschneiden im Bereich des verbalen deklarativen Gedächtnisses schizophrener Patienten feststellen, was auf einen negativen Effekt der bei diesen Patienten häufig vorkommenden Schlafstörungen auf die Gedächtnisbildung schließen lässt. Zudem scheint Olanzapin aufgrund seiner zwei nebeneinander vorkommenden, sowohl Tiefschlaf fördernden, als auch Schlafspindeln reduzierenden, Eigenschaften kein geeignetes Neuroleptikum zu sein, das über eine Veränderung der Schlafarchitektur eine verbesserte Gedächtnisfunktion bei Patienten mit Schizophrenie bewirken könnte. Untersuchungen an weiteren Medikamenten, die sowohl die Tiefschlaf-Dauer verlängern, als auch die Schlafspindelaktivität erhöhen, sind notwendig, die in einer verbesserten Gedächtnisfunktion bei Patienten mit Schizophrenie resultieren könnten.

7. Literaturverzeichnis

- Aserinsky E**, Kleitmann N (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118(3062):273-4
- Benson KL**, Zarcone VP (1993): Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry* 50: 474-482
- Berger M** (1999): *Psychiatrie und Psychosomatik*. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore
- Bilder MR**, Bogerts B, Ashtari M, Wu H, Alvir JM, Jody D, Reiter G, Bell L, Liebermann JA (1995): Anterior hippocampal volume reduction predict frontal lobe dysfunction in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 17: 47-58
- Bilder RM**, Goldmann RS, Volavka J, Czobor P, Hoptmann M, Sheitman B, et al. (2002): Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159: 1018-1028
- Boigs M** (2003): *Schlaf und Gedächtnis in der Schizophrenie - Frequenzanalytische Untersuchungen*, Medizin Diss., Kiel
- Borbely A**, Trachsel L, Tobler I (1988): Effects of ritanserine on sleep stages and sleep EEG in the rat. *Eur J Pharmacol* 156: 275-278
- Brébion G**, Amador X, Smith MJ, Gorman JM (1997): Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 27(2):383-93
- Burgess N**, Maguire EA, O'Keefe J (2002): The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35(4):625-41
- Busse DJ**, Reynolds CF, Monk TH, Merman SR, Kupfer DJ (1989): The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Res* 28:193-213
- Cannon TD**, van Erp TG, Huttunen M, Lönqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjöld-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M (1998): Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 55(12):1084-91.
- Clare L**, McKenna PJ, Mortimer AM, Baddeley AD (1993): Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologica* 31: 1225-1241
- Clemens Z**, Fabo D, Halasz P (2005): Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132: 529-535
- Collingridge GL**, Bliss TVP (1987): NMDA receptors- their role in long-term potentiation. *TiNS* 10:288-293

- Davidson LL**, Heinrichs RW (2003): Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis *Psychiatry Res.* 122(2):69-87
- Dement W** (1955): Dream recall and eye movement during sleep in schizophrenic and normals. *J Nerv Ment Diss* 122: 263-269
- Driver HS**, Flanigan MJ, Bentley AJ, Luus HG, Shapiro CM, Mitchel D (1995): The influence of ipsapirone, a 5-HT_{1A} agonist, on sleep patterns of healthy subjects. *Psychopharmacology* 117: 186-192
- Dugovic C**, Wauquier A, Janssen PA (1989): Differential effects of the new antipsychotic risperidone on sleep and wakefulness in the rat. *Neuropharmacology* 28: 1431-1433
- Ende G**, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA (2003): Multiregional 1H-MRSI of the hippocampus, thalamus, and basal ganglia in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(1):9-15
- Eschenko O, Mölle M**, Born J, Sara SJ (2006): Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *J Neuroscience* 26(50):12914-20
- Ferrarelli F**, Huber R, Peterson MJ, Massimini M, Murphy M, Riedner BA et al. (2007): Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 164: 483-492
- Ficca G**, Lombardo P, Rossi L, Salzarulo P (2000): Morning recall of verbal material depends on prior sleep organisation. *Behav Brain Res* 112:159-63
- Ficca G**, Salzarulo P (2004): What in sleep is for memory. *Sleep Med* 5:225-30
- Friboes R-M**, Murck H, Antoijevic I, Kraus T, Hinze-Selch D, Pollmächer T, Steiger A (1999): Characterization of the sigma ligand panamesine, a potential antipsychotic, by immune response in patients with schizophrenia and by sleep-EEG changes in normal controls. *Psychopharmacology* 141: 107-110
- Ganguli R**, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ (1987): Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 44(1):36-44.
- Göder R**, Boigs M, Braun S, Friege L, Fitzer G, Aldenhoff JB, et al. (2004): Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 38:591-9
- Göder R**, Scharffetter F, Aldenhoff JB, Fritzer G et al. (2007): Visual declarative memory is associated with non-rapid eye movement sleep and sleep cycles in patients with chronic non-restorative sleep. *Neuropsychology* (in Druck)

- Goldberg TE**, Saint-Cyr JA, Weinberger DR (1990): Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of hanoi type tasks. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2: 165-173
- Goldberg TE**, Gold JM (1995): Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. An overview. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.), *Psychopharmacology: the fourth generation* 1245-1275, Raven Press, NY
- Goldberg & Weinberger DR** (1996): Effects off neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. *J Clin Psychiatry* 57: 62-65
- Goldmann-Rakic PS** (1999): The physiological approach: functional architecture of working memory and disorder cognition in schizophrenia. *Biological psychiatry* 46:650-661
- Gras-Vincendon A**, Danion JM, Grangé D, Bilik M, Willard-Schroeder D, Sichel JP, Singer L (1994): Explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in schizophrenia. *Schizophr Res* 13(2):117-26
- Green MF** (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 153: 321-330
- Green MF & Neuchterlein KH** (1999): Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin* 25: 309-318
- Greene R** (2001): Circuit Analysis of NMDAR Hypofunction in the Hippocampus, In Vitro, and Psychosis of Schizophrenia. *Hippocampus* 11: 596-577
- Harvey EN**, Loomis AL, Hobart GA (1937): Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Science* 85: 443-444
- Helmstaedter C**, Lendt M, Lux S (2001): *verbaler lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*, Göttingen: Beltz Verlag
- Hijman R** (1996): Memory processes and memory systems: fractionation of human memeory. *Neurosci Res Commun* 19: 189-196
- Hinze-Selch D**, Mullington J, Orth A, Lauer CJ, Pollmächter T (1997): Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biol Psychiat* 42: 260-266
- Hutton SB**, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TRE, Joyes EM (1998): Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine* 28: 463-473
- Idzikowski C**, Mills FJ, Glennard R (1986): 5-Hydroxytryptamine-2 antagonist increases human slow wave sleep. *Brain Res* 378: 164-168
- Jentsch JD**, Tran A, Le D, Youngren KD, Roth RH, (1997): Subchronic phencyclidine administration reduces mesofrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology* 17: 92-99

- Johnson JH**, Klingler DE, Williams TA (1977): Recognition in episodic long-term memory in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychology* 33: 643-647
- Jones BE** (1994): Basic mechanism of Sleep-Wake States. In: Krüger, Roth, Dement (Hrsg.), *Principal and practise of sleep medicine*, 3rd Edition, 134-155, WB Saunders Company, Philadelphia
- Karlsson H** (2003): Viruses and schizophrenia, connection or coincidence? *Neuroreport* 24;14(4):535-42
- Kasai K**, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2003): Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60(8):766-75
- Kay SR**, Opler LA, Lindenmayer JP (1989): The positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardisation. *BR J Psychiatry* 155: 59-65
- Kazes M**, Danion J-M, Robert P, Berthet L, Amado I, Willard D, Poirier M-F (1999): Impairment of consciously use of memory in schizophrenia. *Neuropsychology* 13: 54-61
- Kenny JT**, Meltzer HY (1991): Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 3: 269-275
- Keshavan MS**, Matcheri S, Reynolds CF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasco RC, Kupfer DJ (1998): Delta sleep deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55: 443-448
- Koella WP** (1988): *Die Physiologie des Schlafes. Eine Einführung*. G. Fischer Verlag, NY
- Koh SD**, Kayton L (1974): Memorization of "unrelated" word strings by young nonpsychotic schizophrenics. *J Abnorm Psychol* 83(1):14-22
- Kraepelin E** (1919): *Dementia Praecox and paraphrenia*. Melbourne, FL: Robert E. Krieger 1971, Robertson GM. ed
- Lauer CJ**, Schreiber W, Pollmächer T, Holsboer F, Krieg JC (1997): Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology* 16: 51-60
- Lehrl S** (1977): *Manual zum MWT-B*. Erlangen: Perimed
- Liddle PF** (1987): Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* 17(1):49-57
- Liddle PF**, Morris DL (1991): Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 158:340-345

- Lindberg N**, Virkkunen M, Tani P, Appelberg B, Virkkala J, Rimon R, Porkka-Heiskanen T (2002): Effects of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 177-184
- Maixner S**, Tandon R, Eiser A, Taylor S, DeQuardo JR, Shipley J (1998): Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *Am J Psychiatry* 155: 1600-1602
- Maquet P**, Smith C, Stickgold R (2003): *Sleep and brain plasticity*. Oxford: Oxford University Press
- Mason SL**, Reynolds GP (1992): Clozapine has sub-micromolar affinity for 5-HT_{1A} receptors in human brain tissue. *Eur J Pharmacol* 221: 397-398
- Maynard TM**, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS (2001): Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 27(3):457-76
- Mazzoni G**, Gori S, Formicola G, Gneri C, Massetani R, Murri L, et al. (1999): Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res* 8:185-8
- McKenna PJ**, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD (1990): Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine* 20: 967-972
- Morrens M**, Wezenberg E, Verkes RJ, Hulstijn W, Ruigt GSF, Sabbe BGC (2007): Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *J Clin Psychopharmacol* 27: 15-21
- Morris RGM**, Anderson E, Lynch GS, Baudry M (1986): Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319: 774-776
- Müller MJ**, Rossbach W, Mann K, Röschke J, Müller-Siecheneder F, Blümner M, Wetzel H, Ruß H, Dittmann RW, Benkert O (2004): Subchronic effects of Olanzapine on sleep EEG in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 37: 275-278
- Newcomer JW**, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Olney JW (1999): Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 20: 106-118
- Ober BA**, Vinogradov S, Shenaut GK (1997): Automatic versus controlled semantic priming in schizophrenia. *Neuropsychology* 11(4):506-13
- Olney JW**, Farber NB (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 998-1007

- Pantelis C**, Brewer W (1995): Neuropsychological and olfactory dysfunction in schizophrenia: relationship of frontal syndromes to syndromes of schizophrenia. *Schizophr Res* 17(1):35-45
- Patat A**, Rosenzweig P, Miget N, Allain H, Gandon JM (1999): Effects of 50 mg amisulpride on EEG, psychomotor and cognitive function in healthy sleep-deprived subjects. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 13:582-594
- Pearce BD** (2001): Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol Psychiatry* 6(6):634-46
- Pennartz CM**, Lee E, Verheul J, Lipa P, Barnes CA, McNaughton BL (2004): The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J Neuroscience* 24(29):6446-56
- Philal W**, Born J (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 9: 534-547
- Philal W**, Born J (1999): Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36:571-82
- Poulin J**, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R (2003): Sleep architecture and its clinical correlates in first-episode and neuroleptic-naive patients in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62:147-153
- Rasch BH**, Born J, Gais S (2006): Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *J Cogn Neurosci* 18: 793-802
- Rauchs G**, Desgranges B, Foret F, Eustache F (2005): The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 14:123-40
- Raz S**, Raz N (1990): Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull.*108(1):93-108.
- Rechtschaffen A**, Kales A (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Brain Information service, University of California, Los Angeles
- Remaekers JG**, Louwerens JW, Muntjewereff ND, Milius H, de Bie A, Rosenzweig P, Patat A, O Hanlon JF (1999): Psychomotor, cognitive, extrapyramidal and affective function of healthy volunteers during subchronic treatment with an atypical (amisulprid) and classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 19: 209-221
- Riemann D**, Hohagen F, Fleckenstein P, Schredl M, Berger M (1991): The cholinergic REM induction test with RS86 after scopolamine treatment in healthy subjects. *Psychiat Res* 38: 247-260

- Riemann D**, Hohagen F, Krieger S, Gann H, Müller WE, Olbricht R, Wark HJ, Bohus M, Low H, Berger M (1994): Cholinergic REM induction test: muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *J Psychiat Res* 28: 195-210
- Rotenberg VS** (1992): Sleep and Memory 2: Investigation on humans. *Neurosci Biobehav Rev* 16:503-505
- Salin-Pascual RJ**, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Lurrabaquio M (1999): Olanzapin acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiat* 46: 141-143
- Saykin AJ**, Gur RC, Gur RE, Mozley D, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P (1991): Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry* 48: 618-624
- Saykin AJ**, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC (1994): Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51: 124-131
- Schacter D**, Tulving E (1994): What are the memory systems of 1994? *Memory Systems* 1-38. Cambridge: MIT Press
- Schmidt, Thews**, Lang, *Physiologie des Menschen*, Springer Verlag, 28.Auflage 2000
- Sharpley AL**, Vassallo CM, Cowen PJ (2000): Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT_{2C} receptors in vivo. *Biol Psychiat* 47: 468-470
- Shu SY**, Wu YM, Bao XM, Leonard B (2003): Interactions among memory-related centers in the brain. *Journal of Neuroscience Research* 71:609-16
- Smith C** (1995): Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res* 69:137-145
- Smith C** (2001): Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev* 5: 491-506
- Staba RJ**, Wilson CL, Fried I, Engel J (2002): Single neuron burst firing in the human hippocampus during sleep. *Hippocampus* 12:724-34
- Stickgold R**, Hobson JA, Fosse R, Fosse M (2001): Sleep, learning and dreams: Off-line memory reprocessing. *Science* 294: 1052-1057
- Stickgold R** (2005): Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437:1272-8
- Stip E**, Lussier I (1996): The heterogeneity of memory dysfunction in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 41(S1):14S-20S
- Squire LR** (1992): Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 99:192- 231

- Squire LR**, Zola-Morgan S (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-6
- Squire LR**, Zola SM (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 13515-22
- Tandon R**, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, Goodson J (1992): Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 49:22-32
- Teng E**, Stefanacci L, Squire LR, Zola SM (2000): Contrasting effects on discrimination learning after hippocampal lesions and conjoint hippocampal-caudal lesions in monkeys. *Journal of Neuroscience* 20:3853-63
- Thornton AE**, Snellenberg JX van, Sepehry AA, Honer WG (2006): The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review. *J Psychopharm* 20: 335-346
- Tölle R** (2008): Eugen Bleuler (1857-1939) and German psychiatry. *Nervenarzt* 79(1): 90-6, 98
- Ungerleider LG** (1995): Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science* 270:796-775
- Van Dongen H**, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF (2003): The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 26:117-26
- Wetter TC**, Lauer CJ, Gillich G, Pollmächer T (1996): The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *J Psychiat Res* 30: 411-419
- Wheeler MA**, Stuss DT, Tulving E (1995): Frontal brain damage produces episodic memory impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 1:525-536
- Wilson MA**, McNaughton L (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265: 676-679
- Zarcone VP**, Benson KL (1994): Sleep and Schizophrenia, In: Krüger, Roth, Dement (Hrsg.), *Principle and practise of sleep medicine*, third Edition, 657-663, WB Saunders Company, Philadelphia
- Zimbardo PG** (1995): *Psychologie*. 6. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, NY
- Zimmermann**, Flimm B, (1995): *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. Würselen: Psytest

Zubin J, Spring B (1977): Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*
86(2):103-26

8. Anhang

8.1 Morgen- und Abendprotokoll

a) Morgenprotokoll

Kieler Morgenbogen

(Bitte ausfüllen gegen 7:00 Uhr)

Code: _____

Datum: _____

Wie beurteilen Sie Ihre Schlafqualität der letzten Nacht? (0= sehr schlecht;9= sehr gut)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Wie beurteilen Sie Ihre Stimmung heute Morgen? (0= sehr schlecht, 9= sehr gut)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Fühlen Sie sich heute morgen angespannt? (0= überhaupt nicht; 9= sehr stark)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Fühlen Sie sich heute Morgen matt? (0= matt; 9= frisch)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Wie erholsam war Ihr Schlaf?

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

Wie lange haben Sie Ihrer Einschätzung nach insgesamt geschlafen?

_____ (ca. Std. Min.)

b) Abendprotokoll**Kieler Abendbogen**

(Bitte Ausfüllen gegen 21:00 Uhr)

Code: _____

Datum: _____

1. Wie ist Ihre Stimmung heute Abend? (0 = sehr schlecht; 9 = sehr gut)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

2. Fühlen Sie sich heute Abend angespannt? (0 = überhaupt nicht; 9 = sehr stark)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

3. Fühlen Sie sich heute Abend matt? (0 = matt; 9 = frisch)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. Haben Sie heute tagsüber geschlafen? _____

Wenn ja:

Wie lange insgesamt?	Wie oft?	Wann?
Ca. Min.	_____ Mal	__:__ Uhr - __:__ Uhr

5. Haben Sie in den letzten vier Stunden Genussmittel zu sich genommen? _____

Wenn ja:

Welche?	Wieviel?	War dies für Sie vergleichsweise...		
Kaffee oder schw. Tee	_____ Tassen _____ Gläser	wenig	normal	viel
Bier (0,2l) Wein oder Sekt(0,1l) Spirituosen (2 cl)	_____ Gläser _____ Gläser _____ Gläser	wenig	normal	viel
Zigaretten Zigarren oder Pfeife	_____ Stück _____ Stück	wenig	normal	viel

6. Wann sind Sie heute zu Bett gegangen? ____:____ Uhr

7. Hat sich heute irgendetwas Außergewöhnliches ereignet? Teilen Sie es uns bitte in Ihren Worten mit:

8.2 Zahlennachsprechen

Zahlen vorwärts		2, 1 od. 0	Zahlen rückwärts		2, 1 od. 0
1.	5-8-2		1.	2-4	
	6-9-4			5-8	
2.	6-4-3-9		2.	6-2-9	
	7-2-8-6			4-1-5	
3.	4-2-7-3-1		3.	3-2-7-9	
	7-5-8-3-6			4-9-6-8	
4.	6-1-9-4-7-3		4.	1-5-2-8-6	
	3-9-2-4-8-7			6-1-8-4-3	
5.	5-9-1-7-4-2-8		5.	5-3-9-4-1-8	
	4-1-7-9-3-8-6			7-2-4-8-5-6	
6.	5-8-1-9-2-6-4-7		6.	8-1-2-9-3-6-5	
	3-8-2-9-5-1-7-4			4-7-3-9-1-2-8	
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4		7.	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8			7-2-8-1-9-6-5-3	
Summe vorwärts		Max. = 14	Summe rückwärts		Max. = 14

8.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VMLT)

Liste C		Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5
Geige	1					
Fenster	2					
Lampe	3					
Museum	4					
Tee	5					
Reise	6					
Sonne	7					
Wiese	8					
Treppe	9					
Maurer	10					
Zunge	11					
Tiger	12					
Musik	13					
Stadt	14					
See	15					

Liste D		Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5
Horn	1					
Tür	2					
Seil	3					
Kakao	4					
Gericht	5					
Wagen	6					
Sterne	7					
Baum	8					
Mantel	9					
Pfarrer	10					
Mund	11					
Gans	12					
Form	13					
Land	14					
Regen	15					

Dg: Durchgang

8.4 Mehrfachwortschatztest

Name _____ Punkte _____
 Beruf _____ Alter _____
 Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich _____
 Sonstiges _____

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kullisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – käschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Rillker – Kilstier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Splirne – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

8.5 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. J.B.Aldenhoff für die Ermöglichung meiner Arbeit, bei Frau Dr. med. M. Seeck-Hirschner, Frau B. Gottwald und Dr. G. Fritzer für ihre Mitarbeit bedanken. Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. R. Göder für die sehr gute Betreuung und die geduldige Unterstützung. Zudem gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Schlaflabors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Bente Lippmann für die gute Zusammenarbeit innerhalb des praktischen Anteils dieser Arbeit bedanken. Außerdem gilt mein Dank meiner Familie für die hilfreiche Unterstützung während meines Studiums.

8.6 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Izabela Serafin
 Geburtsdatum: 25.02.1979
 Geburtsort: Kattowitz/Polen
 Adresse: Heymannstraße 8, 20253 Hamburg

Schulbildung

1986-1990 Grundschule in Nikolai/Polen und in Trappenkamp/Schleswig-Holstein
 1990-1999 Städtisches Gymnasium Bad Segeberg
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

1999-2001 Ausbildung zur Biologisch-technischen Assistentin an der Gewerbeschule 13 in Hamburg
 2001-2008 Studium der Humanmedizin an der Christian – Albrechts –Universität in Kiel
 2003 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
 2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

2003-2006 Dermatologie - Kiel
 Pädiatrie - Wien, Oshakati (Namibia)
 Innere Medizin - Kiel, Bad Segeberg, Oshakati (Namibia)
 Neurologie - Kiel

Praktisches Jahr:

2007-2008 Chirurgie (Neumünster)
 Innere Medizin (Aarau, Schweiz)
 Neurologie (Universitätsklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel)

Nebentätigkeiten:

2003 Studentische Hilfskraft im Bereich der Krankenpflege im Städtischen
 Krankenhaus Kiel
 2008 Studentische Hilfskraft im Institut für Humanernährung der Universitätsklinik
 Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 2003-2008 Nebentätigkeit in der Gastronomie in der Bolero Kiel Gastro Consulting

Promotion:

Seit 10/2004 bei Priv.-Doz. Dr. R. Göder, Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und
 Psychotherapie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Publikation:

R. Goeder, G. Fritzer, B. Gottwald, B. Lippmann, M. Seeck-Hirschner,
 I.Serafin, J.B. Aldenhoff (2008): Effects of olanzapine on slow wave sleep,
 sleep spindles and sleep-related memory consolidation in schizophrenia,
 Pharmacopsychiatry 41 (3): 92-9