

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie -
ZIP gGmbH
(Direktor: Prof. Dr. med. Josef B. Aldenhoff)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Effekt von partiellem Schlafentzug auf das IL-6-Rezeptorsystem bei Depression

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

vorgelegt von
VERA FLIEGNER
aus Nürnberg

Kiel 2010

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Dunja Hinze-Selch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter Dr. med. Paul Christian Baier

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den _____

gez. _____

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Depression	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Ätiopathogenese	2
1.1.3.1	Genetische Faktoren	2
1.1.3.2	Psychische Faktoren	3
1.1.3.3	Neurobiologische Faktoren	4
1.1.3.4	Immunologische Faktoren	5
1.1.4	Diagnostik	7
1.1.5	Therapie: Schlafentzug als biologisch adjuvantes Verfahren	9
1.2	Das Interleukin-6-System	10
1.2.1	Allgemeines	10
1.2.2	Wirkmechanismus von Interleukin 6	11
1.2.3	Bedeutung des IL-6-Systems bei depressiven Störungen	12
1.2.4	Bedeutung des IL-6-Systems für das Schlaf-Wach-Verhalten	13
1.3	Fragestellung und Hypothesen	14
2	Methoden	15
2.1	Probanden	15
2.2	Studiendesign und Versuchsablauf	16
2.3	Psychopathometrische Testung	19
2.3.1	Die Montgomery Asberg Depressionsskala (MADRS)	19
2.3.2	Die Hamilton Depressionsskala (HAMD)	20
2.3.3	Das Beck-Depressionsinventar (BDI)	20
2.4	Labormethoden	21
2.4.1	Blutentnahmen	21
2.4.2	Konzentrationsbestimmung von IL-6, IL-6-sR und sgp130	21
2.5	Statistische Verfahren und Datenverarbeitung	23

3	Ergebnisse	24
3.1	Charakterisierung der Patientengruppe	24
3.2	Gegenüberstellung der psychopathometrischen Testverfahren	27
3.3	Analyse der IL-6-System-Parameter	29
3.3.1	IL-6	29
3.3.2	IL-6-sR	32
3.3.3	sgp130	34
4	Diskussion	36
4.1	Ergebnisinterpretation und kritische Stellungnahme	36
4.1.1	Psychopathometrische Testergebnisse	36
4.1.2	IL-6-System	37
4.1.2.1	IL-6	37
4.1.2.2	IL-6-sR	40
4.1.2.3	sgp130	41
4.2	Schlussfolgerungen	42
5	Zusammenfassung	47
6	Literaturverzeichnis	48
7	Anhang	65
7.1	Zustimmung der Ethikkommission	65
7.2	Patientenaufklärung	66
7.3	Einwilligungserklärung	70
7.4	Patiententagebuch	71
7.5	Konzentrationsbestimmung von IL-6, IL-6-sR und sgp130	72
7.6	Tabellen	73
8	Danksagung	77
9	Lebenslauf	78

Glossarium

5-HT	Serotonin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDI	Beck-Depressionsinventar
BE	Blutentnahme
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSG	Blutsenkungsgradient
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRH	<i>Corticotropin releasing hormone</i>
CRP	C-reaktives Protein
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 4. Ausgabe
gp130	Glykoprotein 130
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	<i>International Classification of Disease</i> , 10. Ausgabe
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN- α	Interferon- α
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IL-6-R	Membranständiger Interleukin-6-Rezeptor
IL-6-sR	Löslicher IL-6 Rezeptor (<i>soluble interleukin-6-receptor</i>)
MADRS	Montgomery Asberg Depressionsskala
MD	Major Depression
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPT	Neuropsychologische Testung
PPM	Psychopathometrie
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
s8a	Morgen (8 Uhr) vor normalem Nachtschlaf
s8b	Morgen (8 Uhr) nach normalem Nachtschlaf
s8c	Zweiter Morgen (8 Uhr) nach normalem Nachtschlaf

s16	Nachmittag (16 Uhr) nach normalem Nachtschlaf
s21	Abend (21 Uhr) vor normalem Nachtschlaf
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (<i>standard error of the mean</i>)
sgp130	Löslicher gp130 Rezeptor (<i>soluble glycoproteine 130 receptor</i>)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
w8a	Morgen (8 Uhr) vor Schlafentzug
w8b	Morgen (8 Uhr) nach Schlafentzug
w8c	Zweiter Morgen (8 Uhr) nach Schlafentzug
w16	Nachmittag (16 Uhr) nach Schlafentzug
w21	Abend (21 Uhr) vor Schlafentzug

1 Einleitung

In einer kürzlich veröffentlichten WHO-Studie an nahezu 250.000 Patienten zeigte sich, dass es sich bei der Depression um eine der weltweit führenden Erkrankungen handelt, deren Bedeutung in den kommenden Jahren noch zunehmen wird (Moussavi et al. 2007).

Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie konnte ihre Ätiopathogenese bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden. Zahlreiche neue Erkenntnisse wurden in den vergangenen Jahren auf dem Gebiet der neurobiologischen und immunologischen Grundlagen dieser Erkrankung gewonnen. Somit war es möglich, Pathomechanismen genauer zu beschreiben und verschiedene Therapieverfahren zu optimieren. Besonderes Interesse galt in diesem Zusammenhang auch der neuroimmunologischen Bedeutung von Zytokinen im zentralen Nervensystem.

Die vorliegende Arbeit aus dem Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, untersucht anhand einer psychiatrischen Patientengruppe mit der Diagnose einer Major Depression den Effekt einer partiellen Schlafentzugstherapie auf die immunologischen Parameter des Interleukin-6-Systems.

1.1 Depression

1.1.1 Definition

Bei der Depression handelt es sich um eine affektive Störung, welche durch eine krankhafte Veränderung der Stimmung (Affektivität) gekennzeichnet ist. Ursprünglich versuchte man das Krankheitsbild nach historischer Begriffsentwicklung, klinischem Erscheinungsbild, dem Verlauf, der Ätiopathogenese oder nach dem Therapieeffekt einzuteilen und voneinander abzugrenzen. Eine einheitliche nosologische Klassifikation der Depressionszustände bestand somit nicht. Heute bedient man sich internationaler Diagnose-Systeme, wie etwa des ICD-10 (*International Classification of Disease*, 10. Ausgabe) der Weltgesundheitsorganisation oder des DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. Ausgabe) der *American Psychiatric Association*. Mit diesen Klassifizierungssystemen ist eine Typisierung der unterschiedlichen Depressionsformen unter Berücksichtigung von Symptomen, Schweregrad, Krankheitsdauer und Rückfallquote im Sinne einer syndromalen Klassifizierung möglich.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz- und Prävalenzraten der Depression unterscheiden sich in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen. Internationale epidemiologische Studien, in denen die Diagnosekriterien nach DSM-IV oder ICD-10 angewendet wurden, ergaben Prävalenzen von 2 bis 15 %, wobei über alle Lebensalter Frauen und Männer weitgehend gleichhäufig erkranken (Andrade et al. 2003, Ayuso-Mateos et al. 2001, Chapman und Perry 2008, Hinze-Selch und Schulz-Du Bois 2004, Kessler et al. 2003, Moussavi et al. 2007, Ustün 2000).

Die Inzidenzrate liegt dabei in industrialisierten Ländern zwischen 2,0 und 4,5 Neuerkrankungen auf 1000 erwachsene Personen pro Jahr (Eaton et al. 1997, Rorsman et al. 1990, Murphy et al. 2000). Eine Zunahme der Häufigkeit und ein geringeres Ersterkrankungsalter (Kohorteneffekt) ließ sich in den letzten Jahrzehnten feststellen und wird sich wohl auch in Zukunft fortsetzen (Chapman und Perry 2008, Moussavi et al. 2007). In der Regel zeigen sich bei der Erstmanifestation depressiver Erkrankungen zwei Häufigkeitsgipfel. Der Großteil der Ersterkrankungen tritt vor dem 40. Lebensjahr auf, während eine zweite deutlich geringere Häufung nach dem 50. Lebensjahr beobachtet wird (Eaton et al. 1997, Murphy et al. 2000). Bei diesen Zahlen bleibt zu berücksichtigen, dass bei weitem nicht alle Patienten einen Arzt konsultieren und etwa die Hälfte der Depressionen durch den Allgemeinarzt wiederum nicht diagnostiziert wird (Pérez-Stable et al. 1990, Wittchen und Pittrow 2002).

1.1.3 Ätiopathogenese

Die Entstehung der Depression ist multifaktoriell bedingt. Die gegenwärtige Datenlage deutet auf ein zentralnervöses Vulnerabilitäts-Stress-Modell bezüglich ihrer Pathophysiologie hin. Demnach führen psychische und physische Belastungen zu Dysbalancen in den Neurotransmittersystemen bei den Patienten, die letztendlich in einer depressiven Störung resultieren. Eine entscheidende Rolle mit unterschiedlicher Einflussstärke spielen dabei zudem genetische, psychische, neurobiologische und immunologische Faktoren.

1.1.3.1 Genetische Faktoren

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegen, dass depressive Episoden familiär gehäuft auftreten (Boomsma et al. 2008, Sullivan et al. 2000). Die Konkordanzraten monozygoter Zwillinge für depressive Episoden liegen bei bis zu 67%, die dizygoter

Zwillinge bei bis zu 37% (Bierut et al. 1999, Kendler und Prescott 1999, Lyons et al. 1998, McGuffin et al. 1996). Morbiditätsraten für Verwandte ersten Grades betragen immerhin noch bis zu 22% (Maier et al. 1993, Weissmann et al. 1993).

Mittlerweile konnten auch einzelne Chromosomenregionen identifiziert werden, in denen sich Risikogene für eine depressive Störung befinden könnten (Holmans et al. 2004, McGuffin et al. 2005, Nurnberger et al. 2001).

1.1.3.2 Psychische Faktoren

Belastende Lebensereignisse („*life events*“) wie z.B. der Verlust von nahen Bezugspersonen können Auslöser einer Depression sein und depressive Episoden fördern (Keller et al. 2007, Wade et al. 2007). Des Weiteren werden neben spezifischen Persönlichkeitsfaktoren verschiedene Modellvorstellungen als Ursachen einer depressiven Störung diskutiert (Aldenhoff 1997, Berger und van Calker 2004, Kronmüller 2005). Beispielsweise geht das kognitions - und lerntheoretische Modell bei Depressiven zunächst von einer negativen Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft (sog. „kognitive Triade“) aus. Darüber hinaus entwickelte sich das Konzept der „gelernten Hilflosigkeit“ (Overmeier und Seligman 1967). Hier kommt es durch die Konfrontation mit einem nicht veränderbaren, negativ belastenden Stimulus zum Gefühl der Hilflosigkeit und schließlich zu Rückzugsverhalten, Verschlechterung der Befindlichkeit, eingeschränkter Lernfähigkeit und psychosomatischen Störungen. Interessanterweise zeigte sich im Verlauf der letzten Jahre auch, dass die oben genannten Faktoren eng mit neurobiologischen und psychoimmunologischen Vorgängen bei depressiven Patienten verknüpft sind. So wiesen z.B. Martin et al. (1990) für den Zustand gelernter Hilflosigkeit nach, dass sich bei Therapieerfolgen auch dysregulierte Rezeptorsysteme normalisieren lassen. Eine Verknüpfung der neurobiologischen und psychosozialen Mechanismen findet sich auch im Kindling-Modell (Post et al. 1986). Demnach lösen psychisch belastende Lebensereignisse oder bestimmte Persönlichkeitseigenschaften neurobiologische Hirnreaktionen aus, die anschließend autonom fortschreiten und letztendlich zu der depressiven Symptomatik führen können.

1.1.3.3 Neurobiologische Faktoren

Zu den neurobiologischen Ursachen zählen vor allem Dysregulationen im Neurotransmittersystem, hirmorphologische Veränderungen, Störungen der zirkadianen Rhythmik und neuroendokrinologische Mechanismen.

Die Amindefizit-Hypothese bringt das depressive Krankheitsbild mit einer Konzentrationsänderung der Neurotransmitter Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) in Zusammenhang (van Praag 2001). Diese Theorie wird auch durch den Wirkmechanismus von Antidepressiva gestützt, der auf der Erhöhung der Aminkonzentration im synaptischen Spalt beruht (Hindmarch 2002, Nestler 1998). Darüber hinaus sind Veränderungen der Dichte und Empfindlichkeit der entsprechenden Rezeptoren sowie adaptive Veränderungen auf Ebene der rezeptorgekoppelten Signaltransduktion von Bedeutung (Manji et al. 1995, Pinder 2001).

Des Weiteren zeigte sich in hirmorphologischen Untersuchungen und mit Hilfe bildgebender Verfahren eine Reduktion der grauen Substanz im präfrontalen Cortex und im Hippocampus (Bremner et al. 2000, Sapolsky 2000, Sheline et al. 1996). Ähnliche Beobachtungen konnten auch im Zusammenhang mit Stress gemacht werden (Magariños et al. 1999, McKittrick et al. 2000). Bei unbehandelten Depressiven war in der funktionellen Bildgebung außerdem eine Verminderung der Glukoseverwertung nachweisbar, die sich im Rahmen einer Schlafentzugstherapie normalisieren ließ (Smith et al. 1999, Wu et al. 1992, 2008).

Auch neuroendokrinologische Störungen werden als Ursache einer Depression diskutiert. Hierzu zählt insbesondere die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) (Dunn et al. 2005, Hasler et al. 2004, Silverman 2003). Dieses System scheint bei depressiven Störungen sowohl Veränderungen auf Rezeptorebene als auch im Bezug auf die beteiligten Hormone Cortisol, adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und *corticotropin releasing hormone* (CRH) aufzuweisen (Holsboer 2000, Holsboer et al. 1986, Mizoguchi et al. 2003, Modell et al. 1997, Nemeroff et al. 1984, Raadsheer et al. 1994, Young et al. 2003). Eine entscheidende Rolle bei der Beeinflussung der HHN-Achse spielt dabei psychischer oder physischer Stress, der auch bei ca. 50% aller depressiven Episoden als auslösender Faktor gilt (van Praag 2004). Nach der derzeitigen Studienlage stellen die Empfindlichkeit gegenüber Stress und dessen zentralnervöse Verarbeitung einen bedeutenden pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung dar (van Praag 2004).

Schlafstörungen zählen zu den am häufigsten beobachteten Symptomen und den wichtigsten Prädiktoren einer depressiven Episode (Fava 2004, Modell et al. 2005, Riemann et al. 2001). Sie äußern sich klinisch in Ein- und Durchschlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen. Darüberhinaus ist der Schlaf bei Depressiven auch qualitativ verändert (Zimmermann und Pfeiffer 2007); so zeigen sich bei Depressiven

- im Vergleich zu Gesunden eine verkürzte REM-Latenz (Zeit zwischen Einschlafen und Auftreten der ersten REM-Schlafperiode),
- eine erhöhte REM-Dichte (erhöhte Augenbewegungsichte),
- ein insgesamt vermehrter REM-Schlaf (Enthemmung des REM-Schlafs) und eine verlängerte erste REM-Phase,
- eine verminderte Schlaffeffizienz mit verlängerter Einschlafzeit und reduziertem Tiefschlaf (*slow-wave sleep*),
- Störungen der zirkadianen Rhythmik, welche durch Tagesschwankungen der Stimmung charakterisiert sind.

Die beobachteten Störungen der zirkadianen Rhythmik und Schlafarchitektur scheinen u.a. über eine vermehrte Ausschüttung von CRH, ein Überwiegen der cholinergen Neurotransmission sowie eine verminderte monoaminerge Neuronenaktivität vermittelt zu sein (Hobson 1992, Jones et al. 1985, Voderholzer et al. 1998).

1.1.3.4 Immunologische Faktoren

In jüngster Zeit richtete sich die Aufmerksamkeit zudem auf die in den 1990er Jahren des letzten Jahrhunderts aufgestellte Hypothese, dass bei depressiven Störungen ein verändertes Immunprofil vorliegt (Kronfol 2002, Zorilla et al. 2001). In den vergangenen Jahren häuften sich die Hinweise darauf, dass bei Depressionen das zelluläre (vor allem T-Helfer-1-abhängige System) und das proinflammatorische Immunsystem (bestehend aus aktivierten Monozyten und Makrophagen) gegenüber dem humoralen Immunsystem (vor allem T-Helfer-2-abhängigen System) überwiegen. Folglich werden vorwiegend Typ-1-Zytokine (z.B. IFN- γ , IL-2, IL-12) und proinflammatorische Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, TNF- α) ausgeschüttet (Mikova et al. 2001, Müller et al. 1993, Müller und Schwarz 2002). Im zentralen Nervensystem sind physiologischerweise Mikrogliazellen (Ausschüttung

proinflammatorischer und Typ-1-Zytokine) und Astrozyten (Ausschüttung Typ-2-Zytokine und Hemmung der Typ-1-Zytokine) für das funktionelle immunologische Gleichgewicht verantwortlich (Aloisi 1999, Aloisi et al. 2000, Müller und Schwarz 2003). Bei depressiven Störungen wird dementsprechend eine übermäßige Mikrogliazellaktivierung vermutet.

Zytokine induzieren experimentell beim Tier ein so genanntes „*sickness-behavior*“ (Dantzer 2001). Darunter versteht man, dass der Organismus auf proinflammatorische Zustände, wie sie z.B. bei Infektionen bestehen, mit unspezifischen Krankheitssymptomen wie Unwohlsein, Libidoverlust, Schwäche, Lethargie, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit oder Antriebslosigkeit reagiert. Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass proinflammatorische Zytokine depressiogene Wirkung haben (Capuron et al 2002; Hart 1988, Reichenberg et al. 2001).

Auch nach der Gabe von Zytokinen wie IFN- α oder IL-2 zu therapeutischen Zwecken (z.B. bei chronischer Hepatitis) können affektive Störungen gehäuft als Nebenwirkungen auftreten (Loftis und Hauser 2004, Pariante et al. 1999, Renault et al. 1987). Dabei spielt vor allem die Veränderung des Stoffwechselweges von Tryptophan eine entscheidende Rolle. Bei erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wird Tryptophan demnach nicht mehr zu Serotonin verstoffwechselt, sondern durch das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) zu Kynurenin und schließlich zu Chinolinsäure abgebaut (Bonaccorso et al. 2002). Eine mögliche Verknüpfung mit der oben erwähnten Amindefizit-Hypothese ist damit nicht ausgeschlossen. Der NMDA-Rezeptor-Agonist Chinolinsäure übt wiederum einen zusätzlichen pathogenen Effekt aus, da er den Glutamatspiegel erhöht. Dies erwies sich in einigen Studien als depressionsfördernd (Coric et al. 2003, Kim et al. 1982, Sanacora et al. 2004, Wichers et al. 2005).

Ein weiterer Aspekt ist die zytokinbedingte Stimulation der HHN-Achse, deren Dysfunktion, wie bereits erwähnt, für das Auftreten von Depressionen verantwortlich sein kann (Dunn et al. 2005, Hasler 2004, Roy et al. 1987, Silverman et al. 2003). Dabei sind vor allem die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α beteiligt (Schiepers et al. 2005).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose der Depression erfolgt zunächst klinisch im wesentlichen durch Erhebung des psychopathologischen Befundes. Dieser wird ergänzt durch die gezielte Anamneseerhebung einschließlich der ätiologischen Faktoren und der subjektiven Beschwerdesymptomatik des Patienten im Verlauf sowie eine Familien-, Medikamenten- und Substanzanamnese. Die Quantifizierung und Objektivierung des psychopathologischen Befundes erfolgt anhand verschiedener standardisierter Selbst- und Fremdbewertungsverfahren, wie das Beck-Depressionsinventar (BDI), die Hamilton Depressionsskala (HAMD) und die Montgomery Asberg Depressionsskala (MADRS). Fremdbewertungsskalen werden von einem erfahrenen *rater* (z. B. Arzt oder Psychologe) durchgeführt.

Zum Ausschluss organischer Ursachen und anderer Differentialdiagnosen ist auch eine somatische Anamnese mit körperlicher Untersuchung erforderlich. Zusätzlich sind Laborparameter wie etwa Blutbild, BSG, CRP, Leber-, Nierenwerte, Elektrolyte, HbA1c, Entzündungsparameter, Cortisoltagesprofil, Schilddrüsenwerte, Vit-B12-Spiegel und Lues-Serologie zu bestimmen. Eine eventuelle apparative Diagnostik (EKG, EEG, cCT, cMRT) ist anzuschließen.

Nach Erheben des psychopathologischen Befundes und Beschreiben des entsprechenden Syndroms folgt die Diagnosestellung. Diese wird mittels diagnostischer Kriterien wie etwa der ICD-10- oder DSM-IV-Klassifikation durchgeführt. Entsprechend der DSM-IV wird eine gewichtige depressive Erkrankung als Major Depression (MD), laut der ICD-10 als depressive Episode bezeichnet. Beide Diagnosesysteme bestimmen nicht nur Symptome, Dauer und Schweregrad sondern auch den Verlauf der Major Depression bzw. depressiven Episode.

Die Diagnose einer Major Depression oder depressiven Episode setzt voraus, dass die Symptomatik mindestens zwei Wochen besteht. Mindestens zwei Episoden entsprechen einem rezidivierenden Verlauf.

In klinischen Studien finden insbesondere die DSM-IV-Kriterien Anwendung. Die ICD-10-Klassifikation wurde in der vorliegenden Arbeit nicht angewendet und wird daher an dieser Stelle nicht näher beschrieben.

Die diagnostischen Kriterien für die depressive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors nach *DSM-IV* (APA 1994) (293.83) sind:

- Der klinische Eindruck wird bestimmt durch ausgeprägte und anhaltende depressive Verstimmung oder deutlich vermindertes Interesse oder verminderte Freude an fast allen Aktivitäten.
- Anamnese, körperliche Untersuchung und Laborbefunde bestätigen die Störung nicht als direkte Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors.
- Das Störungsbild kann nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden.
- Die Störung tritt nicht ausschließlich im Rahmen eines Delirs auf.
- Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leid oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

Für die DSM-IV-Klassifikation stehen folgende zwei Symptome im Vordergrund:

- Depressive Verstimmung, Freudlosigkeit
- Interessenverlust

Bei einer Major Depression müssen mindestens eines dieser beiden Hauptsymptome und mindestens vier von den hier aufgelisteten Beschwerden (Nebensymptome) vorliegen:

- Müdigkeit
- Energieverlust
- Psychomotorische Hemmung/ Unruhe
- Denkhemmung, verminderte Konzentration, Entscheidungsunfähigkeit
- Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit
- Gedanken an den Tod, Suizidideen, Suizidversuch
- Reduzierter Schlaf, Schlafstörungen

Die DSM-IV-Klassifikation unterteilt in verschiedene Schweregrade (leicht, mittel, schwer ohne psychotische Symptome, schwer mit psychotischen Symptomen).

1.1.5 Therapie: Schlafentzug als biologisch adjuvantes Verfahren

Bei depressiven Erkrankungen kommt eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Anwendung. Adjuvante Verfahren wie etwa die Lichttherapie gehören dabei ebenso zu den eingesetzten Methoden wie die Elektrokrampftherapie. Neben medikamentösen und psychotherapeutischen Verfahren zählt heute der Schlafentzug zur Standardtherapie. Da dieser für die vorliegende Studie von besonderer Relevanz ist, wird im folgenden Abschnitt näher darauf eingegangen.

Die Schlafentzugsbehandlung, auch Wachtherapie genannt, wurde in den 1960er Jahren von dem Tübinger Psychiater Schulte in die Depressionstherapie eingeführt. Er stellte fest, dass eine durchwachte Nacht bei Depressiven eine vorübergehende, eindrucksvolle Besserung der Stimmung bewirken kann. Inzwischen zeigte auch eine Metaanalyse, dass bei rund 60% aller depressiven Patienten eine Besserung der Symptome am Morgen nach Schlafentzug zu erwarten ist (Wu und Bunney 1990). Untersuchungen belegen weiter, dass Schlaf bei einer depressiven Störung seine physiologische Erholungsfunktion verloren hat und sogar eine depressionsverstärkende Wirkung besitzen könnte (Berger und Riemann 1993, Riemann et al. 1994, 2001). Die Wirksamkeit des Schlafentzugs bei Depressiven wurde in einer Reihe von Studien immer wieder nachgewiesen (Berger et al. 2003, Gillin 1983, Kuhs und Tölle 1991, Wu und Bunney 1990). Der Schlafentzug kann unabhängig von der Schwere der Erkrankung und der aktuellen Phasenlänge der Gesamterkrankung erfolgen (Kuhs and Tölle 1991). Eine Kontraindikation des Therapieverfahrens besteht jedoch z.B. bei akuter psychotischer oder suizidaler Symptomatik und bei Bestehen eines Anfallsleidens. Positive Prädiktoren für den Erfolg des Schlafentzugs sind u.a. starke Tagesschwankungen und eine verkürzte REM-Latenz im Schlaf-EEG (Reinink et al. 1993, Riemann et al. 1991).

Folgende Formen des Schlafentzugs werden in der Klinik eingesetzt:

- **Totaler Schlafentzug:** Der Patient schläft gar nicht, sondern bleibt vom Morgen an bis zum Abend des nächsten Tages ohne Unterbrechung wach.
- **Partieller Schlafentzug:** Diese Variante beginnt in der 2. Nachthälfte. Der Patient geht zunächst etwa um 22:00 Uhr ins Bett und wird dann um 1.30 Uhr geweckt. Anschließend muss er bis zum nächsten Abend ununterbrochen wach bleiben.

Es wurde festgestellt, dass bei der Anwendung des partiellen Schlafentzugs der Zeitpunkt der Schlafrestriktion entscheidend ist. Eine positive Auswirkung auf die Stimmungslage des Patienten bewirkt demnach nur ein Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte (Schilgen et al. 1976, Wehr 1990). Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich die Effektivität des partiellen Schlafentzugs kaum von der des totalen Schlafentzugs unterscheidet (Giedtke und Schwärzler 2002, Van den Hofdaker 1997). Bei der Schlafentzugsbehandlung ist generell darauf zu achten, dass die Patienten nach erfolgreichem Schlafentzug tagsüber keinen kurzen Schlafepisoden (sog. *naps*) verfallen. Diese provozieren insbesondere morgens und mittags bereits bei einer Schlafdauer ab 90 Sekunden eine Stimmungsverschlechterung (Dressing et al. 1992, Riemann et al. 1993, Wiegand et al. 1987) und machen den Erfolg des Schlafentzugs zunichte. Der Vorteil der Schlafentzugstherapie besteht darin, dass sehr schnell eine signifikante Verbesserung der Stimmung, Vigilanz und Konzentration bewirkt werden kann (Wirz-Justice und Van den Hofdaker 1999). Der Nachteil des Therapieverfahrens ist, dass über 80% der Patienten im Anschluss an einen erfolgreichen Schlafentzug nach der nächsten durchschlafenen Nacht ein Rezidiv erleiden (Riemann et al. 2001, Wu und Bunney 1990) und der Schlafentzug deshalb in der klinischen Anwendung mehrfach wöchentlich wiederholt werden muss. Die neurobiologischen Mechanismen dieses Verfahrens sind trotz intensiver Forschung noch weitgehend unklar.

1.2 Das Interleukin-6-System

1.2.1 Allgemeines

Interleukin 6 (IL-6) gehört zur Familie der Zytokine und wird von einer Vielzahl verschiedener Zellen sezerniert (z.B. Lymphozyten, Makrophagen, Stromazellen im Knochenmark, Astrozyten, Mikroglia und Neuronen) (Kishimoto 1989). Die Zytokine sind eine heterogene Gruppe von Polypeptiden, denen eine wichtige Rolle in der Regulation von Immunprozessen zukommt. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte ergaben zahlreiche Studien zudem, dass Zytokine und insbesondere auch IL-6 als entscheidende Mediatoren zwischen Immun- und Zentralnervensystem fungieren (Anisman et al. 2002, Kronfol und Remick 2000, Müller und Ackenheil 1998, Rothwell und Hopkins 1995). Hierbei sind vor allem die Beeinflussung des Schlaf-Wach-Verhaltens und eine Assoziation von IL-6 mit depressiven Störungen zu erwähnen. Da dabei auch die Rezeptorsysteme von IL-6 essentiell sind, wird an dieser Stelle zuerst der Wirkmechanismus erläutert.

1.2.2 Wirkmechanismus von Interleukin 6

Interleukin 6 wirkt über unterschiedliche Rezeptorsysteme. Hierzu zählt einerseits die Bindung an einen membranständigen IL-6-Rezeptor (IL-6-R), der sich nur auf Leberzellen und Leukozyten findet (Jones et al. 2001). Die Signaltransduktion erfolgt anschließend über das rezeptorassoziierte Glykoprotein 130 (gp130). Andererseits existiert für IL-6 ein lösliches Rezeptorsystem. Der lösliche IL-6-Rezeptor (*soluble interleukin-6-receptor*, IL-6-sR) bildet mit IL-6 einen Komplex (IL-6/IL-6-sR-Komplex), der ebenfalls zur Signaltransduktion über das membrangebundene gp130 führt (Jones et al. 2005, Jones und Rose-John 2002, Rose-John 2003). Dieser Vorgang wird als *IL-6-trans-signaling* bezeichnet. Somit ist auch eine Stimulation von Zellen möglich, die selbst keinen IL-6-R auf ihrer Oberfläche exprimieren. Die Konzentrationen von IL-6-sR können bei verschiedenen Krankheiten signifikant ansteigen; so auch bei depressiven Störungen (Maes et al. 1995, Sluzewska et al. 1996).

Das *IL-6-trans-signaling* kann über den löslichen gp130-Rezeptor (*soluble glycoproteine 130 receptor*, sgp130) gehemmt werden. Das lösliche Glykoprotein sgp130 verhindert die Bindung des Komplexes IL-6/IL-6-sR an das membrangebundene gp130, indem es selbst an den Komplex bindet. Eine Inaktivierung von IL-6 und dessen Wirkung auf den membrangebundenen IL-6-R kann über sgp130 jedoch nicht erfolgen (Jones et al. 2005, Jones und Rose-John 2002, Jostock et al. 2001, Kallen 2002). Dieser Antagonismus differenziert somit zwischen den zwei Wirkmöglichkeiten des IL-6 über das *IL-6-trans-signaling* oder dem alleinigen IL-6-Wirkmechanismus. Da dem *IL-6-trans-signaling* eine entscheidende Rolle bei Immunprozessen zukommt, gewinnt die selektive Blockade des IL-6/IL-6-sR-Komplexes auch in therapeutischer Hinsicht immer mehr an Bedeutung (Atreya et al. 2000, Doganci et al. 2005, Gustot et al. 2005, Jostock et al. 2001, Kallen 2002, Nowell et al. 2003, Rose-John et al. 2007). Die Vorgänge sind in ABBILDUNG 1 dargestellt.

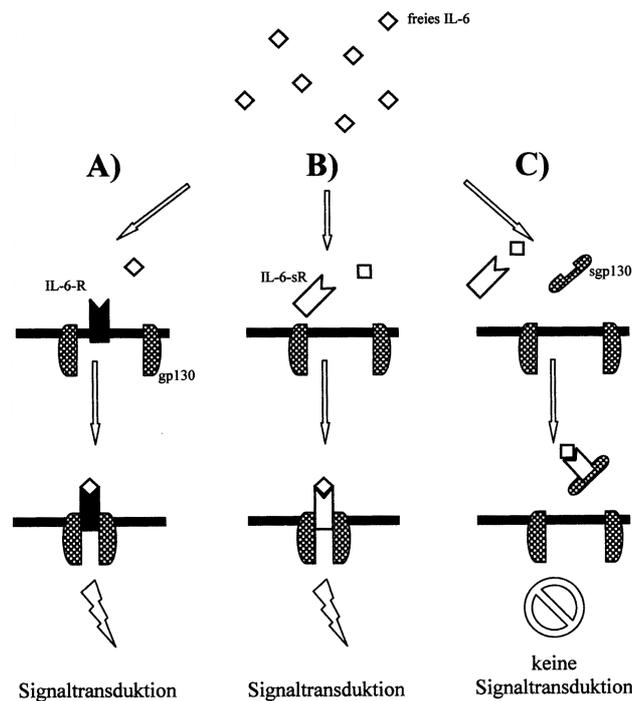


ABBILDUNG 1: Schematische Darstellung des Zusammenspiels von IL-6 und seinen Rezeptoren IL-6-R, IL-6-sR, sgp130. A) Die Bindung von IL-6 an den membrangebundenen Rezeptor IL-6-R führt zu einer Dimerisierung der Rezeptoruntereinheit gp130. Es kommt zur Signaltransduktion. B) Die Bindung von IL-6 an den löslichen Rezeptor resultiert in der Bildung des IL-6/IL-6-sR-Komplexes, der eigenständig an gp130 binden kann (*IL-6-trans-signaling*). Es kommt ebenfalls zur Signaltransduktion. C) Der lösliche Rezeptor sgp130 bindet an den IL-6/IL-6-sR-Komplex. Eine Signaltransduktion wird damit verhindert.

1.2.3 Bedeutung des IL-6-Systems bei depressiven Störungen

Das IL-6-System ist das bei Depression am besten charakterisierte Zytokinsystem. In zahlreichen Studien mit depressiven Patienten erwiesen sich die Konzentrationen von IL-6 und seinen löslichen Rezeptoren als verändert (Berk et al. 1997, Howren et al. 2009, Kubera et al. 2000, Maes 2002, Sluzewska et al. 1996). Dabei finden sich auch mögliche Zusammenhänge mit den pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung. So kann IL-6 auf unterschiedliche Weise den Tryptophan-Metabolismus und damit den Serotonin-Spiegel beeinflussen (Dunn 2000, Maes et al. 1993, Maes et al. 2002). Zudem finden sich deutliche Hinweise für eine Beteiligung von IL-6 an der Aktivierung der HHN-Achse (Dunn 2000, Dunn et al. 2005, Silverman et al. 2003). Des Weiteren zeigte sich nach der intrazerebroventrikulären Gabe von IL-6 und IL-6-sR bei Ratten neben einer verringerten motorischen Aktivität eine Minderung der Nahrungsaufnahme, was auch die Rolle des Zytokins bei der Induktion von *sickness-behavior* verdeutlicht (Schöbitz et al. 1995, Zalcman et al. 1998).

1.2.4 Bedeutung des IL-6-Systems für das Schlaf-Wach-Verhalten

Die Wechselbeziehung des IL-6-Systems mit dem Schlaf-Wach-Verhalten ist mittlerweile gut belegt (Entzian et al. 1996, Gudewill et al. 1992, Mullington et al. 2001, Vgontzas et al. 2005). So resultierte die experimentelle Verabreichung von IL-6 bei gesunden Probanden in einem subjektiven Gefühl von Erschöpfung und Inaktivität (Späth-Schwalbe et al. 1998). In einer weiteren Studie korrelierte auch eine vermehrte Tagesschläfrigkeit positiv mit den IL-6-Spiegeln (Vgontzas et al. 1997). Analog wiesen Hong et al. (2005) auf den Zusammenhang zwischen hohen IL-6-Konzentrationen und qualitativ schlechterem Schlaf bei gesunden Männern und Frauen hin. Durch die Gabe von IL-6 ließen sich in tierexperimentellen Versuchen auch die Frequenzen von Non-REM- bzw. REM-Schlafphasen beeinflussen (Grazia de Simoni et al. 1995, Hogan et al. 2003, Morrow and Opp 2005).

Darüber hinaus zeigte sich bei verschiedenen unabhängigen Arbeitsgruppen mit gesunden Probanden eine Erhöhung der Interleukin-6-Konzentrationen während des Nachtschlafs (Bauer et al. 1994, Dimitrov et al. 2006, Sothorn et al. 1995, Vgontzas et al. 1999). Diese Konzentrationsänderungen schienen dabei nicht auf Tiefschlafphasen (*slow-wave sleep*), sondern vor allem auf die Schlafstadien 1-2 sowie die REM-Schlafphasen zurückzuführen zu sein (Redwine et al. 2000, Vgontzas et al. 1999). Ähnliche Ergebnisse waren auch für den löslichen Rezeptor IL-6-sR nachweisbar (Dimitrov et al. 2006). Entsprechend ist wahrscheinlich, dass durch Schlaf insbesondere das *IL-6-trans-signaling* und damit die Stimulation von Zellen ohne eigene Expression membrangebundener Rezeptoren gefördert wird.

Interessanterweise ließen sich die Konzentrationsänderungen im IL-6-System bei gesunden Probanden zumindest teilweise durch einen Schlafentzug vermeiden oder zeitlich verschieben (Dimitrov et al. 2006). Vgontzas et al. (1999) konnten dabei zeigen, dass die Schlafentzugstherapie nächtliche IL-6-Spiegel relativ vermindert und am darauf folgenden Tag erhöht. Demnach erfolgte während des Nachtschlafes eine vermehrte Ausschüttung von IL-6, die im Wachzustand weitestgehend verhindert wurde. Die insgesamt ausgeschüttete IL-6-Menge änderte sich durch einen Schlafentzug hingegen nicht. Stattdessen erfolgte eine relativ höhere Ausschüttung von IL-6 am Tag nach Schlafentzug. Die IL-6-Ausschüttung wurde also zeitlich verschoben.

Irwin et al. (2006) stellten in einer weiteren Studie fest, dass sich durch verkürzten Nachtschlaf die proinflammatorische Zytokinexpression stimulieren ließ und zudem die

monozytäre IL-6-Produktion als Reaktion auf Lipopolysaccharid in der folgenden Nacht erhöht war.

Diese Beobachtungen führten schließlich zu der Hypothese, dass Störungen des Schlaf-Wach-Verhaltens mit einem vermehrten REM-Schlaf auf Kosten des Tiefschlafs (*slow-wave sleep*), wie sie auch bei der Depression zu finden sind, mit pathologischen Veränderungen im IL-6-System zusammenhängen (Benca et al. 1992, Papanicolaou et al. 1998, Redwine et al. 2000).

1.3 Fragestellung und Hypothesen

Für das IL-6-System ist in der Vergangenheit ein deutlicher Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen und dem Schlaf-Wach-Verhalten nachgewiesen worden. Die vorliegende Arbeit untersucht die Parameter des IL-6-Systems (IL-6, IL-6-sR, sgp130) depressiver Patienten bei Durchführung einer partiellen Schlafentzugstherapie.

Ziel der Untersuchung war es

- die Plasmakonzentrationen der IL-6-System-Parameter bei einer Schlafentzugstherapie zu bestimmen und intraindividuell mit den Konzentrationen nach regulärem Nachtschlaf zu vergleichen.
- die Plasmakonzentrationen der IL-6-System-Parameter bei der Patientengruppe, die einen Therapieerfolg durch partiellen Schlafentzug zeigte, mit denen der Patientengruppe, die nicht auf den partiellen Schlafentzug ansprach, zu vergleichen.
- eine differenzierende Rolle des IL-6-Systems für das Ansprechen depressiver Patienten auf eine partielle Schlafentzugstherapie zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Probanden

Die Untersuchungen wurden mit Zustimmung der Ethikkommission (siehe Anhang 7.1) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt. Nach ausführlicher Aufklärung über den wissenschaftlichen Hintergrund, das Studiendesign, den Nutzen und die Risiken der Studie (siehe Anhang 7.2) wurden nach schriftlicher Einverständniserklärung (siehe Anhang 7.3) insgesamt 26 Patienten, die sich mit der Diagnose einer Major Depression in stationärer Behandlung befanden, in die Studie eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte im Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH (Universitätsklinik Kiel) anhand der eingangs beschriebenen Kriterien des DSM-IV. Des Weiteren wurden Körpergröße, Gewicht, Nebendiagnosen, Drogen- und Substanzanamnese sowie somatische Vorerkrankungen dokumentiert, um die Eignung für die Studie zu bestimmen (Ein- und Ausschlusskriterien).

Zwei Studienteilnehmer zogen nach Beginn der Untersuchung die Einverständniserklärung zurück. Ein weiterer Patient schied zu einem späteren Zeitpunkt aus der Studie aus, da die erhobenen psychopathometrischen Befunde nicht mehr mit der Diagnose einer Major Depression in Einklang zu bringen waren.

Die Daten der Studie wurden pseudonymisiert, so dass kein Rückschluss auf die Patientenidentität gezogen werden konnte.

Für die Probanden der Studie wurden folgende Auswahlkriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer Major Depression nach DSM-IV
- Alter > 18 Jahre
- Schriftliche informierte Einwilligung

Ausschlusskriterien:

- Bekannte Epilepsie oder Vorgeschichte von unklaren Bewusstlosigkeiten nach Schlafentzug
- Verdacht auf oder Diagnose einer manisch-depressiven Erkrankung
- Intelligenzminderung, die eine neuropsychologische Testung ausschließt
- Fremdsprachigkeit, die eine neuropsychologische Testung ausschließt
- Autoimmunerkrankung und akute Infekte/ Entzündungen
- Zusatzdiagnose von Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit (außer regelmäßigem Nikotinabusus)
- Bestehende Zusatzdiagnose einer relevanten Essstörung
- Bestehende Zusatzdiagnose von Psychosen
- Akute Suizidalität
- Jede zusätzliche, schwere Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie unverhältnismäßig macht und die Risiken deutlich erhöht (z.B. manifestes Tumorleiden)
- Bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit

Abbruchkriterien:

- Rückzug der Einverständniserklärung
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Einschlusskriterien werden nicht mehr erfüllt

2.2 Studiendesign und Versuchsablauf

In die Studie wurden nur stationäre Patienten mit einer Major Depression eingeschlossen, bei denen in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt die Indikation für die Durchführung einer Schlafentzugstherapie gestellt und Kontraindikationen ausgeschlossen worden waren. Die Patienten wurden randomisiert zwei Studiengruppen zugeordnet (randomisiertes *Cross-over-Design*) (siehe ABBILDUNG 2).

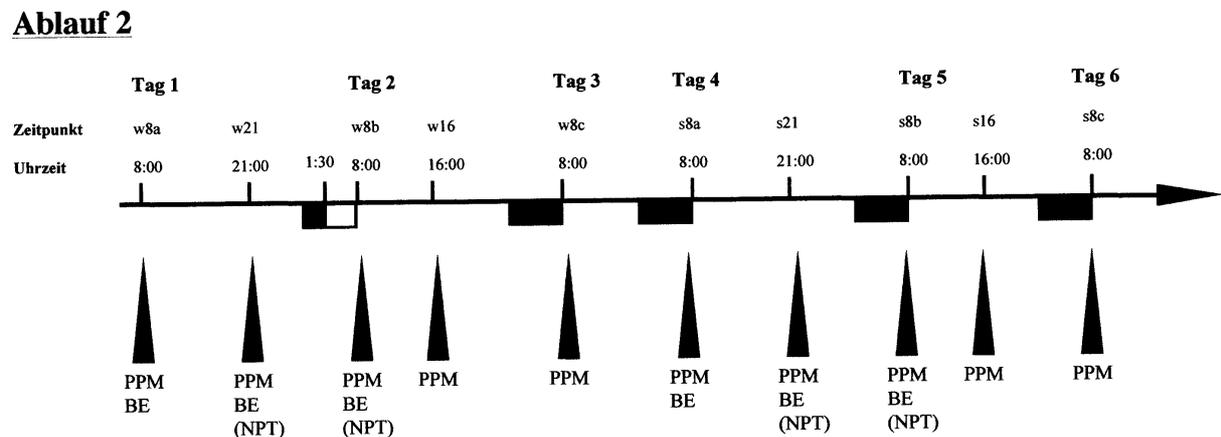
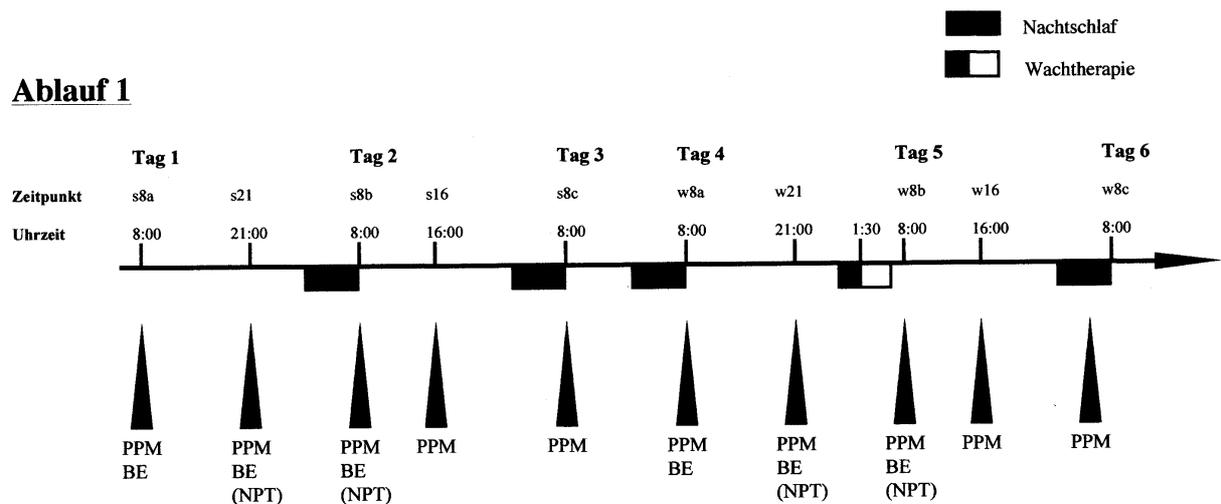


ABBILDUNG 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. Ablauf 1 zeigt das Vorgehen bei Patienten, die die Studie mit normalem Nachtschlaf begannen. Ablauf 2 zeigt das Vorgehen bei Patienten, die die Studie mit Schlafentzug begannen. Zusätzlich sind für die Studie wichtige Zeitpunkte (mit Uhrzeit) eingetragen. PPM = psychopathometrische Testung, BE = Blutentnahme, NPT = neuropsychologische Testung, w8a = Morgen (8.00 Uhr) vor Schlafentzug, w21 = Abend (21 Uhr) vor Schlafentzug, w8b = Morgen (8.00 Uhr) nach Schlafentzug, w16 = Nachmittag (16 Uhr) nach Schlafentzug, w8c = zweiter Morgen (8.00 Uhr) nach Schlafentzug, s8a = Morgen (8.00 Uhr) vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend (21 Uhr) vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen (8.00 Uhr) nach normalem Nachtschlaf, s16 = Nachmittag (16 Uhr) nach normalem Nachtschlaf, s8c = zweiter Morgen (8.00 Uhr) nach normalem Nachtschlaf

Eine Gruppe wurde zunächst bei regulärem Nachtschlaf und anschließend bei partiellem Schlafentzug (Ablauf 1) untersucht; die andere Gruppe unterzog sich zuerst einem partiellen Schlafentzug und wurde dann bei regulärem Nachtschlaf untersucht (Ablauf 2). Systematische Zeiteffekte sollten so vermieden werden.

Zwischen den Untersuchungen bei partiellem Schlafentzug und regulärem Nachtschlaf lagen zwei Nächte mit normalem Nachtschlaf.

Die Dauer des Versuchs erstreckte sich insgesamt über 6 Tage und 5 Nächte. In den Nächten des Tages 4 (Ablauf 1) bzw. des Tages 1 (Ablauf 2) fand der partielle Schlafentzug statt.

Dies bedeutete, dass der Patient zunächst regulär gegen 22:00 Uhr zu Bett ging und schlafen durfte. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Patient keine Schlafmedikation eingenommen hatte. Um 1.30 Uhr wurde er dann geweckt und unter Aufsicht durch das Pflegepersonal den Rest der Nacht wach gehalten. Kaffeegenuss war während des partiellen Schlafentzugs erlaubt. Die Patienten wurden außerdem instruiert, bis zur regulären Schlafenszeit um 22:00 Uhr des nächsten Tages wach zu bleiben. Dies beinhaltete, tagsüber nicht zu schlafen und nach dem Mittagessen nicht länger als 30 Minuten im Bett zu liegen. In allen übrigen Nächten durfte ungestört geschlafen werden.

Neben dem routinemäßigen Vorgehen bei partiellem Schlafentzug machte die Studie einige zusätzliche Maßnahmen erforderlich. So erfolgten für die spätere Bestimmung von Interleukin 6 und seinen löslichen Rezeptoren insgesamt 6 Blutentnahmen (BE): Am Morgen und am Abend vor regulärem Nachtschlaf bzw. partiellem Schlafentzug (s8a und s21 bzw. w8a und w21) sowie am Morgen nach Nachtschlaf bzw. Schlafentzug (s8b bzw. w8b).

Außerdem fanden zu jedem Zeitpunkt psychopathometrische Testungen (PPM) von ca. 30 Minuten Dauer statt, um die Befindlichkeit der Patienten zu erfassen (s8a bzw. w8a, s21 bzw. w21, s8b bzw. w8b, s16 bzw. w16, s8c bzw. w8c). Bei Entschluss, die partielle Schlafentzugstherapie fortzusetzen, wurde die psychopathometrische Datenerhebung zudem am Morgen der Tage 8, 10 und 12 um jeweils 8.00 Uhr weiterhin durchgeführt.

Überdies erfolgte für die Dokumentation der Konzentration und des Gedächtnisses an Tag 1 und Tag 4 vor dem Zubettgehen eine neuropsychologische Testung (NPT) von ca. 40 Minuten Dauer. Diese Untersuchung wurde am folgenden Morgen in einer verkürzten Form wiederholt. Diese Ergebnisse sind Gegenstand einer weiteren Dissertationsarbeit und werden hier nicht weiter verfolgt.

Die Patienten wurden schließlich gebeten, für die Tage, an denen sie an der Studie teilnahmen, ein Tagebuch (siehe Anhang 7.4) mit Angaben zu Tagesschlaf, Nachtschlaf, körperlicher und geistiger Aktivität, Essen und besonderen Vorkommnissen zu führen. Auch das Pflegepersonal führte an den Versuchstagen ein entsprechendes Protokoll. Dadurch sollten einerseits die Patienten für die gewissenhafte Teilnahme an der Studie motiviert werden; zum anderen dienten die Aufzeichnungen der Qualitätskontrolle des Studienablaufs.

2.3 Psychopathometrische Testung

Die psychopathometrische Datenerhebung diente der Dokumentation eines möglichen Behandlungserfolges. Sie erfolgte mittels der publizierten und standardmäßig eingesetzten psychiatrischen Skalen MADRS, HAMD und BDI. Bei dem BDI handelt es sich um eine Selbstbewertungsskala, während die beiden anderen Tests Fremdbeurteilungsskalen sind.

Das „Response-Kriterium“ der Studie wurde anhand der Fremdbeurteilungsskala MADRS definiert: Als Therapieresponder wurden die Patienten beurteilt, deren MADRS-Score zwischen dem Ausgangswert (erster erhobener Wert zu Studienbeginn: t0-Wert) und dem Endwert (letzter erhobener Wert nach durchgeführtem Schlafentzug: final-Wert) um mindestens 30 % reduzierte. Zur weiteren Absicherung dieses Response-Kriteriums wurden die Werte durch Korrelation mit den BDI- und HAMD-Scores auf ihre Stimmigkeit überprüft.

2.3.1 Die Montgomery Asberg Depressionsskala (MADRS)

Die Montgomery Asberg Depressionsskala wird seit 1979 angewendet (Asberg et al. 1978). Sie eignet sich für die Quantifizierung depressiver Störungen im Erwachsenenalter und für die Beurteilung ihrer Veränderungen. Im Gegensatz zur HAMD werden bei der MADRS keine körperlichen Symptome erfragt. Die MADRS enthält folgende zehn, gut operationalisierte Items, die auf einer 7-stufigen Kategorienskala (0 = nicht vorhanden, 6 = starke Ausprägung) vom *rater* beurteilt werden: Sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken.

Der MADRS-Gesamtwert eines Patienten errechnet sich durch Addition der einzelnen Itemwerte. Somit kann er zwischen 0 und 60 Punkten variieren und entsprechend dem Herstellerprotokoll beurteilt werden. Dabei ist ab einem Wert von über 12 Punkten von einer leichten Depression auszugehen. Werte zwischen 22 und 28 Punkten sprechen für eine mittelgradige Depression. Eine schwere Depression liegt ab Werten von 29 Punkten vor.

Bei der MADRS ist von einer hohen *Interrater*-Reliabilität auszugehen, die laut Montgomery und Asberg (1979) zwischen $r = 0,89$ und $r = 0,97$ liegt. Maier und Philipp (1985) ermittelten zudem einen Konsistenzkoeffizienten von $r = 0,86$.

2.3.2 Die Hamilton Depressionsskala (HAMD)

Die Hamilton Depressionsskala (HAMD) ist die weltweit am häufigsten angewendete klinische Fremdbeurteilungsskala und wird zur Schweregradeinschätzung und Verlaufsbeschreibung depressiver Störungen unter Therapie eingesetzt (Hamilton 1960). Die HAMD umfasst 17 bzw. 21 Items mit 3 bis 5 Abstufungen (0-2 Punkte, 0-3 Punkte oder 0-4 Punkte). Die Kategorienskala (von 0 = nicht vorhanden bis 2, 3 bzw. 4 = starke Ausprägung) bezieht sich dabei auf die Intensität der Symptome. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete erweiterte Version beinhaltet folgende 21 Items: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Schlafstörung am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, Depressive Hemmung, Erregung, Angst-psychisch, Angst-somatisch, Körperliche Symptome – gastrointestinale, Körperliche Symptome – allgemeine, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation/ Derealisation, Paranoide Symptome, Zwangssymptome.

Der HAMD-Gesamtwert ergibt sich durch Addition der einzelnen Itemwerte und kann Summenwerte zwischen 0 und 61 erreichen. Werte bis einschließlich 9 gelten als unauffällig, während ein Ergebnis von 18 Punkten auf eine mittelschwere Depression hinweist. Bei Vorliegen eines HAMD-Wertes ≥ 25 ist von einer schweren depressiven Störung auszugehen.

2.3.3 Das Beck-Depressionsinventar (BDI)

Das Beck-Depressionsinventar (BDI) ist ein selbstbewerteter Fragebogen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik und wird seit über 40 Jahren weltweit eingesetzt (Beck et al. 1961). Das BDI legt seinen Schwerpunkt auf die kognitiven Symptome der Erkrankung. Nach der DSM-IV berücksichtigt er sechs der neun Kriteriensymptome vollständig.

In der bei der vorliegenden Arbeit verwendeten ausführlichen Form besteht es aus insgesamt 21, von Depressiven häufig berichteten Symptomen, die auf einer vierstufigen Skala von 0 (= nicht vorhanden) bis 3 (= starke Ausprägung) beurteilt werden. Die Patienten müssen dabei folgende Items zu ihrem momentanen Befinden einschätzen: traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust.

Der BDI-Gesamtwert errechnet sich durch Addition der einzelnen Werte und kann damit Summenwerte zwischen 0 und 63 annehmen. Gesamtwerte bis einschließlich 10 gelten als unauffällig. Eine klinisch relevante Depression wird ab Werten von 18 Punkten angenommen.

2.4 Labormethoden

2.4.1 Blutentnahmen

Zur Beurteilung von IL-6 und seinen löslichen Rezeptoren IL-6-sR und sgp130 im Zusammenhang mit Schlafentzug fanden sechs Blutentnahmen statt. Zu den Zeitpunkten s8a, s21, s8b, w8a, w21 und w8b erfolgten venöse Blutentnahmen mittels heparinisierten Einwegblutentnahmeröhrchen von je 10 ml (2 x 5ml). Die Blutentnahmeröhrchen mit Heparin dienten dabei der Bestimmung des IL-6 und seiner löslichen Rezeptoren sgp130 und IL-6-sR. Hierzu erfolgte unmittelbar nach der venösen Blutentnahme zu den Zeitpunkten s8a, s21, s8b, w8a, w21, w8b die 10-minütige Zentrifugierung der 10ml Heparin-Proben bei einer Drehzahl von 3600 pro Minute. 3 x 500µl des so gewonnenen Plasmas wurden zur späteren Bestimmung des IL-6, sgp130 und IL-6-sR mit Hilfe des studienspezifischen Patientencodes pseudonymisiert und bei -80 °C eingefroren. Zum Ausgangszeitpunkt t0 des Studienablaufs wurden weitere 8ml (1 x 5ml heparinisiert, 1 x 3ml mit EDTA) venös Blut entnommen. Das Blutentnahmeröhrchen mit Heparin diente dabei der Erhebung von CRP und Elektrolyten um z.B. einen Infekt auszuschließen. Mit der EDTA-Blutprobe wurde das kleine Blutbild bestimmt. Dies erfolgte im klinischen Routinelabor.

2.4.2 Konzentrationsbestimmung von IL-6, IL-6-sR und sgp130

Zur Bestimmung von IL-6 und seinen löslichen Rezeptoren IL-6-sR und sgp130 wurde ein quantitativer Immunoassay (Quantikine[®], Human IL-6 Immunoassay, R & D Systems GmbH, Wiesbaden) angewendet. Bei diesem handelt es sich um einen 4,5-stündigen Festphasen-ELISA, der zur Messung der gesuchten Parameter in Zellkulturen, Serum oder Plasma dient. In der vorliegenden Arbeit wurde das IL-6 (bzw. IL-6-sR oder sgp130) im Plasma bestimmt, welches nach Vorschrift entsprechend des Herstellerprotokolls aufbewahrt worden war.

Das Verfahren zum Nachweis von IL-6 beruht auf der Sandwich-Enzym-Immunoassay-Technik. Auf einer Mikrotiterplatte befindet sich ein für IL-6 spezifischer monoklonaler Antikörper fest in den Plattenvertiefungen (sogenannte *wells*). Die Standards und Proben werden anschließend ebenfalls in die *wells* der Platte pipettiert. Dabei wird das vorhandene

IL-6 durch die immobilisierten monoklonalen Antikörper gebunden. Die ungebundenen Substanzen werden dann gewaschen und ein enzymgebundener, für IL-6 spezifischer polyklonaler Antikörper (Konjugat) hinzugefügt. Nach einem erneuten Waschvorgang, bei dem die ungebundenen Antikörper-Enzym-Reagenzien entfernt werden, wird eine Substratlösung hinzugefügt. Durch die enzymatische Verstoffwechslung dieses Substrats entwickelt sich eine Farbe, deren Intensität von der enzymgebundenen IL-6-Menge abhängig ist. Die Farbentwicklung wird gestoppt und die Intensität anhand eines Mikroplattenlesegeräts im Messbereich von 450nm gemessen.

Dieses Verfahren findet in gleicher Weise beim Nachweis von IL-6-sR und sgp130 Anwendung. Es unterscheidet sich dabei lediglich durch die verwendeten Antikörper der Assays bzw. Konjugate. Eine Schematische Darstellung der Methode findet sich in ABBILDUNG 3. Eine Zusammenfassung des Arbeitsablaufes findet sich im Anhang (siehe 7.5).

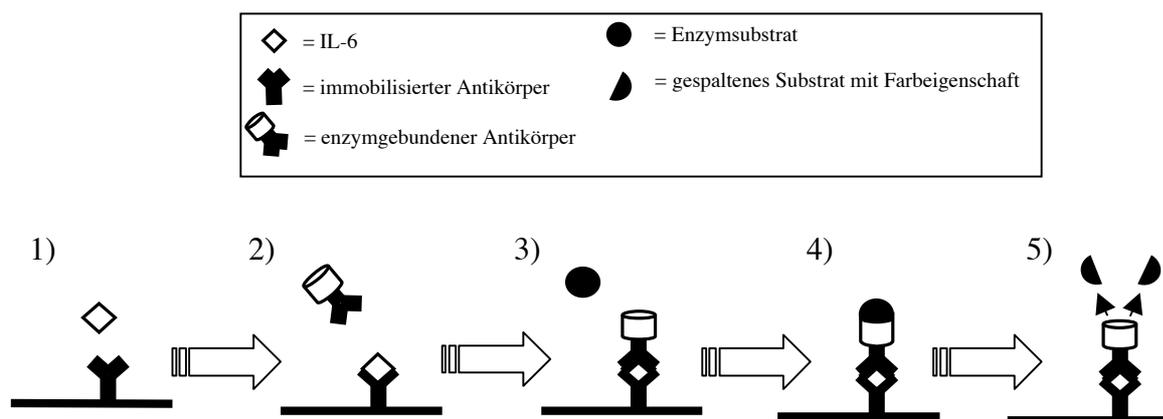


ABBILDUNG 3: Schematische Darstellung der Sandwich-Enzym-Immunoassay-Technik zur Bestimmung von IL-6. 1) Zu dem immobilisierten Antikörper wird die Probe mit dem darin befindlichen IL-6 gegeben. 2) Nachdem das IL-6 an den Antikörper gebunden hat, wird ein enzymgebundener Antikörper zugefügt. 3) Der enzymgebundene Antikörper bindet ebenfalls an IL-6 und ein Enzymsubstrat wird zugefügt. 4) & 5) Das Enzymsubstrat wird vom Enzym gebunden und anschließend gespalten. Durch die Spaltung entsteht die Farbe, die abschließend gemessen werden kann. Zwischen den einzelnen Schritten erfolgen Waschvorgänge (nicht gezeigt). Nähere Erläuterungen im Text.

Die kleinste feststellbare IL-6-Konzentration beträgt 0,70pg/ml (Sensitivität). Die Sensitivität für die IL-6-sR-Konzentration liegt im Bereich zwischen 1,5-15,1pg/ml (Mittelwert: 6,5pg/ml). Bei sgp130 sind je nach eingesetztem Kalibratorverdünnungsmittel Konzentrationen ab 0,05ng/ml bzw. 0,08ng/ml nachweisbar.

Der quantitative Immunoassay für IL-6 und seine löslichen Rezeptoren weist keine signifikanten Kreuzreaktivitäten mit anderen Faktoren, wie z.B. anderen Interleukinen, auf. Er besitzt damit eine hohe Spezifität.

2.5 Statistische Verfahren und Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit den Programmen SPSS (Version 15.0), Microsoft Excel (Version X) und GraphPad Prism (Version 4.0c) im Betriebssystem OS X bzw. Windows XP.

Die erhobenen Daten wurden für die weitere Analyse z.T. gemittelt (Bestimmung des Mittelwerts sowie dessen Standardfehler (*standard error of the mean*, SEM)). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Um die Gesamt-, Responder- und Non-Respondergruppe auf signifikante Unterschiede hinsichtlich normalverteilter Merkmale zu überprüfen, wurden zweiseitige t-Tests durchgeführt und die entsprechenden Signifikanzen bestimmt. Bei diesen handelt es sich um Hypothesentests zur Bewertung der Null-Hypothese (H_0 : es besteht kein Unterschied bezüglich des Merkmals bei den Stichproben) und der Alternativ-Hypothese (H_1 : es besteht ein Unterschied bezüglich des Merkmals bei den Stichproben). Der ungepaarte t-Test wurde dabei herangezogen, um zwei voneinander unabhängige Stichproben (z.B. Respondergruppe und Non-Respondergruppe hinsichtlich des Merkmals Alter) zu vergleichen. Ein gepaarter t-Test wurde dagegen angewendet, wenn die Stichproben voneinander abhängig waren (z.B. Vergleich der Gesamt-gruppe hinsichtlich des Merkmals IL-6-Konzentration vor und nach durchgeführtem Schlafentzug).

Zur Bestimmung des linearen Zusammenhangs zweier normalverteilter, intervallskalierter Variablen (z.B. Scores der psychopathometrischen Testverfahren) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) berechnet und dessen Signifikanz bestimmt. Der Korrelationskoeffizient nimmt dabei Werte zwischen -1 (negative Korrelation) und $+1$ (positive Korrelation) an. Bei einem Wert von 0 oder nicht signifikanten p-Werten besteht keine lineare Abhängigkeit der Variablen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patientengruppe

Für die Auswertung standen die Daten von insgesamt 23 Patienten zur Verfügung. Im Durchschnitt lag das Alter der Probanden bei 47 (\pm 15) Lebensjahren. Die Gruppe wies mit 58% Frauen einen leichten Überschuss weiblicher Patienten auf.

Nach Unterteilung der Patientengruppe in Responder (n = 14) und Non-Responder (n = 9) mittels der MADRS zeigte sich ein Anteil von 61% Respondern (siehe ABBILDUNG 4).

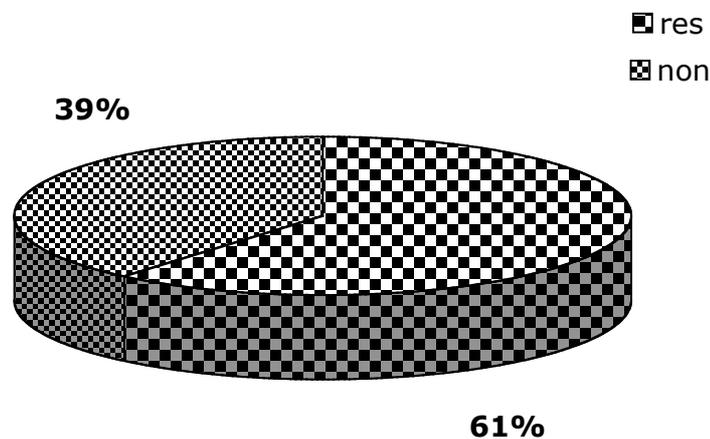


ABBILDUNG 4: Unterteilung der Patientengruppe in Responder und Non-Responder. res = Responder, non = Non-Responder

Die MADRS-Werte der Responder unterschieden sich zum Ausgangszeitpunkt nicht signifikant von denen der Non-Responder (t-Test, $p > 0,05$), während die Werte nach Abschluss des Schlafentzugs bei der Respondergruppe signifikant niedriger waren ($p < 0,01$). Diese Daten sind in TABELLE 1 und ABBILDUNG 5 dargestellt.

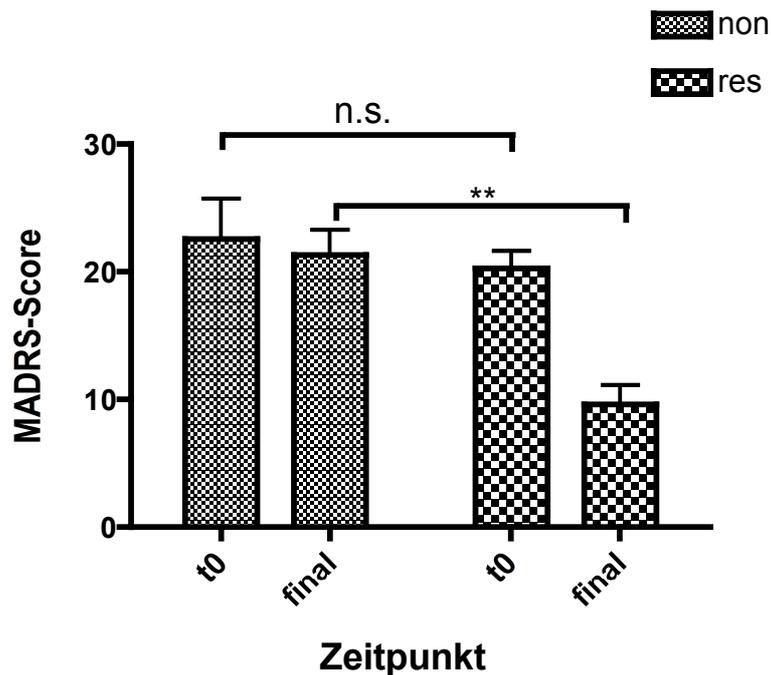


ABBILDUNG 5: MADRS-Werte vor und nach Schlafentzug (Mittelwert mit Standardfehler). t0 = Ausgangszeitpunkt, final = Zeitpunkt nach Schlafentzug, MADRS-Score = Summenwert der MADRS, non = Non-Responder, res = Responder, n.s. = nicht signifikant, ** = signifikant

TABELLE 1: Mittelwerte des MADRS zu den Zeitpunkten t0 und final, sowie Ergebnisse des ungepaarten t-Tests.

	non	res	t	p-Wert	Bewertung
Mittelwert des MADRS-Score zum Zeitpunkt t0 (SEM)	22,56 (±3,16)	20,29 (±1,36)	0,62	> 0,05	n.s.
Mittelwert des MADRS-Score zum Zeitpunkt final (SEM)	21,33 (±1,97)	9,64 (±1,5)	3,21	< 0,01	**

non = Non-Responder, res = Responder, t = Ergebnis des ungepaarten t-Tests zwischen Responder und Non-Respondergruppe, SEM = Standardfehler des Mittelwerts, n.s. = nicht signifikant, ** = signifikant

Die Responder zeigten statistisch signifikant eine stärker ausgeprägte Reduktion der MADRS-Werte als die Non-Responder (ungepaarter t-Test, $t = 5,95$; $p < 0,0001$) (siehe ABILDUNG 6). Die Reduktion des MADRS lag bei der Respondergruppe im Mittelwert bei 54% (SEM $\pm 5,79$), wobei sieben der 14 Responder eine Reduktion von über 50% aufwiesen. In der Non-Respondergruppe ergab sich im Mittelwert eine Reduktion von -1% (SEM $\pm 7,09$).

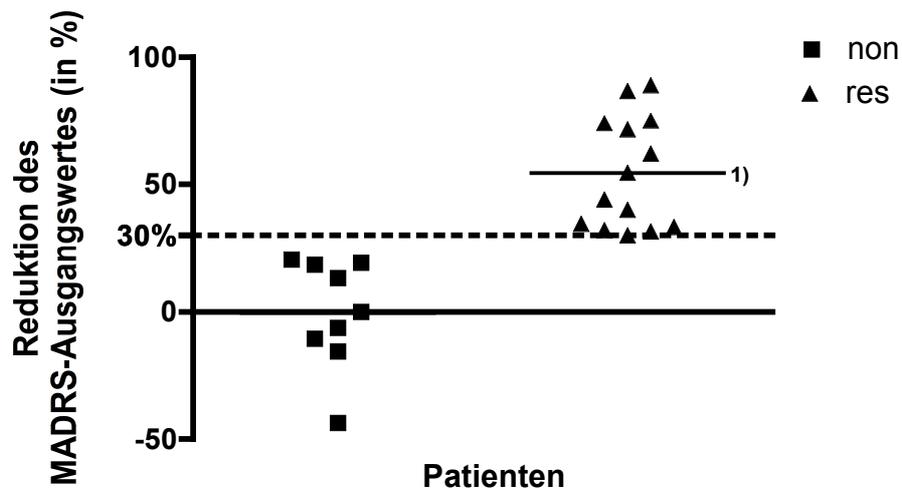


ABBILDUNG 6: Darstellung der Reduktion der MADRS-Werte nach Schlafentzug. non = Non-Responder, res = Responder, 1) = Mittelwert der Reduktion für die Respondergruppe

Der Altersdurchschnitt in der Respondergruppe lag mit einem Mittelwert von 42 Jahren (SEM $\pm 4,02$) signifikant unter dem der Non-Respondergruppe mit einem Mittelwert von 55 Jahren (SEM $\pm 3,82$) (ungepaarter t-Test, $t = 2,27$; $p = 0,03$) (siehe ABBILDUNG 7). Bei der Korrelation des IL-6-Spiegels zum Ausgangszeitpunkt t_0 ergab sich eine signifikante positive Korrelation des Alters mit der IL-6-Konzentration (Pearson $r = 0,62$; $p = 0,007$; KI 0,21 – 0,84) (siehe ABBILDUNG 8).

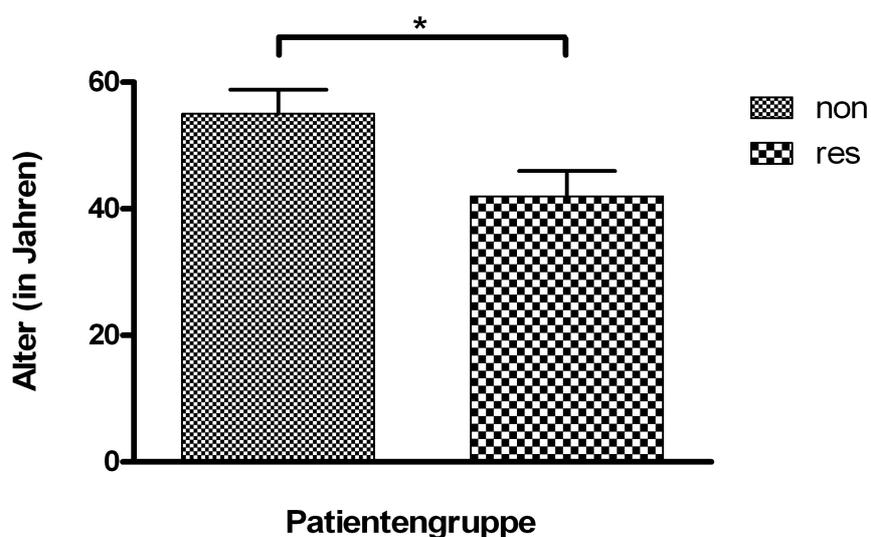


ABBILDUNG 7: Alter der Patienten in Responder- und Non-Respondergruppe (Mittelwert mit Standardfehler). non = Non-Responder, res = Responder

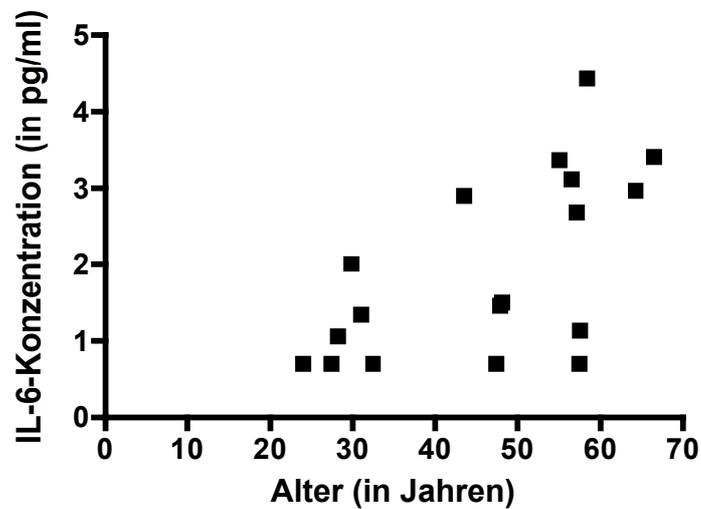


ABBILDUNG 8: Korrelation der IL-6-Konzentrationen der Gesamtgruppe zum Ausgangszeitpunkt t0. Die X-Achse zeigt das Patientenalter in Jahren. Auf der Y-Achse sind die entsprechenden IL-6-Konzentrationen zum Zeitpunkt t0 eingetragen.

3.2 Gegenüberstellung der psychopathometrischen Testverfahren

Die Korrelationsanalysen von MADRS, BDI und HAMD ergaben signifikante Werte. Der Vergleich der MADRS-Testergebnisse und der BDI-Testergebnisse zum Zeitpunkt t0 zeigte eine positive lineare Korrelation, wobei der Korrelationskoeffizient nach Pearson bei $r = 0,67$ mit einem 95%en Konfidenzintervall von 0,36 bis 0,84 lag. Entsprechend ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,0004 (siehe ABBILDUNG 9).

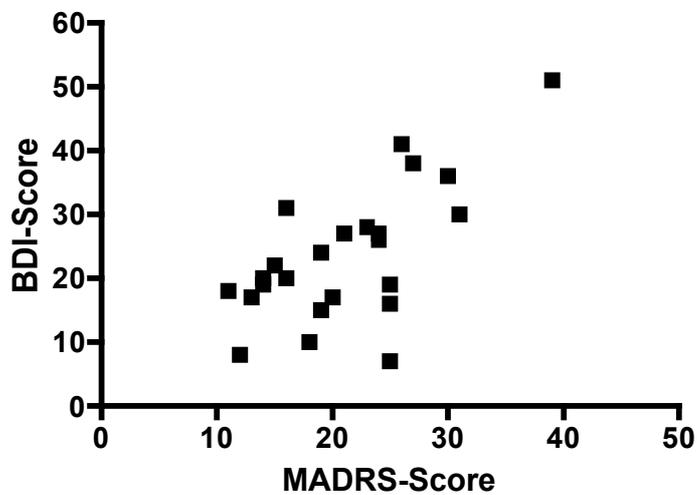


ABBILDUNG 9: Korrelation der MADRS-Testwerte mit den BDI-Testwerten. MADRS-Score = Summenwert der MADRS, BDI-Score = Summenwert des BDI

Die Gegenüberstellung der MADRS-Testergebnisse mit den HAMD-Testergebnissen ergab einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r = 0,79$ (95%es Konfidenzintervall 0,57 bis 0,91) mit einem signifikanten p-Wert von $p < 0,0001$ (siehe ABBILDUNG 10).

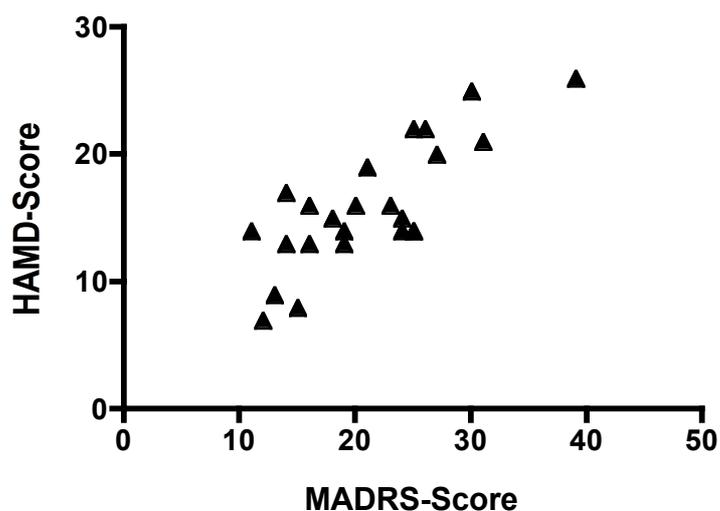


ABBILDUNG 10: Korrelation der MADRS-Testwerte mit den HAMD-Testwerten. MADRS-Score = Summenwert der MADRS, HAMD-Score = Summenwert der HAMD

3.3 Analyse der IL-6-System-Parameter

Im Folgenden sind die Ergebnisse für IL-6, IL-6-sR und sgp130 im stets selben Schema dargestellt: Die erste Abbildung stellt die Zytokinkonzentrationen unter der Bedingung Schlafentzug morgens 8 Uhr (w8a), Schlafentzug abends 21 Uhr (w21), Schlafentzug am Folgemorgen um 8 Uhr (w8b) und dasselbe entsprechend für die Schlafbedingung (s8a, s21, s8b) gegenüber. Die zweite Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der Zytokinkonzentrationen der Responder und Non-Responder für die jeweiligen Messzeitpunkte. In der dritten Abbildung werden die Zytokinmaximalkonzentrationen in der Responder- und Non-Respondergruppe einander gegenübergestellt.

3.3.1 IL-6

In der Gesamtgruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg der IL-6-Gesamtwerte im Tagesverlauf vor dem Schlafentzug (gepaarter t-Test, w8a und w21, $p < 0,001$). Nach Schlafentzug fielen die Werte am nächsten Morgen dann nicht mehr signifikant ab (w21 und w8b, $p > 0,05$). Bei normalem Nachtschlaf stiegen die IL-6-Werte tagsüber ebenfalls zunächst signifikant an (s8a und s21, $p < 0,001$). Anders als nach Schlafentzug erfolgte dann jedoch ein signifikanter Abfall der IL-6-Spiegel zum nächsten Morgen hin (s21 und s8b, $p < 0,001$). Die IL-6-Gesamtwerte am Morgen vor und am Morgen nach Schlafentzug zeigten in der Gesamtgruppe keine signifikanten Veränderungen (w8a und w8b, $p > 0,05$). Auch der IL-6-Spiegel am Morgen vor und nach normalem Nachtschlaf unterschied sich nicht signifikant. Diese Ergebnisse sind in ABBILDUNG 11 und TABELLEN 2 und 3 (siehe Anhang 7.6) dargestellt.

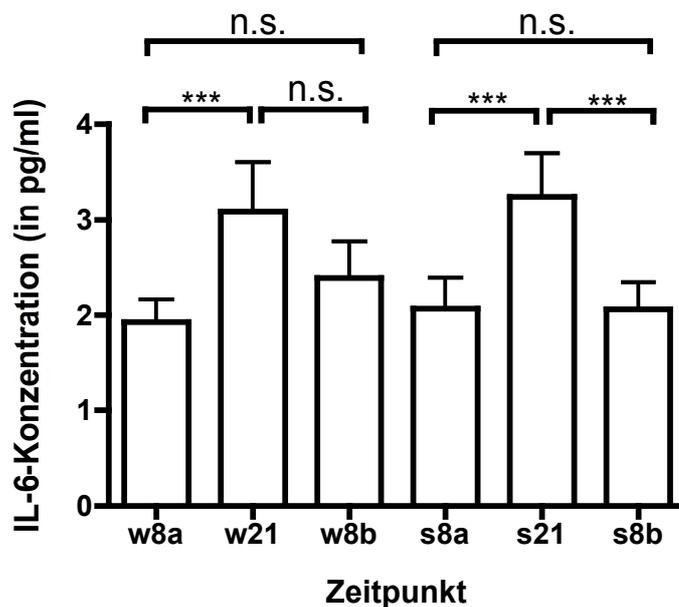


ABBILDUNG 11: IL-6-Konzentration der Gesamtgruppe im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler). *** = signifikant, n.s. = nicht signifikant, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

Bei der Betrachtung der Responder- und Non-Respondergruppe unterschieden sich die IL-6-Gesamtwerte in der Respondergruppe zu den Zeitpunkten w8a und w8b nicht signifikant (gepaarter t-Test, $p > 0,05$). Hingegen fand sich in der Non-Respondergruppe zu diesen Zeitpunkten eine signifikante Veränderung ($p = 0,05$). Die IL-6-Werte zu den Zeitpunkten s8a und s8b zeigten in keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen (Respondergruppe: $p > 0,05$; Non-Respondergruppe: $p > 0,05$). Die entsprechenden Werte sind in ABBILDUNG 12 und TABELLEN 4 und 5 (siehe Anhang 7.6) zusammengestellt.

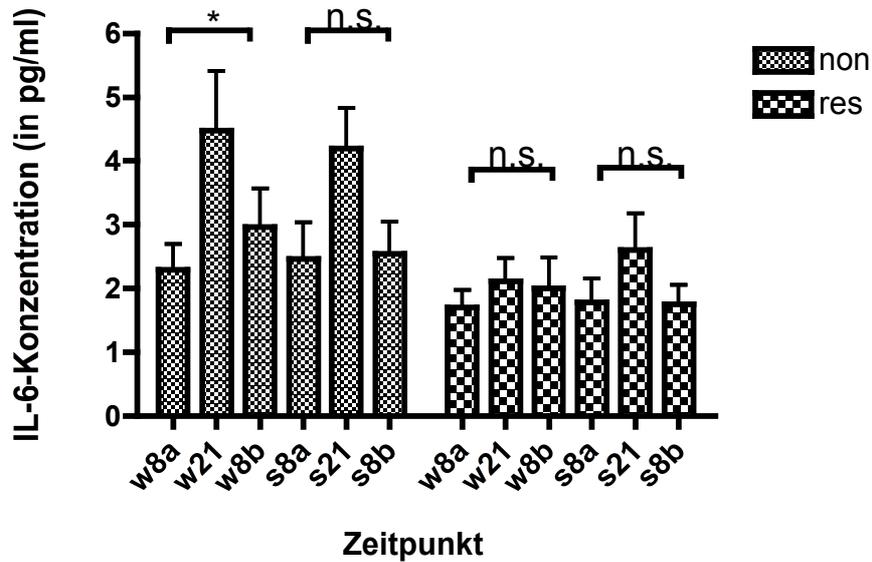


ABBILDUNG 12: IL-6-Konzentration der Untergruppen im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

* = signifikant, n.s. = nicht signifikant, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, non = Non-Responder, res = Responder

Insgesamt lagen die gemittelten IL-6-Maximalwerte in der Non-Respondergruppe (MW: 4,89pg/ml; SEM: $\pm 0,73$ pg/ml) signifikant über denen der Respondergruppe (MW: 2,96pg/ml; SEM: $\pm 0,47$ pg/ml) (ungepaarter t-Test, $t = 3,32$; $p = 0,035$) (siehe ABILDUNG 13).

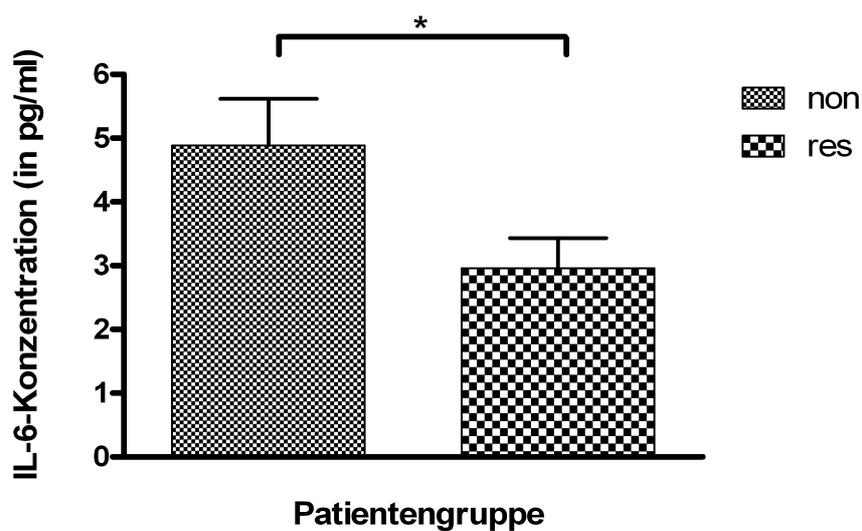


ABBILDUNG 13: Maximale IL-6-Konzentration der Untergruppen (Mittelwerte mit Standardfehler). non = Non-Responder, res = Responder

3.3.2 IL-6-sR

In der Gesamtgruppe wurden die IL-6-sR-Mittelwerte der Zeitpunkte w8a und w21, w21 und w8b, w8a und w8b, s8a und s21, s21 und s8b, s8a und s8b untersucht. Die IL-6-sR-Werte in der Gesamtgruppe ergaben keine signifikanten Veränderungen durch Schlafentzug oder normalen Nachtschlaf (gepaarter t-Test, $p > 0,05$). Die Daten sind in ABBILDUNG 14 und TABELLEN 6 und 7 (siehe Anhang 7.6) zusammengestellt.

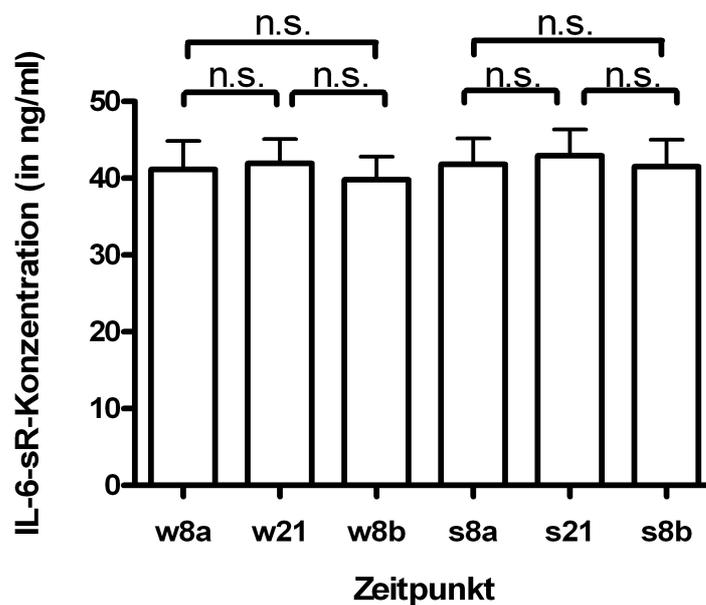


ABBILDUNG 14: IL-6-sR-Konzentration der Gesamtgruppe im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler). n.s. = nicht signifikant, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

Die Non-Respondergruppe unterschied sich vor und nach Schlafentzug (w8a und w8b) sowie vor und nach durchschlafener Nacht (s8a und s8b) nicht signifikant (gepaarter t-Test, $p > 0,05$). Hingegen veränderten sich in der Respondergruppe die IL-6-sR-Spiegel vor und nach Schlafentzug (w8a und w8b) signifikant ($p < 0,05$). Dies war nach durchschlafener Nacht nicht der Fall (s8a und s8b, $p > 0,05$). Die Daten sind in ABBILDUNG 15 und TABELLEN 8 und 9 (siehe Anhang 7.6) zusammengestellt.

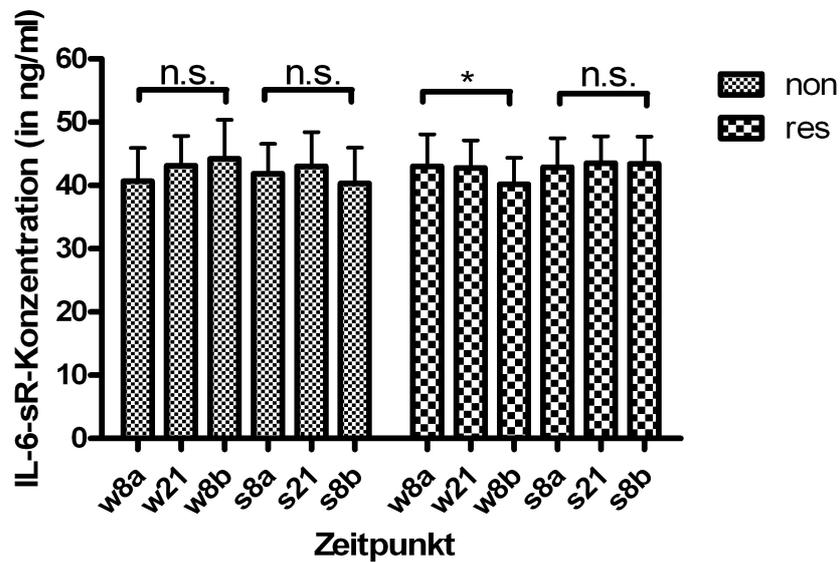


ABBILDUNG 15: IL-6-sR-Konzentration der Untergruppen im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler). * = signifikant, n.s. = nicht signifikant, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, non = Non-Responder, res = Responder

Der Mittelwert der Maximalkonzentrationen unterschied sich bei Non-Respondern (MW: 49,09ng/ml; SEM: $\pm 6,25$ ng/ml) und Respondern (MW: 48,26ng/ml; SEM: $\pm 4,81$ ng/ml) nicht signifikant (ungepaarter t-Test, $t = 0,11$; $p = 0,92$) (siehe ABILDUNG 16).

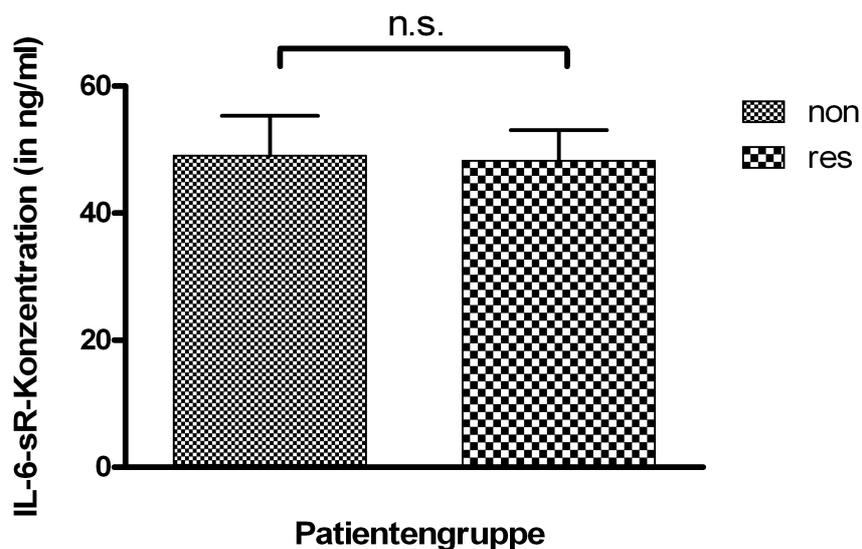


ABBILDUNG 16: Maximale IL-6-sR-Konzentration der Untergruppen (Mittelwerte mit Standardfehler). non = Non-Responder, res = Responder

3.3.3 sgp130

Bei der Gesamtgruppe zeigten sich in der Analyse der sgp130-Konzentration im Blut zu den Zeitpunkten w8a und w8b signifikante Ergebnisse (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Die Untersuchung der Werte zu den Zeitpunkten w8a und w21, w21 und w8b, s8a und s21, s21 und s8b, s8a und s8b brachte keine signifikanten Ergebnisse. Die Daten sind in ABBILDUNG 17 und TABELLEN 10 und 11 (siehe Anhang 7.6) zusammengefasst.

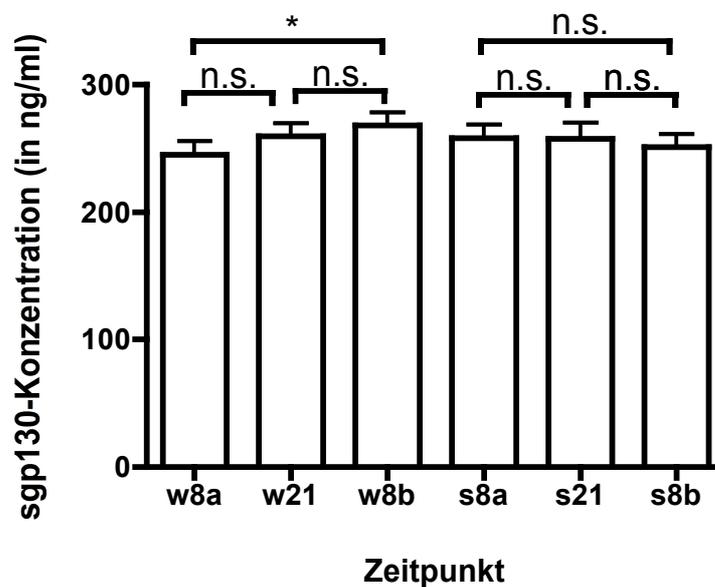


ABBILDUNG 17: sgp130-Konzentration der Gesamtgruppe im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler). * = signifikant, n.s. = nicht signifikant, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

Bei näherer Betrachtung der beiden Untergruppen waren für die Non-Respondergruppe keine signifikanten Veränderungen zwischen den Zeitpunkten w8a und w8b sowie s8a und s8b nachweisbar (gepaarter t-Test, $p > 0,05$). In der Respondergruppe ließ sich zwischen den Werten am Morgen vor und am Morgen nach Schlafentzug (w8a und w8b) ein signifikanter Unterschied feststellen ($p < 0,001$). Die Betrachtung der sgp130-Konzentrationen zu den Zeitpunkten s8a und s8b war auch in dieser Gruppe unauffällig ($p > 0,05$) (siehe ABBILDUNG 18, TABELLEN 12 und 13 im Anhang 7.6).

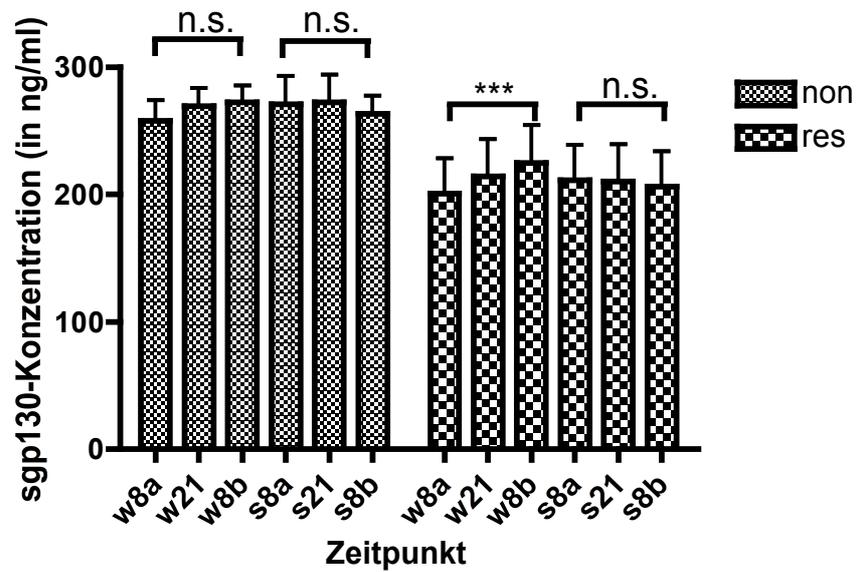


ABBILDUNG 18: sgp130-Konzentration der Untergruppen im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler). *** = signifikant, n.s. = nicht signifikant, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, non = Non-Responder, res = Responder

Der Mittelwert der sgp130-Maximalkonzentrationen in der Respondergruppe (MW: 307,2ng/ml; SEM: $\pm 20,37$ ng/ml) wick nicht signifikant von dem der Non-Respondergruppe (MW: 277,4ng/ml; SEM: $\pm 13,88$ ng/ml) ab (ungepaarter t-Test, $t = 1,25$; $p = 0,23$). Die Werte sind in ABILDUNG 19 dargestellt.

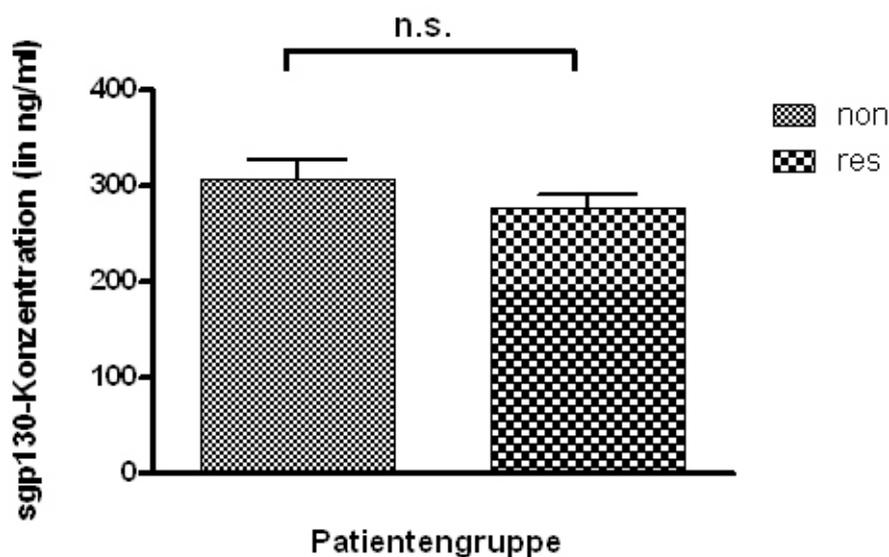


ABBILDUNG 19: Maximale sgp130-Konzentration der Untergruppen (Mittelwerte mit Standardfehler). non = Non-Responder, res = Responder

4 Diskussion

4.1 Ergebnisinterpretation und kritische Stellungnahme

4.1.1 Psychopathometrische Testergebnisse

Die Patientengruppe wurde nach Abschluss der Studie zunächst in Responder und Non-Responder unterteilt. Da die MADRS sich in den vergangenen Jahrzehnten als valide und reliable Quantifizierungsmethode des aktuellen Zustands von Patienten mit depressiver Episode erwiesen hat, ist sie zur Beurteilung des Therapieeffekts besonders geeignet (Davidson et al. 1986, Maier und Philipp 1985, Montgomery und Asberg 1979, Schmidtke et al. 1988).

Die Gegenüberstellung der MADRS-Mittelwerte von Respondern und Non-Respondern zeigte, dass sich die Gruppen zu Beginn der Studie bezüglich ihres psychopathometrisch quantifizierten Schweregrads nicht signifikant voneinander unterschieden.

Der Vergleich der beiden Gruppen nach durchgeführtem Schlafentzug ergab erwartungsgemäß eine signifikante Reduktion des MADRS-Scores bei den Respondern gegenüber keiner wesentlichen Reduktion bei den Non-Respondern.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien, wonach sich bei depressiven Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik durch den Schlafentzug innerhalb von 24 Stunden erzielen lässt (Gillin 1983, Leibenluft und Wehr 1992, Wu und Bunney 1990).

Die Respondergruppe war mit einem Anteil von rund 60% etwas größer als die Non-Respondergruppe. Ähnliche Ansprechraten auf eine Schlafentzugstherapie finden sich auch in der Literatur (Voderholzer et al. 2004, Wu und Bunney 1990). Bei dem hier gefundenen Mittelwert der Reduktion von 50% ist davon auszugehen, dass sich die Non-Responder nach Durchführung mehrerer Schlafentzüge eventuell sogar noch deutlicher von den Respondern abgrenzen lassen könnten (Wirz-Justice und Van den Hoofdakker 1999).

Da die MADRS-Werte laut Schmidtke et al. (1988) durch Veränderungen des Beurteilungszeitpunkts und –zeitraums verzerrt werden, wurde im Studiendesign auf eine entsprechende Konstanz bei deren Erhebung geachtet. Die Verlaufseinschätzung zur Einteilung in Responder und Non-Responder erfolgte daher mit den Werten der Morgende; auf eine vergleichbare Dauer des Tests wurde ebenfalls Rücksicht genommen.

Die weitere Bestätigung des Response-Kriteriums erfolgte durch den Vergleich der MADRS-Scores mit den Werten des BDI und der HAMD. Sowohl das BDI als auch die HAMD korrelierten positiv mit der MADRS. Diese Beobachtung spricht für eine korrekte Einschätzung der Depressionsschweregrade in der Studienpopulation. Eine entsprechende Korrelation zwischen HAMD und MADRS wurde auch in früheren Studien festgestellt (Davidson et al. 1986, Neumann und Schulte 1988). Die niedrigere Korrelation des subjektiv beurteilten BDI mit einem fremdbeurteilten Testverfahren wie der MADRS stimmt ebenfalls mit der Literatur überein und betont, dass sich fremd- und selbstbeurteilte Skalen nicht ohne weiteres austauschen lassen (Beck et al. 1988, Fahy 1969).

Die MADRS weist prinzipiell eine hohe Sensitivität gegenüber therapiebedingten Schweregradveränderungen auf; zur Diagnostikoptimierung bietet sich dennoch eine Kombination mit der HAMD an (Iannuzzo et al. 2006, Mulder et al. 2003, Senra 1996).

4.1.2 IL-6-System

Bei der Auswertung der IL-6-System-Parameter wurde besonderes Augenmerk auf die Konzentrationsänderungen am Morgen vor und nach Schlafentzug bzw. regulärem Nachtschlaf gerichtet. Somit konnte der Effekt von partieller Schlafentzugstherapie auf das IL-6-System beurteilt werden. Die Bestimmung der abendlichen Konzentrationen ermöglichte zudem eine orientierende tageszeitliche Verlaufsbeobachtung in der Gesamtgruppe.

4.1.2.1 IL-6

Die IL-6-Konzentrationen in der Gesamtgruppe unterschieden sich am Morgen nach Schlafentzug bzw. regulärem Nachtschlaf nicht von den Konzentrationen der vorhergehenden Morgende.

Im Tagesverlauf zeigten sich zirkadiane Schwankungen mit signifikanten Unterschieden zwischen den IL-6-Spiegeln am Morgen und Abend. Die Beobachtung dieser zirkadianen Periodik des IL-6 unterscheidet sich damit nicht von den physiologischen Prozessen bei Gesunden (Bauer et al. 1994, Sothorn et al. 1995, Vgontzas et al. 2005).

Signifikante Konzentrationserhöhungen des IL-6 am Folgemorgen nach Schlafentzug wurden nur bei der Non-Respondergruppe nachgewiesen, wohingegen sich bei der Respondergruppe kein Effekt auf die IL-6-Konzentrationen beobachten ließ.

Inwiefern sich diese Beobachtung jedoch als eventueller Prognoseparameter für den Erfolg einer Schlafentzugstherapie eignet, muss erst durch weitere Studien belegt werden, da sich die Studienlage zu Veränderungen der IL-6-Konzentration bereits bei gesunden Probanden äußerst heterogen darstellt. So konnten Dinges et al. (1995) und Born et al. (1997) bei der Durchführung eines kompletten Schlafentzugs über 15 – 63 Stunden bei Gesunden keine Effekte auf den IL-6-Spiegel nachweisen, während sich in anderen Studien durchaus auch Konzentrationserhöhungen von IL-6 nach komplettem Schlafentzug zeigten (Shearer et al. 2001, Vgontzas et al. 1999, Vgontzas et al. 2004). Die Heterogenität der Studienlage verdeutlicht sich durch die Beobachtungen von Frey et al. (2007) und Haack et al. (2002), die in gesunden Studienpopulationen nach komplettem Schlafentzug wiederum Konzentrationsenkungen des Zytokins beschrieben.

Die in dieser Arbeit festgestellten signifikant geringeren IL-6-Maximalwerte der Respondergruppe im Vergleich zur Non-Respondergruppe stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien mit depressiven Studienteilnehmern überein (Benedetti et al. 2002, Lanquillon et al. 2000). Benedetti et al. (2002) wiesen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass ein hoher IL-6-Spiegel einen möglichen Anhaltspunkt für das Nicht-Ansprechen depressiver Patienten auf einen Schlafentzug darstellt. Demnach wäre die nicht gebesserte Befindlichkeit der Non-Responder nach Schlafentzugstherapie möglicherweise auf eine geringer ausgeprägte Beeinflussbarkeit der nächtlichen IL-6-Sekretion zurückzuführen.

Die Non-Respondergruppe zeichnete sich durch signifikant höhere IL-6-Spiegel im Vergleich zur Respondergruppe aus. Ob es sich hierbei jedoch um ein mögliches Prognosekriterium für den Therapieerfolg handelt, sollte in Folgestudien eingehender untersucht werden, da der höhere IL-6-Spiegel möglicherweise auch durch eine nicht berücksichtigte Störgröße zu erklären sein könnte (sog. *confounding bias*). Dabei ist insbesondere auf das ebenfalls signifikant höhere Durchschnittsalter der Non-Responder hinzuweisen. Wie Giuliani et al. (2001) in einer Studie mit Gesunden nachwies, zeigten sich gerade bei älteren Probanden erhöhte Konzentrationen der IL-6-System-Komponenten. Entsprechend ergab sich auch in der hier durchgeführten Analyse eine positive Korrelation der IL-6-Konzentrationen mit dem Alter. Für Folgestudien sollte demnach auch die Zuordnung zu einer bestimmten Altersgruppe als Einschlusskriterium gewertet werden.

Bei der Betrachtung der Konzentrationsänderungen von IL-6 muss generell beachtet werden, dass neben Alter und Schlafentzug etliche weitere Einflussfaktoren auf den IL-6-Spiegel denkbar sind. Eine derartige Bedeutung wurde etwa im Zusammenhang mit dem *Body Mass Index* (BMI), Nikotinabusus oder verschiedenen Nebenerkrankungen beschrieben (Haack et al. 1999). Mittlerweile ergaben sich auch Hinweise darauf, dass sich Zytokinspiegel durch die Gabe von Antidepressiva senken lassen (Frommberger et al. 1997, Lanquillon et al. 2000, Sluzewska et al. 1995). Die bisherigen Studien sind hierzu zwar noch nicht eindeutig, eine Verzerrung der Messwerte durch die parallele medikamentöse Therapie kann aber keineswegs ausgeschlossen werden (Kenis und Maes 2002). In der vorliegenden Studie konnte mit der venösen Kontrolle der CRP-Konzentration und des Blutbildes zumindest eine Erhöhung des IL-6 durch parallel ablaufende Entzündungsprozesse ausgeschlossen werden. Um bei der Vielzahl von Einflussfaktoren, die als Ein- oder Ausschlusskriterium in Folgestudien denkbar sind, noch die Rekrutierung ausreichend großer Studienpopulationen zu gewährleisten, könnten die einzelnen Faktoren zunächst in Tiermodellen eingehender untersucht werden, um so eine weitere Definition der wichtigsten Störgrößen zu ermöglichen.

Im Hinblick auf die erwähnten Studien zu IL-6-Konzentrationsänderungen nach Schlafentzug bleibt zu beachten, dass meist ganze Tagesprofile des IL-6 erhoben wurden, während es sich in der vorliegenden Arbeit um punktuelle Messwerte handelt. Diesbezüglich wurde darauf hingewiesen, dass IL-6-Spiegel bei Gesunden bereits innerhalb kurzer Zeiträume starken Schwankungen unterliegen (Vgontzas 2005). Die entsprechenden Blutentnahmen erfolgten bei den Probanden dieser Studie um 8:00 Uhr und um 21:00 Uhr, da sich die IL-6-Konzentrationen zu diesen Zeitpunkten als zeitlich kaum verschiebliche Minimalwerte im 24-Stunden-Profil von gesunden Probanden erwiesen hatten (Vgontzas et al. 1999). Da auch in der vorliegenden Studie eine zirkadiane Periodik der IL-6-Spiegel vorzuliegen scheint, kann davon ausgegangen werden, dass die Messwerte wahrscheinlich die Minima der zirkadianen Rhythmik darstellen; eine endgültige Aussage über das folgende Tagesprofil des IL-6-Spiegels nach Schlafentzug ist in der hier untersuchten Patientengruppe dadurch aber nicht möglich.

Verschiedene Arbeitsgruppen wiesen darauf hin, dass sich die genaue Bestimmung der IL-6-Konzentration schwierig gestalten kann. So konnten auch Berk et al. (1997) in einer entsprechenden Studie mit depressiven Patienten nur bei etwa der Hälfte der Probanden das IL-6 bestimmen. Haack et al. (1999) war es ebenfalls nicht möglich, bei der Mehrheit ihrer psychiatrischen Patienten die IL-6-Spiegel zu bestimmen, da sich die Nachweisgrenze der eingesetzten Bestimmungsmethode zu diesem Zeitpunkt noch bei 3pg/ml befand. In der vorliegenden Arbeit wurde zwar ein modernes Verfahren des quantitativen Immunoassays verwendet und ein Großteil der Konzentrationen lag deutlich über dessen Nachweisgrenze von 0,7pg/ml; eine Aussage, inwiefern es sich bei Konzentrationen unter diesem Wert jedoch um falsch negative Ergebnisse (Fehler 2. Art) handelte, kann jedoch nicht endgültig getroffen werden. Selbst bei der erwähnten Sensitivität und dem hohen Maß an Spezifität dieser Methode können entsprechende Fehler nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Eine spezielle Problematik könnte laut verschiedenen Studien die Gewinnungsart der Blutproben für die Konzentrationsbestimmung darstellen (Haack et al. 2000, Haack et al. 2002, Gudmundsson et al. 1997, Seiler et al. 1994). Demnach ergeben sich höhere Messwerte üblicherweise bei der Probenentnahme über einen Verweilkatheter. Dies scheint auf die lokale Ausschüttung von IL-6 infolge einer katheterbedingten Entzündungsreaktion zurückführbar zu sein. Wahrheitsgemäße Werte sind damit eher durch die Probengewinnung mit Einwegnadeln zu erwarten, wie sie in der vorliegenden Arbeit stattfand. Eine Erhebung kompletter Tagesprofile mit den dafür notwendigen kurzen Intervallen und den Entnahmen während des Schlafs gestaltet sich bei der Blutentnahme mit Kanülen praktisch allerdings äußerst schwierig.

4.1.2.2 IL-6-sR

Die IL-6-sR-Konzentrationen in der Gesamtgruppe zeigten im tageszeitlichen Verlauf zunächst keine signifikanten Schwankungen.

Interessanterweise ergab die Betrachtung der Untergruppen jedoch, dass der partielle Schlafentzug einen signifikanten Effekt auf die IL-6-sR-Spiegel der Responder aufwies. Diese Daten sind im Einklang mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Studie von Dimitrov et al. (2006). Dabei konnte bei einer Gruppe gesunder Probanden die Abhängigkeit des IL-6-sR-Spiegels von regulärem Nachtschlaf nachgewiesen werden. Schlafentzug führte

in diesem Zusammenhang ebenfalls zu einer verminderten IL-6-sR-Konzentration. Entsprechend wurde die Hypothese formuliert, dass Schlafentzug über die Verminderung der IL-6-sR-Spiegel in einer Hemmung des *IL-6-trans-signaling* resultiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Annahme und geben Hinweise auf ähnliche Prozesse im Rahmen depressiver Störungen.

Die pathophysiologische Bedeutung des *IL-6-trans-signaling* erwies sich inzwischen bei einer Reihe von Erkrankungen als äußerst bedeutsam (Kallen 2002). Dabei spielt vor allem die Verstärkung der biologischen Aktivität von IL-6 durch IL-6-sR eine wichtige Rolle und ist auch bei depressiven Störungen denkbar (Maes et al. 1995, 1999, Sluzewska et al. 1996). Die Hemmung des *IL-6-trans-signaling*s könnte somit auch die schlafentzugsbedingte Befindlichkeitsverbesserung der Responder erklären.

Die Studienlage bleibt in diesem Bereich allerdings kontrovers, da beispielsweise Maes et al. (1997) keine Konzentrationsänderungen des löslichen Rezeptors nachweisen konnten. Eine genauere Abklärung durch entsprechende Studien bleibt in diesem Bereich also abzuwarten.

4.1.2.3 sgp130

Bereits die Gesamtgruppenanalyse der sgp130-Messungen zeigte, dass sich die Konzentrationen dieses löslichen Rezeptors am Folgemorgen durch einen partiellen Schlafentzug signifikant erhöht hatten. Die differenziertere Betrachtung der beiden Untergruppen machte deutlich, dass dieses Ergebnis durch eine signifikante Konzentrationszunahme in der Respondergruppe bedingt war. Der partielle Schlafentzug führte in dieser Gruppe also zu einer Konzentrationszunahme des Rezeptors und weist weiter auf einen Antagonismus gegenüber dem *IL-6-trans-signaling* hin.

Dabei ist zu beachten, dass die Stärke des antagonistischen Effekts prinzipiell mit verschiedenen Faktoren zusammenhängen kann. Einerseits wird sgp130 nur bei der Bindung an den Komplex IL-6/IL-6-sR wirksam (Narazaki et al. 1993). Der Rezeptor ist damit also auch von den Konzentrationen des Agonisten IL-6-sR abhängig (Murakami-Mori et al. 1996, Müller-Newen et al. 1998). Andererseits bleibt fraglich, inwieweit sgp130 den IL-6/IL-6-sR-Komplex schließlich zu unterdrücken vermag. Die Reduktion der Konzentrationen des Komplexes durch den physiologischen Plasmaspiegel von sgp130 wird in der Literatur mit

knapp 60% beschrieben (Gaillard et al. 1999). Durch die experimentelle Verzehnfachung der sgp130-Konzentration konnte die Quote auf fast 90% gesteigert werden (Gaillard et al. 1999). Eine nahezu vollständige Inaktivierung des freien IL-6 und des IL-6/IL-6-sR-Komplexes gelang in dieser Studie bei einer gleichzeitigen Steigerung des IL-6-sR-Spiegels. Eine deutliche Hemmung des *IL-6-trans-signaling*s scheint durch sgp130 also durchaus möglich zu sein und könnte eine zukünftige Therapieoption zur Regulation des IL-6-Systems darstellen (Atreya et al. 2000, Doganci et al. 2005, Gustot et al. 2005, Jostock et al. 2001, Kallen 2002, Nowell et al. 2003).

Interessanterweise konnte eine Untersuchung von Song et al. (1999) auch den Zusammenhang der beiden löslichen Rezeptoren mit dem subjektiven Empfinden von Stress nachweisen. Probanden, die für Prüfungsstress empfänglich waren, zeigten entsprechend erhöhte Konzentrationen von IL-6-sR bei gleichzeitig verminderten sgp130-Spiegeln (verstärktes *IL-6-trans-signaling*). Die Versuchsteilnehmer, die sich gegenüber dem psychischen Stress unempfindlich zeigten, hatten hingegen niedrige IL-6-sR- und hohe sgp130-Konzentrationen (geringes *IL-6-trans-signaling*). Zukünftige Studien mit depressiven Patienten könnten dieses Phänomen mittels subjektiver psychopathometrischer Testverfahren weiter untersuchen.

4.2 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten einen Einfluss von partiellem Schlafentzug auf das IL-6-System bei depressiven Patienten nachweisen. Darüber hinaus lassen sich möglicherweise Aussagen über eine differenzierende Rolle der IL-6-System-Parameter für das Ansprechen depressiver Patienten auf eine Schlafentzugstherapie treffen. Demnach zeichneten sich Responder in der hier untersuchten Patientengruppe durch signifikant niedrigere IL-6-Maximalwerte und ein signifikant geringeres Durchschnittsalter aus. Im Rahmen der Schlafentzugstherapie ließen sich bei dieser Gruppe signifikante Senkungen der IL-6-sR-Konzentrationen und eine signifikante Konzentrationssteigerung des sgp130 erzielen. Diese Beobachtungen weisen eventuell auf eine bedeutende Rolle des *IL-6-trans-signaling*s bei depressiven Störungen hin. Mithilfe des IL-6-Systems als Therapieerfolgsmarker könnte dann vor Therapiebeginn eine Einteilung der Patienten in Responder und Non-Responder erfolgen.

Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte in der vorliegenden Studie keine Kovarianzanalyse bezüglich des Alters, so dass nicht auszuschließen ist, dass es sich dabei unter anderem um einen Alterseffekt handelt. Diesbezüglich ist auch zu bedenken, inwiefern Alter mit Chronizität bzw. Episodenzahl korreliert. Das beobachtete signifikant niedrigere Durchschnittsalter der Respondergruppe könnte dann auch durch einen Chronizitätseffekt erklärbar sein. Die Bedeutung derartiger Einflussfaktoren könnte in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. Zur Identifikation weiterer Einflussfaktoren (z.B. Medikamente, klinische Variabilität, Komorbiditäten) sind zudem Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen erforderlich.

Der pathophysiologische Einfluss des IL-6-Systems auf die Entstehung einer depressiven Störung ist in der jüngeren Vergangenheit immer wieder thematisiert worden. Mittlerweile scheint dessen Beitrag im Rahmen des eingangs erläuterten Vulnerabilitäts-Stress-Modells sehr wahrscheinlich. Zentrum dieses Modells ist eine stressbedingte Dysregulation der HHN-Achse, die sich beständig bei depressiven Patienten beobachten ließ (Hasler et al. 2004).

Demnach kommt es als Reaktion auf psychischen und physischen Stress zu einer gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine und somit auch von IL-6 (Leonard und Song 1999, Mastorakos und Ilias 2006, Miyahara et al. 2000, Watkins et al. 1999, Zhou et al. 1993).

Wie andere Zytokine auch, stellt dieses einen potenten Aktivator der HHN-Achse dar (Dunn 2000, Dunn 2006). Dieser Mechanismus könnte unter anderem auf der Suppression der corticosteroidalen negativen Rückkopplung in der HHN-Achse beruhen (Young et al. 1991). Der Einfluss von IL-6 scheint durch dessen Prostaglandin-E₂-vermittelten stimulatorischen Effekt auf das Enzym IDO bedingt zu sein (Müller und Schwarz 2007). Dabei kommt es einerseits zu einer ohnehin depressiogenen Konzentrationsänderung des Serotonin-Spiegels und andererseits zu einer Erhöhung des Tryptophanstoffwechselprodukts Chinolinsäure (Bonaccorso et al. 2002). Dieses steht im Verdacht den Verlust von Corticosteroidrezeptoren zu verursachen und führt somit zu einer verminderten zentralnervösen Ansprechrate auf die HHN-Achse-regulierenden Corticosteroide (Wichers und Maes 2004).

In zukünftigen Studien könnte zunächst der Effekt eines partiellen Schlafentzugs auf neurobiologische und immunologische Prozesse bei depressiven Patienten weiter bestätigt werden. Von besonderem Interesse wäre dabei z.B. der Zusammenhang zwischen den

einzelnen Schlafphasen und den Parametern des IL-6-Systems – insbesondere den löslichen Rezeptoren. Wie sich in bisherigen Studien zeigte, spielen vor allem Phase 1-2 und REM-Schlafphasen eine Rolle bei der Beeinflussung des Interleukin-6-Spiegels (Redwine et al. 2000, Vgontzas et al. 1999). Sollte diese Aussage in gleicher Weise für die löslichen Rezeptoren zutreffen, könnte dies die Bedeutung des *IL-6-trans-signaling*s verdeutlichen.

Des Weiteren zeigte sich, dass der anfängliche Erfolg einer Schlafentzugstherapie meist durch Rezidive nach der nächsten durchschlafenen Nacht relativiert wird (Wu und Bunney 1990). Etliche Studien konnten mittlerweile jedoch nachweisen, dass der positive Effekt eines Schlafentzugs durch eine so genannte Schlafphasenvorverlagerung erhalten werden kann (Benedetti et al. 2001, Berger et al. 1997, Riemann et al. 1999). Die Patienten schlafen dabei am Tag nach dem Schlafentzug von 17.00 bis 24.00 Uhr, am nächsten Tag von 18.00 bis 1.00 Uhr, usw., bis der normale Schlaf-Wach-Rhythmus nach etwa einer Woche wieder erreicht ist. Durch dieses Verfahren versucht man den Schlaf in den Morgenstunden – welcher anscheinend eine besonders depressiogene Wirkung besitzt – zu vermeiden; Schlafphasen am Nachmittag und in der ersten Nachthälfte – mit kaum depressionsintensivierendem Effekt – werden wiederum genutzt (Wiegand et al. 1993). Insgesamt führt dieses Therapieverfahren (Anwendungsdauer 3-7 Tage) bei etwa 50-70% der Patienten zu einer Stabilisierung des Stimmungszustands für mindestens eine Woche (Vollmann und Berger 1993, Benedetti et al. 2001, Voderholzer et al. 2003). Eine entsprechende Untersuchung bezüglich des IL-6-Systems könnte auch in diesem Zusammenhang weitere Aussagen über die pathophysiologischen Mechanismen bei der Depression ermöglichen.

Auch die beschriebene Stimmungsverschlechterung durch kurze Schlafphasen am Tag (sog. *naps*) könnte in diesem Rahmen weiter untersucht werden (Dressing et al. 1992, Riemann et al. 1993, Wiegand et al. 1987, Wiegand et al. 1993). Dabei zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie an gesunden Probanden bereits, dass sich durch *naps* durchaus Effekte auf die IL-6-Sekretion und Cortisol-Regulation nachweisen lassen (Vgontzas et al. 2007).

Auf neurobiologischer Ebene konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass sich durch Schlafentzug eine Verschiebung zur Typ-1- bzw. proinflammatorischen Immunantwort, die bei der Depression in der Regel überwiegt, blockieren ließ (Mikova et al. 2001, Müller und Schwarz 2007). Müller und Schwarz (2007) fassten die bisherigen Studien hierzu zusammen. Sie erwähnten in diesem Zusammenhang auch die stressbedingte Proliferation und

depressionsbedingte Stimulation zentralnervöser Mikroglia sowie die daraus resultierende Ausschüttung von proinflammatorischen und Typ-1-Zytokinen. Dies stellt demnach einen weiteren stützenden Faktor der gestörten Zytokinhomöostase dar. Dabei weist auch der in der Literatur beschriebene relative Mikroglia-Überschuss bei gleichzeitigem Astrozytenverlust auf eine verminderte Ausschüttung von Typ-2-Zytokinen und die reduzierte Hemmung der Typ-1-Zytokine hin. Inwiefern sich dieser Prozess im Gehirn depressiver Patienten in besonderem Maße auf einen Therapieeffekt durch Schlafentzug oder die beobachteten IL-6-Spiegel auswirkt, könnten Folgestudien mit Hilfe bildgebender Verfahren bzw. hirmorphologischer postmortem-Untersuchungen zeigen. Als erschwerend kann sich dabei allerdings erweisen, dass verschiedene Depressionstypen auch unterschiedliche Immunprofile aufweisen können (Rothermundt et al. 2001).

Ungeklärt blieb im Rahmen depressiver Erkrankungen bisher auch, welchen Verlauf die ubiquitär mögliche Signaltransduktion durch das *IL-6-trans-signaling* nimmt. Beispielsweise besitzen viele neuronale Zellen zwar die Fähigkeit, IL-6 selbst zu produzieren, sind aber für die Stimulation durch das Zytokin auf den Signalweg des *IL-6-trans-signaling*s angewiesen (Jones et al. 2001). Mögliche neuronale Effekte des IL-6/IL-6-sR-Komplexes stellen dabei unter anderem Wachstum und Regeneration sympathischer und sensorischer Neuronen dar (Haggiag et al. 1999, Hirota et al. 1996, März et al. 1998).

Nicht genau bekannt ist darüber hinaus, durch welche Zellen es zur vermehrten Produktion der IL-6-System-Parameter kommt. Für das IL-6 sind dafür beispielsweise im Alterungsprozess am wahrscheinlichsten Monozyten verantwortlich (Daynes et al. 1993, Ershler 1993, Fagiolo et al. 1993); aber auch andere Zelltypen wie z.B. T-Zellen, Osteoblasten oder Endothelzellen könnten an diesem Vorgang beteiligt sein (Belmin et al. 1995, Manolagas und Jilka 1995, O'Mahony et al. 1998). Dabei wäre auch von Interesse, ob es sich im Fall des IL-6-sR um eine periphere Produktion des Rezeptors oder um Vorgänge innerhalb des ZNS handelt, wie sie bereits bei Patienten mit Multipler Sklerose beschrieben wurden (Michalopoulou et al. 2004).

Auf neue Therapiemöglichkeiten durch die Beeinflussung des sgp130-Spiegels wurde bereits eingegangen (s.o.). Mittlerweile wurde zudem der große Therapieerfolg von Antidepressiva dadurch erklärt, dass diese Medikamente neben dem Neurotransmittersystem möglicherweise

die Konzentrationen von Zytokinen und damit die HHN-Achse regulieren könnten (Capuron et al. 2002, Castanon et al. 2002, O'Brien et al. 2007). Unter diesem Aspekt erscheint auch eine zusätzliche Antizytokintherapie sinnvoll, wie sie schon im Rahmen antientzündlicher Maßnahmen durch die Gabe von COX-2-Hemmer beschrieben wurde (Müller et al. 2006).

Bei diesen Überlegungen bleibt zu beachten, dass sich neben exogenen Faktoren auch endogene Einflüsse wie der Genotyp als prädisponierend für Veränderungen im Zytokinsystem erweisen können (Fertuzinhos et al. 2004, Hasler et al. 2004, Jun et al. 2003). Eine Einflussnahme auf die erwähnten Mechanismen würde sich dadurch womöglich komplexer gestalten.

5 Zusammenfassung

Die Depression stellt eines der gravierendsten Krankheitsprobleme der westlichen Welt dar und wird in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen (Moussavi et al. 2007). Die Forschung der vergangenen Jahre ermöglichte eine zunehmende Aufklärung der Ätiopathogenese und somit auch eine Optimierung der bestehenden Therapieverfahren. Von besonderem Interesse ist dabei der partielle Schlafentzug, durch den sich bei einem Teil der Patienten innerhalb kürzester Zeiträume eine eindrucksvolle Verbesserung der Symptomatik erzielen lässt.

Die vorliegende Arbeit aus dem Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, untersucht anhand eines randomisierten *Cross-over-Designs* die bisher bekannten neuroimmunologischen Mechanismen dieser Therapieform. In diesem Rahmen erfolgte bei Patienten mit einer Major Depression ($n = 23$) die Bestimmung der IL-6-System-Parameter mittels quantitativem Immunoassay. Die Beurteilung eines Therapieerfolgs durch partiellen Schlafentzug wurde durch psychopathometrische Testverfahren (MADRS, HAMD, BDI) operationalisiert und die Patienten in Responder bzw. Non-Responder eingeteilt.

Die Auswertung der erhobenen Daten konnte einen Einfluss von partiellem Schlafentzug auf das IL-6-System bei depressiven Patienten zeigen. In der Respondergruppe ließ sich nach Schlafentzug eine signifikant verminderte IL-6-sR-Konzentration ($p = 0,04$) sowie eine signifikante Zunahme der sgp130-Konzentration ($p = 0,0004$) feststellen. Zudem zeichneten sich die Responder durch signifikant niedrigere IL-6-Maximalwerte ($p = 0,035$) und ein signifikant geringeres Durchschnittsalter aus ($p = 0,03$).

Die Ergebnisse sind damit im Einklang mit weiteren Studien, wonach das IL-6-System eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie depressiver Störungen spielt (Maes et al. 1995). Sie bestätigen darüber hinaus den Zusammenhang des Schlafentzugs mit dem IL-6-System und dem so genannten *IL-6-trans-signaling* (Dimitrov et al. 2006, Vgontzas et al. 2005). Hieraus ergeben sich auch Hinweise auf die Bedeutung des *IL-6-trans-signalings* für die Depression und die Möglichkeit der Vorhersage eines Therapieerfolgs durch Schlafentzug.

Die Identifikation eventueller Einflussfaktoren (z.B. Alter, Medikamente, Chronizität), eine Optimierung des partiellen Schlafentzugs und eine eventuelle Therapiemöglichkeit durch die Beeinflussung des *IL-6-trans-signalings* könnte Gegenstand zukünftiger Studien werden.

6 Literaturverzeichnis

Aldenhoff J (1997): [Reflections on the psychobiology of depression]. *Nervenarzt.* 68(5), 379-89

Aloisi F (1999): The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. *Adv Exp Med Biol.* 468, 123-33

Aloisi F, Ria F, Adorini L (2000): Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today.* 21(3), 141-7

Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kiliß C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res.* 12(1), 3-21

Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z (2002): Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun.* 16(5), 544-56

Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G (1978): A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* (271), 5-27

Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, Schütz M, Bartsch B, Holtmann M, Becker C, Strand D, Czaja J, Schlaak JF, Lehr HA, Autschbach F, Schürmann G, Nishimoto N, Yoshizaki K, Ito H, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF (2000): Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med.* 6(5), 583-8

Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, Wilkinson C, Lasa L, Page H, Dunn G, Wilkinson G; ODIN Group (2001): Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry.* 179, 308-16

Bauer J, Hohagen F, Ebert T, Timmer J, Ganter U, Krieger S, Lis S, Postler E, Voderholzer U, Berger M (1994): Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin Investig.* 72(4), 315

Beck AI, Steer RA, Garbin MG (1988): Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 8, 77-100

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 4, 561-71

Belmin J, Bernard C, Corman B, Merval R, Esposito B, Tedgui A (1995): Increased production of tumor necrosis factor and interleukin-6 by arterial wall of aged rats. *Am J Physiol.* 268(6 Pt 2), H2288-93

- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992): Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 49(8), 651-70.
- Benedetti F, Barbini B, Campori E, Fulgosi MC, Pontiggia A, Colombo C (2001): Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res*. 35(6), 323-9
- Benedetti F, Lucca A, Brambilla F, Colombo C, Smeraldi E (2002): Interleukine-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 26(6), 1167-70
- Berger M, Riemann D (1993): Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep in depression-an overview. *J Sleep Res*. 2(4), 211-223
- Berger M., van Calker D. (2004): Affektive Störungen. In: *Psychische Erkrankungen*. 2. Auflage, Berger M. (Hrsg.), Elsevier, München
- Berger M, van Calker D, Riemann D (2003): Sleep and manipulations of the sleep-wake rhythm in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. (418), 83-91
- Berger M, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H, Voderholzer U, Riemann D (1997): Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry*. 154(6), 870-2
- Berk M, Wade AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A (1997): Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res*. 43(5), 529-34
- Bierut LJ, Heath AC, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Madden PA, Statham DJ, Dunne MP, Martin NG (1999): Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Arch Gen Psychiatry*. 56(6), 557-63
- Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H, Maes M (2002): Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol*. 22(1), 86-90.
- Boomsma DI, Willemsen G, Sullivan PF, Heutink P, Meijer P, Sondervan D, Kluft C, Smit G, Nolen WA, Zitman FG, Smit JH, Hoogendijk WJ, van Dyck R, de Geus EJ, Penninx BW (2008) Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *Eur J Hum Genet*. [Epub ahead of print]
- Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL (1997): Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 158(9), 4454-64

- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000): Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 157(1), 115-8
- Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ (2002): Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun*. 16(5), 575-80
- Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R (2002): Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun*. 16(5), 569-74
- Chapman DP, Perry GS (2008): Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis*. 5(1), A22
- Coric V, Milanovic S, Wasylink S, Patel P, Malison R, Krystal JH (2003): Beneficial effects of the ant glutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 167(2), 219-20
- Dantzer R (2001): Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 933, 222-34
- Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R, Graves K (1986): The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 73(5), 544-8
- Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY (1993): Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol*. 150(12), 5219-30
- Dimitrov S, Lange T, Benedict C, Nowell MA, Jones SA, Scheller J, Rose-John S, Born J (2006): Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans. *FASEB J*. 20(12), 2174-6
- Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S (1995): Sleep deprivation and human immune function. *Adv Neuroimmunol*. 5(2), 97-110
- Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanctis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, Haddad el-B, Lehr HA, Schmitt E, Bopp T, Kallen KJ, Herz U, Schmitt S, Luft C, Hecht O, Hohlfeld JM, Ito H, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Rose-John S, Renz H, Neurath MF, Galle PR, Finotto S (2005): The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo. *J Clin Invest*. 115(2), 313-25
- Dressing H, Riemann D, Gann H, Berger M (1992): The effects of biperiden on nap sleep after sleep deprivation in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 7(1), 1-5
- Dunn AJ (2000): Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci*. 917, 608-17
- Dunn AJ (2006): Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res*. 6(1-2), 52-68
- Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaupaire R (2005): Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev*. 29(4-5), 891-909

- Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, Lyketsos C, Chen LS (1997): Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 54(11), 993-9
- Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P (1996): Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*. 153(3), 1080-6
- Ershler WB (1993): Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 41(2), 176-81
- Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, Monti D, Franceschi C, Paganelli R (1993): Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol*. 23(9), 2375-8
- Fahy T (1969): Some problems in the assessment of current mental status of depressed patients. In: Hippus H, Selbach H, (Hrsg.): *Das Depressive Syndrom*. München, Urban & Schwarzenberg
- Fava M (2004): Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry*. 65 Suppl 16, 27-32
- Fertuzinhos SM, Oliveira JR, Nishimura AL, Pontual D, Carvalho DR, Sougey EB, Otto PA, Zatz M (2004): Analysis of IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RA [correction of IL-RA] polymorphisms in dysthymia. *J Mol Neurosci*. 22(3), 251-6
- Frey DJ, Fleshner M, Wright KP Jr (2007): The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 21(8), 1050-7
- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M (1997): Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 247(4), 228-33
- Gaillard J, Pugnère M, Tresca J, Mani J, Klein B, Brochier J (1999): Interleukin-6 receptor signaling. II. Bio-availability of interleukin-6 in serum. *Eur Cytokine Netw*. 10(3), 337-44
- Giedtke H, Schwärzler F (2002): Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev*. 6(5), 361-77
- Gillin JC (1983): The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 7(2-3), 351-64
- Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, Vescovini R, Passeri G, Passeri M, Pedrazzoni M (2001): Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Exp Gerontol*. 36(3), 547-57

- Grazia de Simoni M, Imeri L, De Matteo W, Perego C, Simard S, Terrazzino S (1995): Sleep regulation: interactions among cytokines and classical neurotransmitters. *Adv Neuroimmunol.* 5(2), 189-200
- Gudewill S, Pollmächer T, Vedder H, Schreiber W, Fassbender K, Holsboer F (1992): Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 242(1), 53-6
- Gudmundsson A, Ershler WB, Goodman B, Lent SJ, Barczi S, Carnes M (1997): Serum concentrations of interleukin-6 are increased when sampled through an indwelling venous catheter. *Clin Chem.* 43(11), 2199-201
- Gustot T, Lemmers A, Louis E, Nicaise C, Quertinmont E, Belaiche J, Roland S, Van Gossum A, Devière J, Franchimont D (2005): Profile of soluble cytokine receptors in Crohn's disease. *Gut.* 54(4), 488-95
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, Pollmächer T (1999): Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res.* 33(5), 407-18
- Haack M, Kraus T, Schuld A, Dalal M, Koethe D, Pollmächer T (2002): Diurnal variations of interleukin-6 plasma levels are confounded by blood drawing procedures. *Psychoneuroendocrinology.* 27(8), 921-31
- Haack M, Reichenberg A, Kraus T, Schuld A, Yirmiya R, Pollmächer T (2000): Effects of an intravenous catheter on the local production of cytokines and soluble cytokine receptors in healthy men. *Cytokine.* 12(6), 694-8
- Haggiag S, Chebath J, Revel M (1999): Induction of myelin gene expression in Schwann cell cultures by an interleukin-6 receptor-interleukin-6 chimera. *FEBS Lett.* 457(2), 200-4
- Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 23. 56-62
- Hart BL (1988): Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev.* 12(2), 123-37
- Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004): Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology.* 29(10), 1765-81
- Hindmarch I (2002): Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry.* 17 Suppl 3, 294-9
- Hinze-Selch D, Schulz-Du Bois AC (2004): Geschlechtsspezifische Aspekte von therapieresistenten Depressionen. In: Joachim Heinrich Demling (Hrsg), *Therapieresistente Depressionen*, Uni-Med-Verlag, Deutschland, 98-115

- Hirota H, Kiyama H, Kishimoto T, Taga T (1996): Accelerated Nerve Regeneration in Mice by upregulated expression of interleukin (IL) 6 and IL-6 receptor after trauma. *J Exp Med.* 183(6), 2627-34
- Hobson JA (1992): Sleep and dreaming: induction and mediation of REM sleep by cholinergic mechanisms. *Curr Opin Neurobiol.* 2(6), 759-63
- Hogan D, Morrow JD, Smith EM, Opp MR (2003): Interleukin-6 alters sleep of rats. *J Neuroimmunol.* 137(1-2), 59-66
- Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR Jr, Scheftner WA, Weissman MM, Zubenko WN, Boutelle S, Murphy-Eberenz K, MacKinnon D, McInnis MG, Marta DH, Adams P, Knowles JA, Gladis M, Thomas J, Chellis J, Miller E, Levinson DF (2004): Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 74(6), 1154-67
- Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 23(5), 477-501
- Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Müller OA, Stalla GK (1986): Human corticotropin-releasing hormone in depression--correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry.* 21(7), 601-11
- Hong S, Mills PJ, Loreda JS, Adler KA, Dimsdale JE (2005): The association between interleukin-6, sleep, and demographic characteristics. *Brain Behav Immun.* 19(2), 165-72
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 71(2), 171-86
- Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, Kafantaris V, Sublette ME (2006): Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res.* 145(1), 21-37
- Irwin M, Rinetti G, Redwine L, Motivala S, Dang J, Ehlers C (2004): Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent African American alcoholics. *Brain Behav Immun.* 18(4), 349-60
- Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S (2006): Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 166(16), 1756-62
- Jones D, Kelwala S, Bell J, Dube S, Jackson E, Sitaram N (1985): Cholinergic REM sleep induction response correlation with endogenous major depressive subtype. *Psychiatry Res.* 14(2), 99-110
- Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM (2001): The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J.* 15(1), 43-58

- Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S (2005): IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res.* 25(5), 241-53
- Jones SA, Rose-John S (2002): The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. *Biochim Biophys Acta.* 1592(3), 251-63
- Jostock T, Müllberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, Fischer M, Neurath MF, Rose-John S (2001): Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem.* 268(1), 160-7
- Jun TY, Pae CU, Hoon-Han, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Serretti A (2003): Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet.* 13(3), 179-81
- Kallen KJ (2002): The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1592(3), 323-43
- Keller MC, Neale MC, Kendler KS (2007): Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *Am J Psychiatry.* 164(10), 1521-9
- Kendler KS, Prescott CA (1999): A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 56(1), 39-44
- Kenis G, Maes M (2002): Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 5(4), 401-12
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 289(23), 3095-105
- Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH (1982): Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 232(4), 299-304
- Kishimoto T (1989): The biology of interleukin-6. *Blood.* 74(1), 1-10.
- Kronfol Z (2002): Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int J Neuropsychopharmacol.* 5(4), 333-43
- Kronfol Z, Remick DG (2000): Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 157(5), 683-94
- Kronmüller KT, Backenstrass M, Kocherscheidt K, Hunt A, Fiedler P, Mundt C (2005): Dimensions of the Typus melancholicus personality type. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255(5), 341-9

- Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba A, Dudek D, Nowak G, Maes M (2000): Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol J Pharmacol.* 52(3), 237-41
- Kuhs H, Tölle R (1991): Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry.* 29(11), 1129-48
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H (2000): Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 22(4), 370-9
- Leibenluft E, Wehr TA (1992): Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry.* 149(2), 159-68
- Leonard BE, Song C (1999): Stress, depression, and the role of cytokines. *Adv Exp Med Biol.* 461, 251-65
- Loftis JM, Hauser P (2004): The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord.* 82(2), 175-90
- Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, Meyer JM, Toomey R, Faraone SV, Merla-Ramos M, Tsuang MT (1998): A registry-based twin study of depression in men. *Arch Gen Psychiatry.* 55(5), 468-72
- Maes M (2002): Introduction to the special section. *Int J Neuropsychopharmacol.* 5(4), 329-31
- Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H (1997): Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine.* 9(11), 853-8
- Maes M, Lin AH, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E (1999): Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry.* 45(7), 833-9
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R (1995): Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord.* 34(4), 301-9
- Maes M, Meltzer HY, Scharpé S, Bosmans E, Suy E, De Meester I, Calabrese J, Cosyns P (1993): Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. *Psychiatry Res.* 49(2), 151-65
- Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E, Scharpé S (2002): Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci.* 71(16), 1837-48

- Magariños AM, Deslandes A, McEwen BS (1999): Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol.* 371(2-3), 113-22
- Maier W, Lichtermann D, Minges J, Hallmayer J, Heun R, Benkert O, Levinson DF (1993) Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry.* 50(11), 871-83
- Maier W, Philipp M (1985): Comparative analysis of observer depression scales. *Acta Psychiatr Scand.* 72(3), 239-45
- Manji HK, Potter WZ, Lenox RH (1995): Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry.* 52(7), 531-43
- Manolagas SC, Jilka RL (1995): Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 332(5), 305-11
- Martin P, Soubrié P, Puech AJ (1990): Reversal of helpless behavior by serotonin uptake blockers in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 101(3), 403-7
- März P, Cheng JG, Gadiant RA, Patterson PH, Stoyan T, Otten U, Rose-John S (1998): Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95(6), 3251-6
- Mastorakos G, Ilias I (2006): Interleukin-6: a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 1088, 373-81
- McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J (1996): A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 53(2), 129-36
- McGuffin P, Knight J, Breen G, Brewster S, Boyd PR, Craddock N, Gill M, Korszun A, Maier W, Middleton L, Mors O, Owen MJ, Perry J, Preisig M, Reich T, Rice J, Rietschel M, Jones L, Sham P, Farmer AE (2005): Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum Mol Genet.* 14(22), 3337-45
- McKittrick CR, Magariños AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR (2000): Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *Synapse.* 36(2), 85-94
- Michalopoulou M, Nikolaou C, Tavernarakis A, Alexandri NM, Rentzos M, Chatzipanagiotou S, Cambouri C, Vassilopoulos D (2004): Soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R) in cerebrospinal fluid of patients with inflammatory and non-inflammatory neurological diseases. *Immunol Lett.* 94(3), 183-9
- Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M (2001): Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 11(3), 203-8

- Miyahara S, Komori T, Fujiwara R, Shizuya K, Yamamoto M, Ohmori M, Okazaki Y (2000): Effects of repeated stress on expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus and midbrain. *Life Sci*66(6), PL93-8
- Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T (2003): Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*. 119(3), 887-97
- Modell S, Ising M, Holsboer F, Lauer CJ (2005): The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid polysomnographic profile of affected high-risk probands. *Biol Psychiatry*. 58(9), 694-9
- Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F (1997): Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*. 65(3), 216-22
- Montgomery SA, Asberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 134, 382-9
- Morrow JD, Opp MR (2005): Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation. *Brain Behav Immun*. 19(1), 28-39
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B (2007): Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 370(9590), 851-8
- Mulder RT, Joyce PR, Frampton C (2003): Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *J Affect Disord*. 76(1-3), 127-35
- Müller N, Ackenheil M (1998): Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 22(1), 1-33
- Müller N, Hofschuster E, Ackenheil M, Mempel W, Eckstein R (1993): Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 17(5), 713-30
- Müller-Newen G, Küster A, Hemmann U, Keul R, Horsten U, Martens A, Graeve L, Wijdenes J, Heinrich PC (1998): Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses. *J Immunol*. 161(11), 6347-55
- Müller N, Schwarz MJ (2002): Immunology in anxiety and depression. In: Kasper S, Den Boer JA, Sitsen JMA (Hrsg.): *Handbook of depression and anxiety*. Marcel Dekker, New York, 267-88
- Müller N, Schwarz MJ (2003): Role of the cytokine network in major psychoses. In: Herz L (Hrsg.): *Non-neuronal cells of the nervous system: function and dysfunction*. Elsevier, Amsterdam, 999-1031

- Müller N, Schwarz MJ (2007): [Immunological aspects of depressive disorders]. *Nervenarzt*. 78(11), 1261-73
- Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, Spellmann I, Hetzel G, Maino K, Kleindienst N, Möller HJ, Arolt V, Riedel M (2006): The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*. 11(7), 680-4
- Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmächer T (2001): Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Ann N Y Acad Sci*. 933, 201-10
- Murakami-Mori K, Taga T, Kishimoto T, Nakamura S (1996): The soluble form of the IL-6 receptor (sIL-6R alpha) is a potent growth factor for AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS) cells; the soluble form of gp130 is antagonistic for sIL-6R alpha-induced AIDS-KS cell growth. *Int Immunol*. 8(4), 595-602
- Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH (2000): Incidence of depression in the Stirling County Study: historical and comparative perspectives. *Psychol Med*. 30(3), 505-14
- Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, Ohsugi Y, Fukui H, Koishihara Y, Yancopoulos GD, Taga T, Kishimoto T (1993): Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood*. 82(4), 1120-6
- Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 226(4680), 1342-4
- Nestler EJ (1998): Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry*. 44(7), 526-33
- Neumann N-U, Schulte R-M (1988): Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala. Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung. *Psycho*. 14, 911-924
- Nowell MA, Richards PJ, Horiuchi S, Yamamoto N, Rose-John S, Topley N, Williams AS, Jones SA (2003): Soluble IL-6 receptor governs IL-6 activity in experimental arthritis: blockade of arthritis severity by soluble glycoprotein 130. *J Immunol*. 171(6), 3202-9
- Nurnberger JI Jr, Foroud T, Flury L, Su J, Meyer ET, Hu K, Crowe R, Edenberg H, Goate A, Bierut L, Reich T, Schuckit M, Reich W (2001): Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry*. 158(5), 718-24

- O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG (2007): Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res.* 41(3-4), 326-31
- O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K (1998): Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol.* 113(2), 213-9
- Overmeier JB, Seligman ME (1967): Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol.* 63(1), 28-33
- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP (1998): The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 128(2), 127-37
- Pariante CM, Orrù MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B (1999): Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet.* 354(9173), 131-2
- Pérez-Stable EJ, Miranda J, Muñoz RF, Ying YW (1990): Depression in medical outpatients. Underrecognition and misdiagnosis. *Arch Intern Med.* 150(5), 1083-8
- Pinder RM (2001): On the feasibility of designing new antidepressants. *Hum Psychopharmacol.* 16(1), 53-59
- Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC (1986): Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry.* 149, 191-201
- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994): Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology.* 60(4), 436-44
- Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M (2000): Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(10), 3597-603
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T (2001): Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry.* 58(5), 445-52
- Reinink E, Bouhuys AL, Gordijn MC, Van Den Hoofdakker RH (1993): Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation of depressed patients: longitudinal versus single day assessment of diurnal mood variation. *Biol Psychiatry.* 34(7), 471-81
- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, Rustgi V, Jones EA (1987): Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med.* 147(9), 1577-80

- Riemann D, Berger M, Voderholzer U (2001): Sleep and depression – results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol.* 57(1-3), 67-103
- Riemann D, König A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, Bunz J, Wesiack B, Hermle L, Berger M (1999): How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 249(5), 231-7
- Riemann D, Schnitzler M, Hohagen F, Berger M (1994): [Depression and sleep--the status of current research]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 62(12), 458-78
- Riemann D, Wiegand M, Berger M (1991): Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients? *Biol Psychiatry.* 29(7), 707-10
- Riemann D, Wiegand M, Lauer CJ, Berger M (1993): Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressiogenic? *Psychiatry Res.* 49(2), 109-20
- Rorsman B, Gräsbeck A, Hagnell O, Lanke J, Ohman R, Ojesjö L, Otterbeck L (1990): A prospective study of first-incident depression. The Lundby study, 1957-72. *Br J Psychiatry.* 156, 336-42
- Rose-John S (2003): Interleukin-6 biology is coordinated by membrane bound and soluble receptors. *Acta Biochim Pol.* 50(3), 603-11
- Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Gräßl J, Seegert D (2007): The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets.* 11(5), 613-24
- Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H (2001): Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 251(2), 90-7
- Rothwell NJ, Hopkins SJ (1995): Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci.* 18(3), 130-6
- Roy A, Pickar D, Paul S, Doran A, Chrousos GP, Gold PW (1987): CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry.* 144(5), 641-5
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF (2004): Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 61(7), 705-13
- Sapolsky RM (2000): Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 57(10), 925-35
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M (2005): Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29(2), 201-17. 29(4), 637-8

Schilgen B, Bischofs W, Blaszkiewicz F, Bremer W, Rudolf GA, Tölle R (1976): [Total and partial sleep deprivation in the treatment of depression: preliminary communication] *Arzneimittelforschung*. 26(6), 1171-3

Schmidtke A, Fleckenstein P, Moises W, Beckmann H (1988): [Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 139(2), 51-65

Schöbitz B, Pezeshki G, Pohl T, Hemmann U, Heinrich PC, Holsboer F, Reul JM (1995): Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor augments central effects of IL-6 in vivo. *FASEB J*. 9(8), 659-64

Seiler W, Müller H, Hiemke C (1994): Interleukin-6 in plasma collected with an indwelling cannula reflects local, not systemic, concentrations. *Clin Chem*. 40(9), 1778-9

Senra C. (1996): Evaluation and monitoring of symptom severity and change in depressed outpatients. *J Clin Psychol*. 52(3), 317-24

Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF (2001): Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol*. 107(1), 165-70

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93(9), 3908-13

Silverman MN, Pearce BD, Miller AH (2003): Cytokines and HPA axis regulation. In: Kronfol Z (Hrsg.): *Cytokines and Mental Health*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 85-122

Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K (1996): Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res*. 64(3), 161-7

Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K (1995): Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci*. 762, 474-6

Smith GS, Reynolds CF 3rd, Pollock B, Derbyshire S, Nofzinger E, Dew MA, Houck PR, Milko D, Meltzer CC, Kupfer DJ (1999): Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 156(5), 683-9

Song C, Kenis G, van Gastel A, Bosmans E, Lin A, de Jong R, Neels H, Scharpé S, Janca A, Yasukawa K, Maes M (1999): Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res*. 85(3), 293-303

Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Kanabrocki EL, Yager JG, Roodell MM, Weatherbee JA, Young MR, Nenchausky BM, Scheving LE (1995): Circadian characteristics of circulating interleukin-6 in men. *J Allergy Clin Immunol.* 95(5 Pt 1), 1029-35

Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J (1998): Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(5), 1573-9

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 157(10), 1552-62

Ustün TB (2000): Cross-national epidemiology of depression and gender. *J Gend Specif Med.* 3(2):54-8

Van den Hoofdakker RH (1997): Total sleep deprivation: clinical and theoretical aspects. In: Honig AV, Praag HM (Hrsg.): *Depression: Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances.* Chichester, John Wiley & Sons, 564-89

Van Praag HM (2001): Past expectations, present disappointments, future hopes or psychopathology as the rate-limiting step of progress in psychopharmacology. *Hum Psychopharmacol.* 16(1), 3-7

Van Praag HM (2004): Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28(5), 891-907

Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP (2005): IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation.* 12(3), 131-40

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP (1997): Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(5), 1313-6

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP (1999): Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(8), 2603-7

Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Basta M, Fang J, Sarrigiannidis A, Chrousos GP (2007): Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292(1), E253-6

Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP (2004): Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(5), 2119-26

- Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, Jungnickel J, Kirschbaum C, Berger M, Riemann D (2004): Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *Am J Psychiatry*. 161(8), 1404-10
- Voderholzer U, Hornyak M, Thiel B, Huwig-Poppe C, Kiemen A, König A, Backhaus J, Riemann D, Berger M, Hohagen F (1998): Impact of experimentally induced serotonin deficiency by tryptophan depletion on sleep EEG in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 18(2), 112-24
- Voderholzer U, Valerius G, Schaerer L, Riemann D, Giedke H, Schwärzler F, Berger M, Wiegand M (2003): Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 253(2), 68-72
- Vollmann J, Berger M (1993): Sleep deprivation with consecutive sleep-phase advance therapy in patients with major depression: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 33(1), 54-7
- Wade TD, Gillespie N, Martin NG (2007): A comparison of early family life events amongst monozygotic twin women with lifetime anorexia nervosa, bulimia nervosa, or major depression. *Int J Eat Disord*. 40(8), 679-86
- Watkins LR, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF (1999): Dynamic regulation of proinflammatory cytokines. *Adv Exp Med Biol*. 461, 153-78
- Wehr TA (1990): Manipulations of sleep and phototherapy: nonpharmacological alternatives in the treatment of depression. *Clin Neuropharmacol*. 13 Suppl 1, S54-65
- Weissman MM, Wickramaratne P, Adams PB, Lish JD, Horwath E, Charney D, Woods SW, Leeman E, Frosch E (1993): The relationship between panic disorder and major depression. A new family study. *Arch Gen Psychiatry*. 50(10), 767-80
- Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M (2005): IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. 10(6), 538-44
- Wichers MC, Maes M (2004): The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci*. 29(1), 11-7
- Wiegand M, Berger M, Zully J, Lauer C, von Zerssen D (1987): The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 22(3), 389-92
- Wiegand M, Riemann D, Schreiber W, Lauer CJ, Berger M (1993): Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 33(6), 467-76
- Wirz-Justice A, Van den Hofdaker RH (1999): Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*. 46(4), 445-53

Wittchen HU, Pittrow D (2002): Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol.* 17 Suppl 1, S1-11

Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Schachat C, Darnall LA, Keator DB, Fallon JH, Bunney WE (2008): Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression. *J Affect Disord.* 107(1-3): 181-6

Wu JC, Bunney WE (1990): The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry.* 147(1), 14-21

Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney WE Jr (1992): Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry.* 149(4), 538-43

Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (1991): Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 48(8), 693-9

Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003): Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 60(1), 24-8

Zalcman S, Murray L, Dyck DG, Greenberg AH, Nance DM (1998): Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice. *Brain Res.* 811(1-2), 111-21

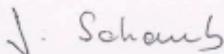
Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS (1993): Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology.* 133(6), 2523-30

Zimmermann C, Pfeiffer H (2007): [Sleep disorders in depression: Suggestions for a therapeutic approach.] *Nervenarzt.* 78(1), 21-30

Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K (2001): The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun.* 15(3), 199-226

7 Anhang

7.1 Zustimmung der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL		 <small>A.D. 1665</small>
ETHIK-KOMMISSION		
<small>Universitäts-Kinderklinik - Schwänenweg 20 - 24105 Kiel</small>		<small>Schwänenweg 20 D-24105 Kiel Telefon 04 31 / 597-18 09 Telefax 04 31 / 597-18 31 Datum:</small>
Frau PD Dr. med. D. Hinze-Selch Zentrum für Integrative Psychiatrie Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Niemannsweg 147 24105 Kiel		19.1.2006
AZ.: A 162/05		
Studienplan:	Charakterisierung des IL-6-gp130-Zytokin-Systems bei Patienten mit depressiver Störung: Einfluß von partiellem Schlafentzug (Wachtherapie) – Teilprojekt C5 aus SFB 654 <small>Studienplan, Patienteninformation-überarbeitete Version vom 16.1.06, Einverständniserklärung</small>	
Projektleiter:	PD Dr. Dunja Hinze-Selch, Zentrum für Integrative Psychiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	
Datum des Antrages:	25.10.2005	
Datum des überarb. Antrages:	16.1.2006	
V o t u m		
<p>Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.</p>		
<p>Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.</p>		
<p>Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.</p>		
 Prof. Dr. med. Jürgen Schaub Vorsitzender der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel		

7.2 Patientenaufklärung



ZP Zentrum
für Integrative
Psychiatrie
gGmbH

**Prävention · Therapie
Rehabilitation**

Psychiatrie u. Psychotherapie
Prof. Dr. Josef Aldenhoff

Ansprechpartner
PD Dr. D. Hinze-Selch
Telefon +49 431 / 9900-2681
Telefax +49 431 / 9900-

Informationsblatt

Zur Untersuchung:

Charakterisierung des IL-6-Zytokin-Systems bei Depressionen – Wirkung von Wachtherapie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

für die Depression gibt es eine Reihe von allein wirksamen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren, sowie unterstützende Behandlungsformen insbesondere mit sofortiger, aber nur vorübergehender Wirksamkeit. Zu letzteren gehört die sogenannte *Wachtherapie*, bei der der gestörte und „ungesunde“ Nachtschlaf der zweiten Nachthälfte durch gezieltes Wachsein entzogen wird. Bei der bei Ihnen evtl. im Rahmen der Depression sowieso bestehenden Schlafstörung mit stark empfundener Tagesmüdigkeit und „Schlappheit“ erscheint dies evtl. zunächst widersinnig. Seit Jahrzehnten hat sich diese Form der unterstützenden Therapie jedoch bewährt, die bei einem Teil der damit behandelten Patienten typischerweise sofort am folgenden Tag zu einer Besserung der Stimmung, einer Abnahme der Tagesmüdigkeit, zu einem vermehrten „Schwung“ und darauf folgend zu einem besseren Nachtschlaf führt. Die Wirkung dieser Behandlung ist jedoch nicht dauerhaft, so dass man die *Wachtherapie* mehrfach (etwa 2 mal pro Woche) wiederholen muss. Wenn die Wirkung der parallel begonnenen, langfristig wirksamen antidepressiven Behandlungsverfahren einsetzt, also ca. nach 10-14 Tagen, kann die Wachtherapie allmählich beendet werden.

Leider ist bis heute nicht verstanden, wie diese Therapie wirkt und bei welchen Patienten sie aufgrund welcher individueller Konstellationen wirkt. D.h. bisher muss man ausprobieren, ob die einzelne betroffene Person profitiert. Es wird deshalb empfohlen, wenigstens 2-3 mal an Wachtherapie teilzunehmen, bevor endgültig über Wirksamkeit oder Nicht-Wirksamkeit entschieden wird.

Ein Unternehmen des
Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein

Kooperationspartner der Christian-
Albrechts-Universität

Niemannsweg 147
D-24105 Kiel

Geschäftsführer
Prof. Dr. Josef Aldenhoff
Manfred Baxmann

1/4

Ziel unserer Untersuchungen ist es, Verfahren zu entwickeln, für die einzelnen Betroffenen individuell, ohne das „Ausprobieren“, vorhersagen zu können, ob eine Wirksamkeit erwartet werden kann. Zusätzlich sollen im Rahmen dieser Studie grundlegende Erkenntnisse zur Vernetzung von körpereigenem Abwehrsystem („Immunsystem“), Schlaf und Gedächtnis gewonnen werden. Wir möchten Sie dazu zu einer Teilnahme an der im folgenden näher dargestellten wissenschaftliche Untersuchung herzlich einladen.

Stand der Forschung

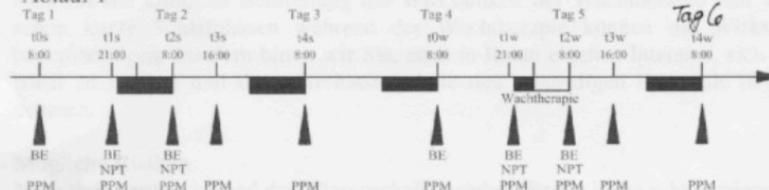
Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass bei einer Depression das sog. Zytokinsystem Interleukin-6 (IL-6) gestört ist, das neben seinen Funktionen im körpereigenen Abwehrsystem auch wichtig für die Gedächtnisbildung und einen ungestörten Schlaf ist. Der Schlaf ist seinerseits in seinem richtigen Ablauf mit Traum- und Nicht-Traumschlaf bedeutsam für das Lernen und die Gedächtnisbildung.

Da bei einer Depression typischerweise sowohl der Schlaf, als auch das IL-6 System beeinträchtigt sind, glauben wir, dass die bei einigen Patienten im Rahmen einer depressiven Episode auftretenden Gedächtnisschwierigkeiten damit zusammenhängen. Wenn dies so wäre, dann wäre es möglich, einerseits aus der Laborkonstellation des IL-6 Systems für den einzelnen Patienten die Wirksamkeit/ Nicht-Wirksamkeit der *Wachtherapie* vorherzusagen, andererseits aber auch neue Therapieverfahren zu entwickeln, die gezielt den Schlaf und das IL-6 System wieder ordnen.

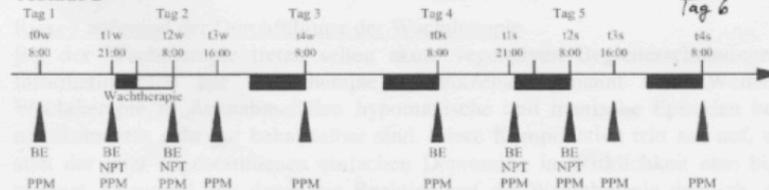
Studiendesign und Ablauf

Zunächst wird bei Ihnen in Zusammenarbeit mit den Sie behandelnden KollegInnen auf Station die Indikation für die Durchführung einer *Wachtherapie* gestellt. Diese wird auf Station P5 entsprechend dem „Merkblatt zur Wachtherapie“ durchgeführt. D.h. Sie gehen zunächst regulär um ca. 22:00 ins Bett, werden dann aber um 1:30 geweckt und durchwachen den Rest der Nacht. Sollten Sie sich zur Teilnahme an unserer Studie bereit erklären, würden wir Sie bitten, dass wir die klinisch empfohlene Behandlung bei Ihnen nach dem jetzt folgenden beschriebenen Schema durchführen dürfen. Dieses beinhaltet, dass zusätzliche neuropsychologische Testungen und Blutentnahmen erforderlich werden.

Ablauf 1



Ablauf 2



Abkürzungen: BE: Blutentnahme NPT: Neuropsychologische Testung PPM: Psychopathometrie

Die Untersuchung erfolgt entsprechend den oben gezeigten Flussdiagrammen. Sie werden entweder dem Ablauf 1 oder 2 zugeteilt, also zuerst die Untersuchungen bei regulärem Nachtschlaf (Ablauf 1) und dann bei Wachtherapie durchlaufen oder umgekehrt (Ablauf 2). Dazwischen liegen zwei Nächte mit normalem Nachtschlaf.

Für die wissenschaftliche Untersuchung erfolgen insgesamt sechs Blutentnahmen: wir nehmen am Morgen vor und nach Nachtschlaf/Wachtherapie drei Röhrchen Blut, sowie vor dem Zubettgehen ein Röhrchen ab. In diesen Blutproben bestimmen wir IL-6, seine löslichen Rezeptoren, sowie jeweils einmalig einen Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, CRP) und Ihr Blutbild; die Gesamtmenge an Blut, die wir für all diese Untersuchungen brauchen, beträgt ca. 32 ml, also weniger als ein „doppelter Schnaps“ (40 ml). Aus zwei Blutproben (t2S, t2W) werden für die weitere Analyse weiße Blutzellen in Kultur gebracht; die Gesamtmenge an Blut, die wir dafür brauchen, ist ca. 80 ml („0,08“), also weniger als in ein Weinglas „0,1“ passt. Ihre persönlichen Befunde teilen wir Ihnen gerne mit, können dies jedoch erst tun, wenn die gesamte Untersuchung abgeschlossen ist und die Laboruntersuchungen für alle Patienten ausgewertet sind.

Vor dem Zubettgehen führen wir an Tag 1 und Tag 4 eine neuropsychologische Testung (NPT) von ca. 30 Minuten Dauer durch, um Ihre Konzentration und Ihr Gedächtnis zu dokumentieren. Diese Untersuchung wird am folgenden Morgen in einer verkürzten Form (ca. 15 Minuten) wiederholt. Wir bitten Sie, zu allen im Flussdiagramm mit PPM (Psychopathometrie) bezeichneten Zeitpunkten Fragebögen zu Ihrer Befindlichkeit auszufüllen; auch die Sie betreuenden Therapeuten werden Ihre Befindlichkeit mit Fragebögen einschätzen.

An den Tagen vor und nach Nachtschlaf/Wachtherapie (Tag 1 und Tag 4) bitten wir Sie, einen einfachen Protokollzettel zu Ihrem Tagesablauf (ob Sie kurz schlafen, spazieren gehen, ruhen u.ä.) zu führen.

Während der Nacht, in der die Wachtherapie durchgeführt wird, wird das zuständige Personal protokollieren, ob Sie kurz eingeschlafen sind. Dies ist sowohl für die Studie, als auch für die klinische Beurteilung der Wirksamkeit der Wachtherapie sehr wichtig, denn schon kurze Schlafphasen während der Wachtherapie können die Wirksamkeit stark beeinträchtigen. Insofern bitten wir Sie, auch in Ihrem eigenen Interesse, sich zu bemühen, wach zu bleiben und die Aktivitätsangebote des zuständigen Personals in Anspruch zu nehmen.

Mögliche Risiken

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft bestehen für Sie keine schwerwiegenden Risiken, dennoch möchten wir Sie auf folgende mögliche Komplikationen hinweisen:

Risiken aufgrund der Durchführung der Wachtherapie

Bei der Wachtherapie treten selten akute vegetativen Begleiterscheinungen auf, die im Informationsblatt zur Wachtherapie im einzelnen genannt sind. Weiterhin kann die Wachtherapie in Ausnahmefällen hypomanische und manische Episoden begünstigen, die medikamentös sehr gut behandelbar sind. Diese Komplikation tritt nur auf, wenn bei Ihnen statt der jetzt angenommenen einfachen Depression in Wirklichkeit eine bipolare Störung vorliegt. Das wird erst durch die Reaktion auf die Wachtherapie deutlich, die dann sofort abgebrochen werden muss. Extrem selten kann es bei dazu veranlagten Menschen durch die längere Wachphase zu einem epileptischen Anfall kommen.

7.3 Einwilligungserklärung



ZIP Zentrum
für Integrative
Psychiatrie
gGmbH

Prävention · Therapie
Rehabilitation

Psychiatrie u. Psychotherapie
Prof. Dr. Josef Aldenhoff

Ansprechpartner
PD Dr. D. Hinze-Selch
Telefon +49 431 / 9900-2681
Telefax +49 431 / 9900-

Zentrum für Integrative Psychiatrie - ZIP gGmbH - Niemannsweg 147 · D-24105 Kiel

Einwilligungserklärung

Ich erkläre mein Einverständnis für die Teilnahme an der im *Informationsblatt: „Charakterisierung des IL-6-Zytokin-Systems bei Depressionen – Wirkung von Wachttherapie“* beschriebenen Untersuchung. Ich bin über Sinn und Ablauf dieser Untersuchung ausreichend aufgeklärt worden und alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Bei im Verlauf der Untersuchung noch auftretenden Fragen kann ich mich jederzeit an meine behandelnden und die unterzeichnenden Ärzte wenden.

Ich bin darüber informiert worden, dass für die Durchführung dieser Untersuchung keine eigenständige Versicherung abgeschlossen wurde, dass aber im Falle des Auftretens einer Komplikation die reguläre Patienten-Haftpflichtversicherung des Zentrums für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH haftet.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten (einschließlich Diagnose, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße) aufgezeichnet und zur Auswertung der Ergebnisse pseudonymisiert verwendet werden (d.h. codiert mit Buchstaben und Zahlen ohne Namensnennung, wobei aus den Studiencodes kein Rückschluss auf die Patientenidentität gezogen werden kann). Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten werden gemäß der Datenschutzrichtlinien strikt vertraulich behandelt. Die Studiendaten bzw. Blutproben werden nur mit Codierungen, also pseudonymisiert, auf PCs der Klinik gespeichert und bearbeitet, respektive gelagert und an das Institut für Neuroendokrinologie der Universität Lübeck geschickt. Verantwortliche Leiterin der Studie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie ist Frau PD Dr. Hinze-Selch. Nur sie hat die Möglichkeit, sofern erforderlich, die gespeicherten Daten einer Person zuzuordnen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der gespeicherten Daten sowie einer anonymisierten Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu. Bei Widerruf meines Einverständnisses zu dieser Studie werden auch alle im Rahmen der Studie bereits gewonnenen Daten und Blutproben vernichtet. Sollte zum Zeitpunkt meines Widerrufs die Studie jedoch bereits abgeschlossen und zur Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift eingereicht bzw. veröffentlicht sein, so können meine in der Veröffentlichung verwendeten Daten aus wissenschaftsdokumentatorischen Gründen nicht mehr vernichtet werden, in möglichen weiteren Publikationen werden die Daten aber nicht mehr verwendet.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die Abgabe dieser Einverständniserklärung vollkommen freiwillig erfolgt und dass mir keinerlei Nachteile entstehen, wenn ich an der Studie nicht teilnehmen möchte. Mir wurde auch erläutert, dass mir ebenfalls freisteht, mein Einverständnis zur Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen und die Studie vorzeitig zu beenden. Auch hieraus entstehen mir keine persönlichen Nachteile.

Kiel, den

.....
Patient

.....
aufklärende Ärztin/Arzt

Ein Unternehmen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein	Kooperationspartner der Christian-Albrechts-Universität	Niemannsweg 147 D-24105 Kiel	Geschäftsführer Prof. Dr. Josef Aldenhoff Manfred Baxmann
--	--	---------------------------------	---

1/1

7.5 Konzentrationsbestimmung von IL-6, IL-6-sR und sgp130

Zusammenfassung des Arbeitsablaufes

- 1.) Reagenzien und Standards werden entsprechend dem Herstellerprotokoll vorbereitet.
- 2.) Hinzufügen von 100µl *Assay Diluent* in jeden *well* der Platte.
- 3.) Hinzufügen von 100µl Standard bzw. Probe in jeden *well*. Bei Raumtemperatur inkubieren (2 Stunden für IL-6 und IL-6-sR; 3 Stunden für sgp130).
- 4.) Jeder *well* wird aspiriert und gewaschen (4 Mal für IL-6 und sgp130; 3 Mal für IL-6-sR).
- 5.) Hinzufügen von 200µl Konjugat in jeden *well*. Inkubation bei Raumtemperatur (2 Stunden für IL-6 und IL-6-sR; 1 Stunde für sgp130).
- 6.) Wiederholung des Aspirations-Wasch-Vorganges entsprechend Punkt 4.).
- 7.) Hinzufügen von 200µl Substratlösung in jeden *well*. Vor Licht schützen und bei Raumtemperatur inkubieren (20 Minuten für IL-6 und IL-6-sR; 30 Minuten für sgp130).
- 8.) Hinzufügen von 50µl Stopplösung in jeden *well*. Ablesen bei 450 nm innerhalb von 30 Minuten (λ -Korrektur bei 540 oder 570 nm).

7.6 Tabellen

TABELLE 2: IL-6-Konzentration der Gesamtgruppe im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

Zeitpunkt	Mittelwert in pg/ml (SEM)
w8a	1,93 ($\pm 0,23$)
w21	3,09 ($\pm 0,51$)
w8b	2,39 ($\pm 0,38$)
s8a	2,07 ($\pm 0,32$)
s21	3,24 ($\pm 0,46$)
s8b	2,06 ($\pm 0,28$)

SEM = Standardfehler des Mittelwerts, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

TABELLE 3: Ergebnisse der Gegenüberstellung von IL-6-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gesamtgruppe.

Zeitpunkte	t	p-Wert	Bewertung
w8a und w21	4,36	< 0,001	***
w8a und w8b	1,73	> 0,05	n.s.
w21 und w8b	2,64	> 0,05	n.s.
s8a und s21	4,42	< 0,001	***
s8a und s8b	0,01	> 0,05	n.s.
s21 und s8b	4,43	< 0,001	***

t = Ergebnis des gepaarten t-Tests, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, n.s. = nicht signifikant, *** = signifikant

TABELLE 4: IL-6-Konzentration der Untergruppen im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

Zeitpunkt	Mittelwerte der Non-Respondergruppe in pg/ml (SEM)	Mittelwerte der Respondergruppe in pg/ml (SEM)
w8a	2,29 ($\pm 0,40$)	1,70 ($\pm 0,27$)
w21	4,47 ($\pm 0,94$)	2,11 ($\pm 0,36$)
w8b	2,96 ($\pm 0,60$)	2,00 ($\pm 0,48$)
s8a	2,46 ($\pm 0,58$)	1,78 ($\pm 0,37$)
s21	4,19 ($\pm 0,64$)	2,60 ($\pm 0,57$)
s8b	2,54 ($\pm 0,50$)	1,75 ($\pm 0,30$)

SEM = Standardfehler des Mittelwerts, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

TABELLE 5: Ergebnisse der Gegenüberstellung von IL-6-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten in den Untergruppen.

Zeitpunkte	Non-Responder			Responder		
	t	p-Wert	Bewertung	t	p-Wert	Bewertung
w8a zu w8b	2,49	0,05	*	0,81	0,44	n.s.
s8a und s8b	0,32	0,76	n.s.	0,18	0,86	n.s.

t = Ergebnis des gepaarten t-Tests, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, n.s. = nicht signifikant, * = signifikant

TABELLE 6: IL-6-sR-Konzentration der Gesamtgruppe im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

Zeitpunkt	Mittelwert in ng/ml (SEM)
w8a	41,15 ($\pm 3,68$)
w21	41,95 ($\pm 3,17$)
w8b	39,80 ($\pm 3,03$)
s8a	41,81 ($\pm 3,37$)
s21	42,95 ($\pm 3,42$)
s8b	41,54 ($\pm 3,48$)

SEM = Standardfehler des Mittelwerts, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

TABELLE 7: Ergebnisse der Gegenüberstellung von IL-6-sR-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gesamtgruppe.

Zeitpunkte	t	p-Wert	Bewertung
w8a und w21	7,61	> 0,05	n.s.
w8a und w8b	- 4,59	> 0,05	n.s.
w21 und w8b	- 12,2	> 0,05	n.s.
s8a und s21	7,29	> 0,05	n.s.
s8a und s8b	0,47	> 0,05	n.s.
s21 und s8b	- 6,81	> 0,05	n.s.

t = Ergebnis des gepaarten t-Tests, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, n.s. = nicht signifikant

TABELLE 8: IL-6-sR-Konzentration der Untergruppen im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

Zeitpunkt	Mittelwerte der Non-Respondergruppe in ng/ml (SEM)	Mittelwerte der Respondergruppe in ng/ml (SEM)
w8a	40,66 ($\pm 5,25$)	43,03 ($\pm 5,03$)
w21	43,11 ($\pm 4,71$)	42,79 ($\pm 4,36$)
w8b	44,20 ($\pm 6,20$)	40,15 ($\pm 4,22$)
s8a	41,89 ($\pm 4,70$)	42,90 ($\pm 4,58$)
s21	43,03 ($\pm 5,38$)	43,50 ($\pm 4,27$)
s8b	40,31 ($\pm 5,65$)	43,41 ($\pm 4,32$)

SEM = Standardfehler des Mittelwerts, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

TABELLE 9: Ergebnisse der Gegenüberstellung von IL-6-sR-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten in den Untergruppen.

Zeitpunkte	Non-Responder			Responder		
	t	p-Wert	Bewertung	t	p-Wert	Bewertung
w8a und w8b	1,25	0,23	n.s.	2,00	0,04	*
s8a und s8b	0,85	0,43	n.s.	0,24	0,41	n.s.

t = Ergebnis des gepaarten t-Tests, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, n.s. = nicht signifikant, * = signifikant

TABELLE 10: sgp130-Konzentration der Gesamtgruppe im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

Zeitpunkt	Mittelwert in ng/ml (SEM)
w8a	245,2 ($\pm 10,58$)
w21	259,5 ($\pm 10,02$)
w8b	268,1 ($\pm 9,71$)
s8a	257,8 ($\pm 10,93$)
s21	257,7 ($\pm 12,44$)
s8b	251,0 ($\pm 10,19$)

SEM = Standardfehler des Mittelwerts, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

TABELLE 11: Ergebnisse der Gegenüberstellung von sgp130-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gesamtgruppe.

Zeitpunkte	t	p-Wert	Bewertung
w8a und w21	1,97	> 0,05	n.s.
w8a und w8b	3,15	< 0,05	*
w21 und w8b	1,18	> 0,05	n.s.
s8a und s21	0,01	> 0,05	n.s.
s8a und s8b	0,93	> 0,05	n.s.
s21 und s8b	0,92	> 0,05	n.s.

t = Ergebnis des gepaarten t-Tests, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, n.s. = nicht signifikant

TABELLE 12: sgp130-Konzentration der Untergruppen im Zeitverlauf (Mittelwerte mit Standardfehler).

Zeitpunkt	Mittelwerte der Non-Respondergruppe in ng/ml (SEM)	Mittelwerte der Respondergruppe in ng/ml (SEM)
w8a	257,79 (±16,08)	200,63 (±27,35)
w21	269,64 (±13,94)	214,11 (±28,84)
w8b	272,7 (±12,70)	224,33 (±30,04)
s8a	270,89 (±22,18)	211,02 (±27,64)
s21	272,36 (±21,77)	210,16 (±28,80)
s8b	263,3 (±14,44)	205,76 (±27,89)

SEM = Standardfehler des Mittelwerts, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w21 = Abend vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s21 = Abend vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf

TABELLE 13: Ergebnisse der Gegenüberstellung von sgp130-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten in den Untergruppen.

Zeitpunkte	Non-Responder			Responder		
	t	p-Wert	Bewertung	t	p-Wert	Bewertung
w8a und w8b	1,59	0,08	n.s.	4,73	0,0004	***
s8a und s8b	0,79	0,23	n.s.	0,88	0,20	n.s.

t = Ergebnis des gepaarten t-Tests, w8a = Morgen vor Schlafentzug, w8b = Morgen nach Schlafentzug, s8a = Morgen vor normalem Nachtschlaf, s8b = Morgen nach normalem Nachtschlaf, n.s. = nicht signifikant, *** = signifikant

8 Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Frau PD Dr. med. Dunja Hinze-Selch für die Überlassung des Themas.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Josef B. Aldenhoff, an dessen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, ich die vorliegende Arbeit durchführen durfte.

Ich danke insbesondere Herrn Dr. med. Paul Christian Baier aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, der mir als Ansprechpartner stets geduldig zur Verfügung stand und mich in die entsprechenden Arbeitsmethoden einwies.

Schließlich und nicht zuletzt gilt mein Dank Frau Imke Petersen, ohne deren ausgezeichnete Unterstützung die Zytokin-ELISA's nie diese robusten und verlässlichen Ergebnisse erbracht hätten.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Vera Fliegner
Geburtsdatum: 15. Mai 1981
Geburtsort: Nürnberg, Deutschland
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung

2009 Ärztliche Prüfung und Approbation als Ärztin
2008 – 2009 Praktisches Jahr im Studiengang Humanmedizin,
Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen und Gisborne Hospital,
Gisborne, Neuseeland
2004 – 2008 Klinischer Abschnitt im Studiengang Humanmedizin,
Christian-Albrechts-Universität, Kiel
Seit Juni 2006 Doktorandin am Zentrum für Integrative Psychiatrie,
Kiel - ZIP gGmbH
2004 Ärztliche Vorprüfung
2003 – 2004 Vorklinischer Studienabschnitt im Studiengang Humanmedizin,
Technische Universität Dresden
2002 – 2003 Studium der Zahnmedizin, Humboldt-Universität, Berlin
SS 2002 Studium der Mineralogie, Universität Köln
2000 – 2001 Capital Language Academy, Wellington, Neuseeland
2000 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
1999 – 2000 Gymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule, Nürnberg
1991 – 1998 Gymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule, Nürnberg
1987 – 1991 Grundschule der Wilhelm-Löhe-Schule, Nürnberg