

Aus der Klinik für Psychiatrie
(Direktor: Professor Dr. med. J. B. Aldenhoff)
Zentrum für Integrative Psychiatrie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**SCHLAF UND KOGNITION BEI PATIENTEN MIT DEPRESSIVER EPISODE:
ZUSAMMENHÄNGE MIT EINEM SPÄTEREN THERAPIEERFOLG DURCH
ANTIDEPRESSIVA ODER PSYCHOTHERAPIE**

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

vorgelegt von
MILENA MARIA PALASCHEWSKI
aus München
Kiel 2010

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Robert Göder

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.12.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 29.12.2010

"Was ist das? Der Mensch wünscht es sich herbei, und wenn er es endlich hat, lernt er es nicht kennen."

Leonardo da Vinci über den Schlaf

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	05
1.1. Schlaf	05
1.1.1. Das Schlaf-EEG	06
1.1.2. Schlafregulationsmodelle	09
1.1.2.1. Reziprokes Interaktionsmodell nach Hobson und McCarley	09
1.2. Depression	10
1.2.1. Depressionsentwicklung	11
1.2.1.1. Kognitive Erklärungsansätze	11
1.2.1.2. Biologische Erklärungsansätze	12
1.2.2. Therapie der Depression	14
1.2.2.1. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	14
1.2.2.2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	15
1.2.2.3. Interpersonelle Psychotherapie	16
1.2.3. Depression und Schlaf	18
1.2.4. Neuropsychologie der Depression	19
1.3. Gedächtnis und Schlaf	20
1.4. Ziele und Fragestellung der Arbeit	22
2. Material und Methoden	23
2.1. Patientenkollektiv	23
2.1.1. Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten	24
2.2. Studienaufbau	24
2.2.1. Depressionserfassung	26
2.2.2. Polysomnographie	27
2.2.3. Schlafauswertung	28
2.2.4. Schlafragebögen	29
2.2.4.1. Abend- und Morgenprotokoll der DGSM	29
2.2.4.2. Pittsburgher Schlafqualitätsindex	29
2.2.5. Neuropsychologische Testung	30
2.2.6. Statistik	37

3. Ergebnisse	38
3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs	38
3.2. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern	43
3.2.1. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bezüglich Schlaf und Kognition	45
3.3. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern in den einzelnen Therapiearten	50
3.3.1. Die IPT-Gruppe	50
3.3.2. Die SSRI-Gruppe	55
3.3.3. Die SNRI-Gruppe	61
4. Diskussion	66
4.1. Schlafparameter	66
4.2. Kognition	70
4.3. Limitierungen der Arbeit	73
4.4. Beantwortung der Fragestellung	74
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	78
7. Danksagung	85
8. Abkürzungsverzeichnis	86
9. Anhang	88
10. Lebenslauf	89

1. Einleitung

1.1. Schlaf

Der Mensch verbringt circa ein Drittel seiner Lebenszeit im Schlaf. Seit Jahrhunderten ist er Untersuchungsgegenstand von Philosophie, Religion, Literatur und Naturwissenschaft.

In der griechischen Mythologie ist Hypnos der Gott des Schlafes, Sohn der Göttin der Nacht Nyx und Bruder von Thanatos, dem Gott des Todes.

In den letzten Jahren erregte das Buch „Schlafes Bruder“ von Robert Schneider viel Aufsehen, in dem sich die Hauptfigur Johannes Alder durch mehrtägigen Schlafentzug tötet.

Neue Ansätze zur Schlafforschung wurden erst mit der Entwicklung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Hans Berger im Jahre 1929 (Berger, 1929) möglich.

Er beschrieb regelmäßige Wellen mit etwa 10 Schwingungen pro Sekunde an der Kopfhaut wacher Menschen. Diese wurden nach ihrem Erfinder als Berger-Wellen bezeichnet und sind heute als Alpha-Wellen bekannt.

Mit der Ableitung des ersten Schlaf-EEGs durch Loomis, Harvey und Hobart 1937 und ihrer Schlafeinteilung in die Stadien A, B, C, D und E wurde bald klar, dass Schlaf weitaus mehr als einen gleichförmigen Zustand äußerer Ruhe darstellte (Loomis et al., 1937).

1953 beschrieben die Wissenschaftler Kleitman und Aserinsky erstmals wiederkehrende Phasen schneller Augenbewegungen und bezeichneten diese als Rapid Eye Movements (REM). Seitdem wurde in Non-REM- und REM-Schlaf unterschieden.

1968 erstellten Rechtschaffen und Kales ihr „Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects“. Sie teilten die Schlafstadien im Gegensatz zu Loomis in die Non-REM-Stadien I, II, III und IV sowie das REM-Stadium ein.

Die von Rechtschaffen und Kales dargestellte Ableitungsmethodik und die Schlafstadieneinteilung sind heute zu einem international verbindlichen Regelwerk

geworden und werden regelmäßig durch die American Sleep Disorders Association erweitert.

1.1.1. Das Schlaf-EEG

Um die Vorgänge während des Schlafens zu erfassen, ohne den Schlaf zu stören, können Hirnströme mittels EEG-Elektroden abgeleitet werden.

Diese bestehen aus kleinen Silber- oder Goldplättchen, die mithilfe eines Klebers auf der Kopfhaut befestigt werden und so Potentialschwankungen auf der Schädelkalotte registrieren, die durch die bioelektrische Aktivität des Gehirns entstehen.

Je nach Wachheitsgrad unterscheiden sich die Potentialschwankungen hinsichtlich Frequenz und Amplitude.

Elektrophysiologisch werden heute neben dem Wachzustand fünf Schlafstadien unterschieden: neben dem REM-Schlaf sind dies die Non-REM-Schlafstadien I, II, III und IV, wobei III und IV als Tiefschlaf zusammengefasst werden. Sie wechseln sich normalerweise im Verlauf der Nacht ab und wiederholen sich vier bis fünf Mal (siehe Abbildung 1).

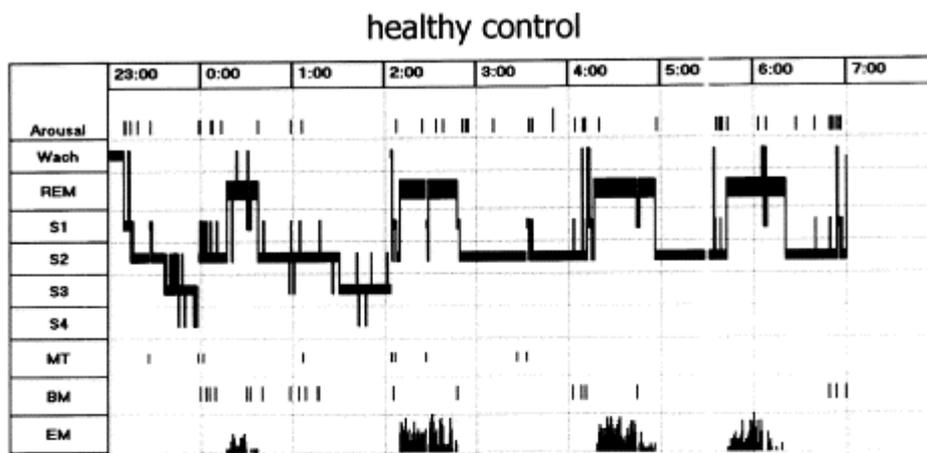


Abbildung 1: Hypnogramm eines gesunden Probanden

Die Non-REM-Phasen nehmen gegen Morgen hin ab, während die REM-Phasen zunehmen.

Stadium Wach:

Gesunde Erwachsene zeigen im entspannten Wachzustand Alpha-Wellen, deren Maximum in der Okzipitalregion liegt. Ihre Frequenz liegt zwischen 8 bis 13 Hz und sie finden sich bei entspannten Menschen mit geschlossenen Augen und stellen den physiologischen Grundrhythmus dar.

Durch Öffnen der Augen, geistige Anspannung oder andere Sinnesreize treten Beta-Wellen auf. Sie liegen im Frequenzbereich von 14 bis 40 Hz und werden aufgrund ihrer spitzen und irregulären Zusammensetzung auch als „desynchronisiertes EEG“ bezeichnet. Sie treten bevorzugt frontozentral auf.

Stadium I:

Einschlaf- oder Leichtschlafstadium

Dieses Stadium bezeichnet den Übergang vom Wachsein zum Schlafen. Es ist durch eine reduzierte Frequenz der Hirnaktivität gekennzeichnet und eine Abnahme des Muskeltonus. Die Alpha-Aktivität beträgt weniger als 50% in einer 3 Sekunden dauernden Epoche, jedoch zeigen sich vermehrt Theta-Wellen (4-7 Hz) in der Frontalregion.

Vertex-Wellen mit sehr hoher Amplitude sind als „physiologisches Einschlafmoment“ in diesem Stadium zu beobachten. Weiterhin treten die „slow rolling eye movements“ auf, welche als langsame pendelartige Augenbewegungen im EOG zu sehen sind.

Stadium II:

Normalschlaf

Erst mit Erreichen dieses Schlafstadiums beginnt der eigentliche Schlaf. Überwiegend findet sich hier wieder eine Theta-Aktivität, in die Beta-Spindeln und K-Komplexe eingestreut sind.

Als Beta-Spindeln (auch Schlafspindeln) werden Wellen bezeichnet, deren Frequenz zwischen 11 und 16 Hz liegt. Sie treten bilateral synchron und symmetrisch auf, dauern circa eine Sekunde und können spindel- oder arkadenförmig aussehen.

K-Komplexe sehen den Vertex-Wellen ähnlich, dauern > 0,5 Sekunden und haben mit 75 μ V eine höhere Amplitude. Sie zeigen zunächst eine kurze und dann eine

langsamere Welle. K-Komplexe können spontan oder evoziert auftreten und deuten auf die Reaktion des schlafenden Gehirns auf äußere Reize hin.

Im EOG sind keine Augenbewegungen mehr zu sehen. Der Muskeltonus nimmt weiter ab.

Die Zeit zwischen dem Löschen des Lichts und dem erstmaligen Auftreten von Schlafstadium II wird auch als Einschlafzeit bezeichnet.

Stadium III:

Tiefschlaf

Zusammen mit Stadium IV ist dies der Tiefschlaf oder auch Slow-Wave-Sleep (SWS). Stadium III ist durch Delta-Wellen mit einer Frequenz ≤ 2 Hz gekennzeichnet. Ihr Anteil liegt bei 20 bis 50% pro 3-Sekunden-Epoche. Vereinzelt können auch Schlafspindeln und K-Komplexe auftreten, allerdings seltener als in Stadium II.

Stadium IV:

Tiefschlaf

Im Schlafstadium IV wird das Bild von hochamplitudigen, langsamen Delta-Wellen bestimmt, deren Anteil $> 50\%$ pro 3-Sekunden-Epoche liegt.

Das EOG zeigt keine Augenbewegungen, der Muskeltonus ist weiter reduziert.

REM-Schlaf:

Das Bild des REM-Schlafes erinnert an das EEG des Schlafstadiums I mit Theta-Aktivität. Sägezahnwellen können auftreten.

Allerdings kommt es im EMG zu einer tonischen Suppression der spinalen Motoneurone. Dies bewirkt eine vollständige Lähmung der Muskulatur. Weiterhin werden Atmung und Puls schneller und das EOG zeigt ruckartige Augenbewegungen, die „rapid eye movements“, nach denen dieses Stadium benannt wurde.

Weckt man Probanden in diesem Stadium, so erinnern sie sich besser an Träume als Probanden, die in einem Non-REM-Stadium geweckt werden.

1.1.2. Schlafregulationsmodelle

Während des Schlafes nehmen wir kaum Sinneseindrücke aus der Umwelt wahr. Wir können weder riechen noch hören noch sehen, selbst wenn die Augen geöffnet werden.

Der Grund hierfür liegt im Thalamus, der auch „Tor zum Bewusstsein“ genannt wird, und durch viele Nervenbahnen mit anderen Hirnregionen verbunden ist.

Verschiedene Studien (z.B. Hess et al. 1944) belegten die schlafmodulierende Komponente des Thalamus durch elektrische Stimulation. Allerdings sind viele Systeme an der Schlaf-Wach-Regulation beteiligt, deren Funktion noch nicht genau erörtert werden konnte.

1.1.2.1. Reziprokes Interaktionsmodell nach Hobson und McCarley

Ausgehend von der Hypothese, dass die interne Schlafregulation durch den Hirnstamm erfolgt, entwickelten Hobson und McCarley das reziproke Interaktionsmodell (McCarley & Hobson, 1975).

Hier erfolgt eine Interaktion von aminergen (Serotonin aus den Raphe Kernen und Noradrenalin aus dem Locus Coeruleus) und cholinergen (aus dem Tegmentum) Neuronenverbänden, die eine zyklische Abfolge von Non-REM- und REM-Schlaf bewirken.

Die aminergen Neurone zeigen in der Wachphase die höchste und während der frühen Tiefschlafphase eine mittlere Aktivität, während die cholinergen Neurone gleichzeitig gehemmt werden. Im weiteren Verlauf wird der Einfluss der aminergen Neurone immer geringer, was mit einer Zunahme der Aktivität der cholinergen Neurone einhergeht und so eine REM-Phase initiiert und diese zunächst aufrecht erhält. Die erhöhte cholinerge Transmission bewirkt wiederum eine Aktivierung der aminergen Neuronenverbände, sodass es bald zum Ende der REM-Phase und zu erneuten Non-REM-Episoden kommt.

Durch die gegenseitige Inhibition und Stimulation kommt es abwechselnd zu REM- und Non-REM-Schlaf.

Da das reziproke Interaktionsmodell nicht alle Vorgänge während des Schlafens erklärt, wurde es immer wieder erweitert (Hobson et al., 1986).

1.2. Depression

Depressionen beschäftigen Menschen bereits seit Jahrhunderten. Schon in der Antike beschrieben griechische Wissenschaftler und Philosophen ein Syndrom namens Melancholia, welche durch einen Überschuss an „schwarzer Galle“ bedingt sein sollte.

Seit dem 19. Jahrhundert wurde zunehmend der Begriff Depression für das Syndrom Melancholie verwendet.

Heute ist die Depression neben kardiovaskulären Erkrankungen einer der am häufigsten gestellten Diagnosen weltweit.

In Deutschland erkranken jährlich zwischen 2,4 und 4,5 von 1000 Erwachsenen neu an einer Depression. Das Lebenszeitrisko zu erkranken liegt bei 15-18%. Frauen erkranken fast doppelt so häufig wie Männer.

Obwohl die Zahl der depressiven Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat, wird bislang nur ein kleiner Teil der Patienten richtig diagnostiziert. Für den Anstieg von depressiven Erkrankungen werden unter anderem der Zerfall familiärer Strukturen, steigende berufliche und soziale Belastungen sowie Beschleunigungen im Informationsprozess verantwortlich gemacht.

Damit gehört die unipolare Depression zu den am häufigsten zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens führenden Erkrankungen weltweit, neben Alkoholabusus und Schizophrenie (WHO, 2001).

Eine Depression hat oft unklare Auslöser, kann allerdings auch durch psychische Belastungen, Änderung der sozialen Verhältnisse, im Wochenbett oder durch Krankheiten getriggert werden.

Die Symptomatik ist bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt. Im psychopathologischen Befund lassen sich folgende Veränderungen nachweisen:

Depressive Verstimmung, Verlust von Freude und Interesse (Anhedonie), Antriebslosigkeit oder innere Unruhe, Morgentief, Schlafstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bis hin zur Denkhemmung, körperliche Missempfindungen, Libidoverlust, Gewichtsverlust, Wahnideen (Versündigungswahn, Verarmungswahn) und Suizidgedanken.

Nahezu alle Patienten leiden unter Schlafstörungen, welche häufig das erste Symptom der Erkrankung sind. Sie äußern sich in Einschlaf- und Durchschlafstörungen sowie morgendlichem Früherwachen. Bei manchen der Betroffenen liegt eine Hypersomnie vor.

Die genaue Ätiologie der Depression ist bis heute unklar. Allerdings ist sicher, dass komplexe Entstehungsbedingungen vorliegen, die heute größtenteils mithilfe biopsychosozialer Modelle beschrieben werden.

Sie berücksichtigen genetische Faktoren, biografische Belastungen wie Verlusterlebnisse, somatische Auslöser wie chronische Erkrankungen (z.B. Hypothyreose) und dauerhafte Medikamenteneinnahme, psychosoziale Stressoren sowie Veränderungen der Neurobiologie (z.B. Transmitterimbalance).

1.2.1. Depressionsentwicklung

1.2.1.1. Kognitive Erklärungsansätze

Beck entwickelte in den 1950er Jahren ein Depressionsmodell ausgehend von der Annahme, dass Depressionen durch depressionstypische verzerrte Kognitionen ausgelöst wurden. Diese betrafen neben der eigenen Person auch die Umwelt und die Zukunft und ergaben so eine negative Triade. Durch die Verzerrung erlebte der Patient ständige Enttäuschung und Ablehnung, die ihn dazu brachten sich schemakongruenten Inhalten, die die depressive Haltung bestehen lassen, zuzuwenden (Beck, 1987).

Seligman beschrieb in den 1960er Jahren das Prinzip der gelernten Hilflosigkeit als Ursache einer Depression.

Er ging davon aus, dass Hilflosigkeit dadurch entstand, dass eine Person negative Situationen erlebt hatte, die unabhängig von ihrem Verhalten nicht beeinflussbar waren und sich wiederholten. Allerdings bestand die Überzeugung, dass andere Individuen in dieser Situation die Kontrolle behalten hatten. Das Gefühl des

persönlichen Versagens verminderte das Selbstwertgefühl und begünstigte so die Entstehung einer Depression.

1.2.1.2. Biologische Erklärungsansätze

Dass genetische Faktoren Einfluss auf die Pathogenese einer Depression haben, wurde anhand von Zwillingsstudien belegt. Auch häufen sich affektive Erkrankungen in Familien von Patienten, die an einer Depression leiden. So steigt auch das Risiko in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad zu erkranken (z.B. Eineiige Zwillinge 60%). Bisher ist es allerdings nicht gelungen Gene zu bestimmen, die für die Entstehung allein verantwortlich gemacht werden können.

Weiterhin wird angenommen, dass auch Umweltfaktoren Einfluss auf die Entstehung einer Depression haben.

Studien im neurobiologischen Bereich deuten heute auf eine Störung in Neurotransmitter-Systemen, die gegenwärtig bereits z.B. mit Antidepressiva therapiert werden.

Die Monoamin-Mangelhypothese erwägt einen Mangel an Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt, welcher durch sogenannte Wiederaufnahmehemmer ausgeglichen werden soll.

Erste Studien zu diesem Sachverhalt wurden im Zusammenhang mit der Einführung des Antihypertensivums „Reserpin“ in den 1950er Jahren unternommen.

Dieses zeigte bei Patienten eine depressive Verstimmung als Nebenwirkung. Nachgewiesen wurde eine Entleerung der Serotonin- und Noradrenalin-speicher im Gehirn (Shore et al., 1955), welche auf einen Zusammenhang mit der depressiven Symptomatik wies.

Anfang der 1960er Jahre entdeckten Axelrod und seine Kollegen, dass Imipramin die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt verhindert hatte und vermutete so den Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva (Axelrod et al., 1961). Dass dies auch für die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung galt, wurde wenig später entdeckt (Carlsson et al, 1968).

1965 publizierte Schildkraut erstmals die Monoamin-Mangelhypothese, die durch einen verminderten Nachweis der Hauptmetaboliten 3-Methoxy-4-

Hydroxyphenylglykol (MHPG) für Noradrenalin und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) für Serotonin im Liquor bei depressiven Patienten untermauert werden konnte (Schildkraut, 1965).

Allerdings konnten Schwankungen der Metaboliten im Urin nicht nachgewiesen werden, da Noradrenalin und Serotonin auch in verschiedenen anderen Geweben vorkommen (z.B. Noradrenalin im sympathischen Nervensystem und Serotonin im Darm) und die eventuellen Spiegeländerungen verschleierten (Schildkraut, 1965).

Jedoch sprachen die Therapieerfolge mit SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und SNRIs (selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) für diese Hypothese.

1972 postulierten Janowsky et al., dass es eine cholinerg-aminerge Imbalance geben könnte, die mit bestimmten Schlafveränderungen in Zusammenhang stehe. So überwiegt während der Depression der cholinerge Einfluss, während in der Manie der aminerge Anteil höher ist (Janowsky et al., 1972).

Eine zusammenfassende Theorie zur Depressionsentstehung wurde 1997 von Aldenhoff veröffentlicht (Aldenhoff, 1997).

Er ging davon aus, dass durch ein „frühes Trauma“ beispielsweise durch emotionalen oder sexuellen Missbrauch oder auch durch eine virale Infektion, „biologische Narben“ entstanden. Diese resultierten in einer Änderung der „second messenger“ Kaskade und begünstigten so eine Überempfindlichkeit für erregende Neurotransmitter. Die erste Latenzphase, die 10 bis 15 Jahre oder länger dauern kann, erhöhte die depressogene Vulnerabilität.

Der Auslöser für die Reaktivierung der Erkrankung kann vielschichtig sein und viele Ursachen haben (z.B. Trauer, Konflikte, somatische Ursachen wie eine Operation). Nach einer kurzen Reaktion folgt eine zweite Latenzphase, die sich in einer fehlenden oder inadäquaten emotionalen Reaktion äußert. Dies führt zu einer Dissoziation vegetativ-emotional-kognitiver Prozesse, welche letztendlich in einer manifesten Depression mündet.

1.2.2. Therapie der Depression

Gemäß der Behandlungsleitlinie „Affektive Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) werden zur Pharmakotherapie von Depressionen tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer) und weitere atypische und neuere Antidepressiva z. B. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI) empfohlen.

Neben der medikamentösen Therapie gibt es bei der Behandlung affektiver Erkrankungen eine Vielzahl von Alternativen und ergänzenden Therapien.

Neben kognitiver Verhaltenstherapie, Gesprächstherapie und Interpersoneller Psychotherapie stehen auch Schlafentzugstherapie, Lichttherapie und die Elektrokrampftherapie zur Verfügung.

In dieser Studie wurden Patienten mit dem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin und dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Cipramil behandelt sowie eine weitere Gruppe mit Interpersoneller Psychotherapie.

1.2.2.1. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Reboxetin wird seit 1997 in der Therapie der Major Depression eingesetzt und inhibiert selektiv die Noradrenalin-Wiederaufnahme im synaptischen Spalt, was ein erhöhtes Angebot an Noradrenalin zur Folge hat.

Das noradrenerge System nimmt Einfluss auf Affekte und Angst, Prozesse des Lernens, der Aufmerksamkeit und des Verhaltens.

Reboxetin wird vom menschlichen Organismus schnell aufgenommen (2 Stunden), bietet eine Bioverfügbarkeit von >94% und hat eine Halbwertszeit von 13 Stunden (Dostert, 1997 und Fleishaker, 1999). Sein Abbau erfolgt durch CYP3A4 (Dealkylierung und Hydroxylierung zu O-Desethyl Reboxetin) und es wird überwiegend mit dem Urin ausgeschieden.

Das Medikament zeigt geringen Einfluss auf α -noradrenerge, muskarinerge, dopaminerge und histaminerge Rezeptoren (Dostert, 1997).

Reboxetin bewies in Studien eine gute Verträglichkeit und hatte weniger anticholinerge Nebenwirkungen als Imipramin und verursachte im Gegensatz zu SSRIs weniger Übelkeit und sexuelle Dysfunktionen (Montgomery, 1999). Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass es zu orthostatischen Beschwerden kommen kann.

1.2.2.2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Ende der 1980er Jahre wurde mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin erstmals ein Alternativpräparat zu den trizyklischen Antidepressiva vorgestellt. Durch seine hohe Selektivität für die Serotonin-Transporter und erwiesene Wirksamkeit war er in Bezug auf sein Nebenwirkungsprofil günstiger als die etablierten Antidepressiva.

Im Verlauf gewannen die SSRI an Bedeutung, da sie für relativ viele Indikationen zugelassen wurden.

In dieser Studie wurde aus dieser Medikamentengruppe Citalopram verwendet, welches den 5HT-Transporter blockiert, so dass Serotonin länger im synaptischen Spalt vorhanden ist (Hyttel, 1977).

Das serotonerge System findet sich im Zentralnervensystem vor allem in den Raphe-Kernen des Mittelhirns, der Pons und der Medulla Oblongata. Dort wirkt Serotonin hemmend auf die postsynaptischen Membranen in fast allen Regionen des Gehirns, unter anderem im Hypothalamus, Neokortex und im limbischen System. Damit beeinflusst Serotonin unter anderem Schlafregulation, Lernen und Gedächtnis, Stimmung und Antrieb sowie die Motorik.

Es gibt 7 5HT-Rezeptorfamilien, von denen alle, bis auf den 5HT₃-Rezeptor, der Ionenkanal gekoppelt ist, an G-Proteine binden.

Für die Therapie der Depression ist besonders der 5HT_{1A}-Rezeptor interessant.

Die Wirkung über die anderen Serotonin-Rezeptoren erklärt die Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, sexuelle Funktionsstörungen, und Kopfschmerzen.

Citalopram wird in einer Dosierung von 20 mg bis 60 mg einmal täglich gegeben. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei 80% und ist nach ca. 3 Stunden erreicht, es hat eine Halbwertszeit von ca. 33 Stunden und wird in der Leber über das CYP-System (CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6) verstoffwechselt.

1.2.2.3. Interpersonelle Psychotherapie

Die „Interpersonelle Psychotherapie“ (IPT) wurde Mitte der 1980er Jahre von Klerman und Weissman entwickelt (Klerman et al., 1984). Ursprünglich war sie als zeitlich und thematisch begrenzte Behandlung von unipolar-depressiven Erwachsenen entwickelt worden. Sie sollte hauptsächlich die depressive Symptomatik bessern und bei der Überwindung interpersoneller und psychosozialer Stressoren helfen.

Klerman nahm an, dass eine Depression in einem sozialen und interpersonellen Kontext steht, der maßgeblich Verlauf, Therapieansprechen und Prognose mitbestimmt.

Die Therapie greift zwischenmenschliche Probleme auf: Konflikte, Rollenwechsel, Trauer, Beziehungsdefizite. Gewöhnlich konzentriert sich die IPT auf einen dieser Bereiche.

Die Interpersonelle Psychotherapie umfasst in der Regel 12 bis 20 Sitzungen innerhalb von drei bis vier Monaten. Sie ist in ihrem Vorgehen klar strukturiert und konzentriert sich auf gegenwärtige Probleme. In der Anfangsphase gilt es eine tragfähige therapeutische Beziehung aufzubauen, die neben Psychoedukation des Patienten auch das Erstellen eines interpersonellen Inventars zur Schwerpunktbestimmung umfassen.

Das interpersonelle Inventar dient der Analyse der für den Patienten wesentlichen zwischenmenschlichen Beziehungen und ihr Zusammenhang mit der aktuellen Symptomatik. Dies ermöglicht gleichzeitig die Erarbeitung des Behandlungsschwerpunktes aus einem der vier Problembereiche (siehe oben).

In der mittleren Phase wird der ausgewählte Problembereich bearbeitet. Zunächst sind Techniken zur Klärung, Problemaktualisierung und Ressourcenaktivierung von Interesse, die später durch Möglichkeiten zur Bewältigung ergänzt werden.

In der Beendigungsphase wird die gesamte Therapie nochmals zusammengefasst. Der Patient wird weiter stabilisiert und auf die Zukunft vorbereitet, indem ihm die eigenen Fähigkeiten bewusst gemacht sowie Bewältigungsstrategien und Warnsymptome aufgezeigt werden (Brunstein-Klomek et al., 2007).

Um die Effektivität der Interpersonellen Psychotherapie zu untermauern, wurde eine erste Untersuchung zu diesem Sachverhalt von Weissman vorgenommen. Es

standen die drei Therapieoptionen IPT, Amitriptylin und IPT+Amitriptylin zur Verfügung. Das Outcome zeigte, dass es nur geringe Unterschiede zwischen IPT und Pharmakotherapie gab, allerdings die Kombination von beiden Verfahren am erfolgreichsten war (Weissman, 1979).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedrigen Werten in der REM-Dichte sowie niedrigen „Delta-Werten“ in der Powerspektralanalyse besser auf Psychotherapie ansprachen (Göder et al., 2007).

1.2.3. Depression und Schlaf

Depressionen zeigen als Erstsymptom meist Schlafstörungen. Diese bilden neben der depressiven Stimmung oft die größte Beeinträchtigung für die Patienten.

Charakteristische Veränderungen im Schlaf-EEG sind eine gestörte Schlafkontinuität, ein verminderter Tiefschlafanteil im ersten Schlafzyklus, REM-Schlaf-Disinhibition mit einer verkürzten REM-Latenz und einer erhöhten Augenbewegungsdichte in den REM-Phasen. Hinzu kommen eine verlängerte Einschlaf Latenz, vermehrte Wachperioden in der Nacht und frühmorgendliches Erwachen (Riemann, 2007).

Hinsichtlich Slow Wave Sleep Anteil und REM-Latenz zeigte sich, dass sich bis Mitte 40 keine Unterschiede zwischen gesunden und depressiven Probanden ergaben (Lauer, 1991). Jedoch war die REM-Dichte bei den erkrankten Teilnehmern in jedem Alter erhöht und wurde als möglicher Marker bei Depressionen angenommen.

In den letzten Jahren wurde auch vermehrt der Non-REM-Schlaf untersucht. Die Veränderungen des Tiefschlafs wurden als prognostischer Marker für den Erfolg von Pharmako- und Psychotherapien vermutet. So konnte gezeigt werden, dass, je höher die Deltaaktivität als Marker für Tiefschlaf in den ersten beiden Schlafzyklen war, desto besser war das therapeutische Outcome (Kupfer, 1990).

Veränderte Schlafregulationsmodelle

Auf der Basis des reziproken Interaktionsmodells nach Hobson und McCarley bewiesen Studien mit verschiedenen Cholinesterasehemmern wie Galantamin (Riemann, 1994), dass depressive Patienten nach deren Applikation vorverlagerten REM-Schlaf zeigten. Weiterhin wurde durch die Medikamentengabe die Schlafkontinuität gestört und eine erhöhte REM-Dichte gemessen.

Unabhängig von den Veränderungen in der Schlafarchitektur konnte mithilfe dieses veränderten Schlafregulationsmodells eine Verbindung zu anderen psychobiologischen Erklärungsansätzen wie der Transmitterimbalance hergestellt werden.

1.2.4. Neuropsychologie der Depression

In den Klassifikationssystemen DSM IV und ICD-10 werden zur Diagnose der Major Depression auch Symptome wie Konzentrationsstörungen und eine verringerte Fähigkeit zu denken herangezogen.

Schon lange wurde deshalb und insbesondere zur Differenzierung von affektiver Störung und Demenz neuropsychologische Forschung betrieben. Aufgrund der zum Teil ähnlichen Profile in der Neuropsychologie werden solche Defizite bei depressiven Patienten auch als Pseudodemenz bezeichnet.

Besonders im Alltag beklagen Patienten kognitive Einschränkungen. Diese werden meist sehr unspezifisch geäußert und führen zu einer allgemeinen Reduktion der Lebensqualität.

Die Beeinträchtigung exekutiver Funktionen, besonders im Bereich der kognitiven Flexibilität, konnte bei Depressionen gut nachgewiesen werden (Burt, Zembler & Niederehe, 1995).

Kognitive Flexibilität beschreibt die Fähigkeit zu verstehen sowie Denk- und Verhaltensweisen auf der Basis von Wahrnehmungen, Denkprozessen oder Situationsanforderungen umzustellen und anzupassen. Um diese Eigenschaft zu bewerten, werden beispielsweise TAP-Reaktionswechselltest, Trail Making Test, und die Tests zur Wortflüssigkeit und figuralen Flüssigkeit herangezogen.

Zu Bedenken ist, dass durch die Antriebslosigkeit depressiver Patienten fälschlicherweise neuropsychologische Defizite erklärt werden. Jedoch ist meist das Gegenteil der Fall: die Patienten möchten Erwartungen gerecht werden und setzen sich infolge dessen stark unter Druck. Dies interferiert mit der Bearbeitung der Aufgaben und führt so zu schlechteren Testergebnissen und vor allem zu einer qualitativ schlechteren Genauigkeit der Lösung der Aufgabe (Elliot, 1996).

1.3. Gedächtnis und Schlaf

Jeder Vorgang, bei dem wir etwas lernen, ist ein Ausdruck von Neuroplastizität, allerdings bedeutet Plastizität nicht gleich lernen.

Dabei folgen neuroplastische Vorgänge der Hebb-Regel, die besagt, dass, wenn ein Axon des Neurons A das Neuron B erregt und wiederholt oder anhaltend die Erregung von Neuron B bewirkt, die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht wird.

Gleichzeitig bedeutet dies auch, dass bei Stärkung der Verbindung von aktiven Neuronen umgebende Nervenfasern geschwächt werden oder durch Apoptose zugrunde gehen.

Dieser andauernde Abbau und Aufbau von Nervenverbindungen findet sich im gesamten Gehirn und ist die biologische Basis zum Lernen.

Lernen bedeutet auch Informationen bei Bedarf abzurufen. Da die Inhalte sich jedoch unterscheiden, werden ihnen verschiedene Gedächtnisformen zugewiesen.

Damit die Informationen gespeichert werden, sind folgende Prozesse notwendig:

- Abspeichern der neuen Information durch Übersetzung des Reizes in einen neuronalen Code (Encodierung)
- Bewahren der Information (Konsolidierung)
- Rekonstruktion oder Reproduktion der Information zu einem späteren Zeitpunkt (Abruf)

Abhängig von der Art des zu speichernden Sachverhaltes wird das Langzeitgedächtnis in prozedurales Gedächtnis und deklaratives Gedächtnis unterschieden.

Das prozedurale Gedächtnis wird auch Verhaltensgedächtnis oder implizites Gedächtnis genannt. Es ermöglicht die Wiedergabe von Fertigkeiten und Verhaltensweisen. Dazu zählen Dinge wie Schwimmen oder Klavier spielen.

Das deklarative Gedächtnis wird auch als Wissensgedächtnis oder explizites Gedächtnis bezeichnet. Es speichert Tatsachen und Ereignisse in zwei Kategorien: das semantische Gedächtnis, das für das Weltwissen zuständig ist (z.B. „Die Vereinigten Staaten sind Mitglied der NATO“) und das episodische Gedächtnis, das

biografische Informationen (z.B. Erinnerung an den Schulabschluss, Anzahl der Geschwister) enthält.

Wichtige anatomische Strukturen in der Gedächtnisbildung sind der Hippocampus, das Cerebellum, die Amygdala und der Kortex. Auch wenn das prozedurale Gedächtnis überwiegend mit dem Kleinhirn und den Basalganglien assoziiert ist und das deklarative Gedächtnis mit dem Hippocampus, zeigt sich bei der Speicherung von Informationen, dass beide Systeme nur integrativ funktionieren können.

Die Forscher Wilson und McNaughton (1994) nahmen an, dass Informationen durch synaptische Umstrukturierung im Hippocampus in der Wachphase vorläufig gespeichert werden. Im Tiefschlaf werden die Daten durch Reaktivierung der gleichen neuronalen Netzwerke des Hippocampus an den Kortex weitergegeben. Andere Studien ließen vermuten, dass im REM-Schlaf prozedurales Wissen und im Non-REM-Schlaf deklarative Inhalte konsolidiert werden (Plihal & Born, 1997).

1.4. Ziele und Fragestellung der Arbeit

Diese Studie untersucht neuropsychologische Leistungen depressiver Patienten im Verhältnis zum Schlaf während der Therapie mit Interpersoneller Psychotherapie, serotonerger Therapie mit Citalopram und noradrenerger Therapie mit Reboxetin.

Es bestehen folgende Fragestellungen:

1. Zeigen Patienten, deren Wert in der Hamilton Depressionsskala nach vierwöchiger Therapie auf unter 50% des Ausgangswertes sank (Response), Unterschiede in ihren neuropsychologischen Leistungen vor Therapiebeginn verglichen mit den Patienten, die diesen Therapieerfolg nicht erreichten (= Non-Responder)?
2. Gibt es weitere Parameter, die als Prädiktoren für den Therapieerfolg herangezogen werden können?
3. Gibt es hinsichtlich prädiktiver Werte zur Therapieresponse Unterschiede zwischen den Therapieverfahren?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden depressive Patienten polysomnographisch und neuropsychologisch untersucht.

Die gesamte Datenerhebung wurde im Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel vorgenommen. Der Zeitraum der Studie belief sich auf ca. 26 Monate.

Es erfolgte eine ausführliche psychiatrische Anamneseerhebung inklusive früherer somatischer und psychiatrischer Erkrankungen. Die Diagnose einer Major Depression nach DSM IV wurde mithilfe strukturierter klinischer Interviews (SCID I und II) gestellt. Weiterhin wurde der Schweregrad der Depression mittels Hamilton Depressions-Scala (HAMD) und Beck-Depressions-Inventar (BDI), als Selbstbeurteilungsskala, ermittelt.

Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Patienten über Ziel und Durchführung der Untersuchungen, welche die Teilnehmer durch ihre schriftliche Einverständniserklärung bestätigten. Zum Studieneinschluss waren alle Patienten sowohl im pharmakologischen als auch psychotherapeutischen Sinne unbehandelt.

Einschlusskriterien:

1. Vorliegen einer Major Depression nach DSM IV
2. Hamiltonwert ≥ 18 bei Einschluss
3. Alter < 45 Jahre
4. Einverständnis zur Studienteilnahme („informed written consent“) und gute Compliance

Ausschlusskriterien:

1. psychotische Symptomatik
2. akute Suizidalität
3. kognitive Einschränkung

4. Drogeneinnahme oder andere psychotrope Medikation

Es erfolgte weiterhin eine gründliche körperliche internistisch-neurologische Untersuchung, Blutentnahmen zur Bestimmung klinisch relevanter Laborparameter (Blutbild, Quick, Leberwerte, Schilddrüsenwerte, Nierenwerte, Entzündungszeichen) und eine Urinuntersuchung.

2.1.1. Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten

45 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 40 Patienten haben die Studie beendet. Es nahmen 26 Frauen und 14 Männer im Alter von 19 bis 44 Jahren teil.

2.2. Studienaufbau

Die Patienten verbrachten innerhalb von vier Wochen sechs Nächte im Schlaflabor. Jeder Raum war abgedunkelt und mit einer Restlichtlampe, einer Klingel und Videoüberwachung ausgestattet. Sie ermöglichten ständigen Kontakt zum Patienten sowie dessen Beobachtung aus der Zentrale. Dort befanden sich das EEG-Aufzeichnungsgerät und die Überwachungsmonitore.

Die Patienten verbrachten immer zwei aufeinander folgende Nächte, Adaptations- und Studiennacht, im Schlaflabor. Dabei diente die erste Nacht der Eingewöhnung (Adaptation) an die neue Umgebung und die Untersuchungsbedingungen. Bereits in dieser Nacht wurden Elektroden nach dem 10-20-System auf dem Kopf angebracht um die Adaptation zu fördern.

Die zweite Nacht war die Studiennacht (t_0 , t_1 , t_2). Zunächst erfolgte eine neuropsychologische Testung gegen 21:00, die im Folgenden genauer beschrieben wird:

- Abends:**
1. Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), nur t_0 und t_2
 2. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), jeweils in verschiedenen Versionen

3. Spiegelzeichnen
4. Trail Making Test A und B (TMT)

Diese Testung dauerte zwischen 20 bis 30 Minuten. Um die subjektive Einschätzung der Schlafqualität zu erfassen sowie einen Eindruck der Befindlichkeit zu erhalten, wurden sowohl der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) in der zweiten und sechsten Nacht als auch der Schlafragebogen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) jeden Abend und Morgen im Schlaflabor von den Patienten ausgefüllt.

Gegen 21.30 wurden die Elektroden am Kopf angebracht. Die Patienten konnten ihren Schlafgewohnheiten entsprechend entscheiden, wann sie das Licht löschten. So begann die Aufzeichnung mittels Polysomnographie zwischen 22:00- 24:00.

In der Regel wurden die Patienten gegen 6:30 geweckt und die Aufzeichnung beendet. Die Elektroden wurden entfernt und die Patienten füllten das Morgenprotokoll der DGSM aus. Anschließend wurde eine erneute neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Weiterhin wurde den Patienten Blut abgenommen um daraus CREB (cAMP-response-element-binding-protein) zu isolieren.

Vormittags wurden weitere Tests durchgeführt, die im Folgenden aufgeführt werden:

- Regensburger Wortflüssigkeitstest (semantisch und formallexikalisch)
- Fünf-Punkte-Test
- TAP-Alertness
- TAP-Reaktionswechsel-Test
- Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, nur t_0

Zusätzlich wurden zur Depressionserfassung HAMD und BDI an t_0 , t_1 und t_2 durchgeführt.

Die Patienten schliefen zwei Nächte vor Therapiebeginn (t_0), eine Woche nach Therapiebeginn (t_1) und vier Wochen nach Therapiebeginn (t_2).

Gleichzeitig erfolgte mit 14 Patienten eine interpersonelle Psychotherapie, 13 Patienten erhielten den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram, 13 Patienten bekamen eine Therapie mit dem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin gemäß den Behandlungsleitlinien für affektive Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN).

Die Zuordnung der Patienten zu einer Therapieform erfolgte per Los.

2.2.1. Depressionserfassung

Die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) wurde 1960 von Max Hamilton zur Fremdbeurteilung des Schweregrades einer Depression entwickelt. Sie ist heute einer der am meisten eingesetzten Skalen zur quantitativen Erfassung einer Depression.

Der Fragebogen besteht aus 17 Fragen, die sich auf die Symptomatik der Depression beziehen. Der Untersucher kann dabei je nach den Angaben des Patienten zwischen abgestuften Antwortmöglichkeiten auswählen.

Insgesamt sind 68 Punkte möglich. Ab 15 Punkten gilt ein Patient als depressiv. Als remittiert wird ein Patient bezeichnet, der an 2 Beobachtungszeitpunkten hintereinander ≤ 7 Punkte in diesem Test aufweist.

Als Eigenbeurteilungsskala wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI) zusätzlich zur Messung der Schwere der Depression hinzugezogen. Es wurde 1961 von A. T. Beck entwickelt und erfragt 21 Symptomenkomplexe (Items) der Depression. Diese unterteilen sich in vier Antwortmöglichkeiten, je nach Intensität beziehungsweise Ausmaß der Depression. Ein Punktesystem ermöglicht die Einteilung in folgende Schweregrade: „nicht vorhanden“, „mäßig“ und „schwer“.

Es sind maximal 63 Punkte möglich. Ab 11 Punkten gilt ein Patient als depressiv.

2.2.2. Polysomnographie

Die Schlafableitung und Schlafauswertung erfolgten nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales.

EEG: Gemäß dem Standard werden Elektroden nach dem 10-20-System an die Positionen F3, F4 (Frontalregion), C3, C4 (Centralregion), P3 und P4 (Parietalregion) mit Collodium befestigt. Zusätzlich wurden die Punkte Fp1 und Fp2 (supraorbital) mit Napf-Elektroden geklebt. Diese wurden wie folgt gegen Referenzelektroden verschaltet: C3-A2, C4-A1, Fp1-F3, Fp2-F4, F3-C3, F4-C4, C3-A1, C4-A2

Zusätzlich wurden zwei EOG-Kanäle jeweils lateral vom Auge links oberhalb und rechts unterhalb des Auges gegen ein Mastoid verschaltet (Pg1-A1 und Pg2-A2).

Unterhalb des Kinns wurden zwei EMG-Elektroden angebracht sowie zwei EKG-Elektroden unterhalb des Schlüsselbeins.

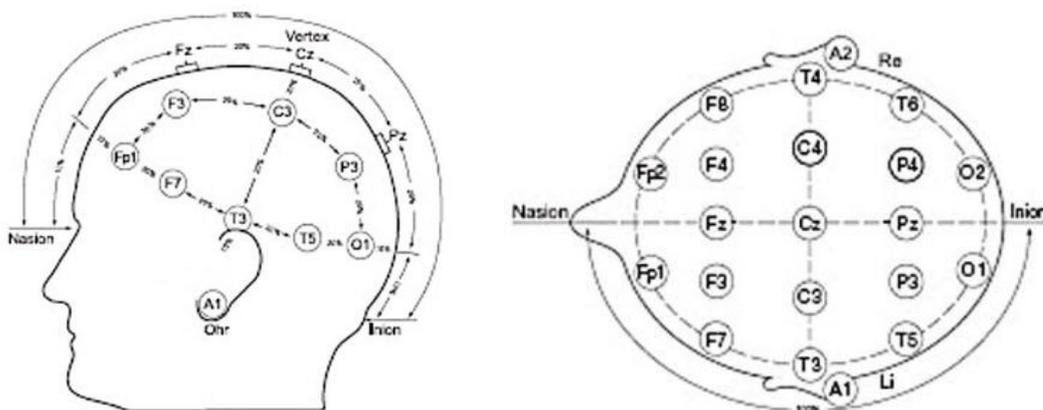


Abbildung 2: Elektrodenpositionierung nach dem 10-20-System

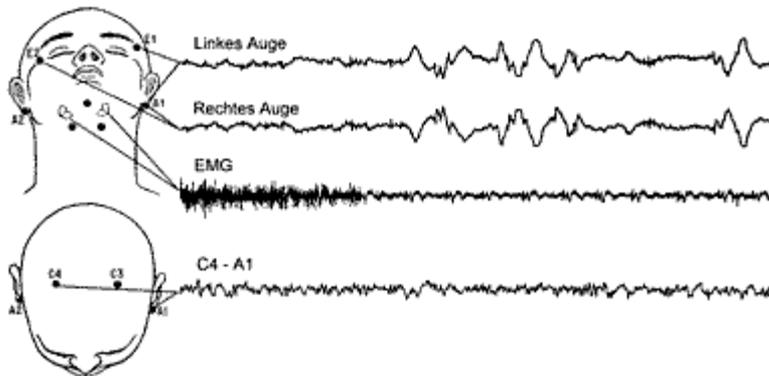


Abbildung 3: Position der Elektroden für die Ableitung von EOG, EMG und EEG für die Polysomnographie (Originalabbildung von Rechtschaffen und Kales 1968)

2.2.3. Schlafauswertung

Während in der Standarddiagnostik lediglich die Punkte C3 und C4 von Bedeutung sind, wurden in der Studie zur speziellen Untersuchung lokaler und globaler Hirnaktivität mittels Powerspektren sechs zusätzliche EEG-Elektroden abgeleitet und ausgewertet.

Das EEG wurde mit einem 8-Kanal-Polysomnographen aufgenommen, dessen Sensitivität bei $7\mu\text{V}/\text{mm}$ und Zeitkonstante bei $0,3\text{s}$ liegt. Gemäß der Verstärkereinstellung von Rechtschaffen und Kales wird ein Tiefpass von 70 Hz und ein Notchfilter von 50 Hz zur Unterdrückung der üblichen technischen Störfrequenzen verwendet. Eine PC-Analog-Digital-Wandlerkarte zeichnete die mit einer Frequenz von 200 Hz registrierten Signale auf einem Computer auf.

Das so entstandene Schlaf-EEG ermöglichte dem qualifizierten Personal des Schlaflabors die Erstellung eines Hypnogramms.

Weiterhin dienten folgende Schlafparameter der Auswertung:

1. Bettzeit: gesamte im Bett verbrachte Zeit
2. Einschlafzeit: Zeit vom Löschen des Lichts bis zum erstmaligen Auftreten von Schlafstadium 2
3. Gesamtschlafzeit: Schlafperiodendauer minus der intermittierenden Wachzeit

4. Schlafeffizienz: Verhältnis von Gesamtschlafzeit zu im Bett verbrachter Zeit in Prozent
5. Latenz Schlafstadium 3: Zeit vom Einschlafen bis zur ersten Epoche von Schlafstadium 3
6. REM-Latenz: Zeit vom Einschlafen bis zum erstmaligen Auftreten von REM-Schlaf
7. Gesamt REM-Dichte: Anzahl der 3s Miniepoche mit schnellen Augenbewegungen geteilt durch die Gesamtzahl der 3s Miniepochen im REM-Schlaf
8. Anzahl der Wachperioden
9. Dauer des Schlafstadiums 2
10. Dauer der Schlafstadien 3 und 4
11. Dauer des REM-Schlafes
12. Anzahl der Arousals
13. Anzahl der Arousals pro Stunde

2.2.4. Schlafragebögen

2.2.4.1. Abend- und Morgenprotokoll der DGSM

Das Abend- und Morgenprotokoll der DGSM umfasst 19 Fragen, die sich auf die aktuelle Verfassung des Patienten jeweils am Abend und Morgen beziehen. In die Auswertung wurden nur die Fragen hinsichtlich der Stimmung und der Müdigkeit eingeschlossen. Je besser sich der Patient fühlte, desto mehr Punkte erhielt er.

2.2.4.2. Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der Pittsburgher Schlafqualitätsindex erfasst die Schlafgewohnheiten der letzten zwei Wochen sowie die subjektive Einschätzung der Schlafqualität. 19 Fragen beziehen sich auf die Selbsteinschätzung, fünf Fragen erfassen auch Fremdeinschätzungen wie Schnarchen und Atempausen. Es können zwischen 0 und 21 Punkten erreicht werden. Je kleiner der Punktwert, desto höher die Schlafqualität.

2.2.5. Neuropsychologische Testung

Im Verlauf der Studie wurden in Beziehung zum Schlaf verschiedene Gedächtnistests durchgeführt, um verschiedene Funktionen beispielsweise des prozeduralen oder deklarativen Gedächtnisses zu bestimmen.

a) Deklaratives Gedächtnis

- Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (ROCF)

Am Abend wurden die Patienten gebeten, die Figur in Abb. 4 oder Abb. 5 abzuzeichnen. Papier und Bleistift waren vorhanden, ein Radiergummi wurde nicht zur Verfügung gestellt. Vorlage und Zeichnung (copy) wurden nach Beendigung eingesammelt. Am Morgen musste der Patient die Figur aus dem Gedächtnis reproduzieren (recall).

Die Patienten zeichneten in der ersten Studienacht die Rey-Osterrieth-Figure (Abb. 4) und in der dritten Studienacht die Taylor-Figure (Abb. 5).

Beide Figuren unterteilen sich in 18 Details, die hinsichtlich ihrer Vollständigkeit und Lokalisation bewertet werden. Es sind maximal 36 Punkte zu erreichen.

Dieser Test prüft das deklarative nonverbale Gedächtnis (Spreen & Strauss 1998).

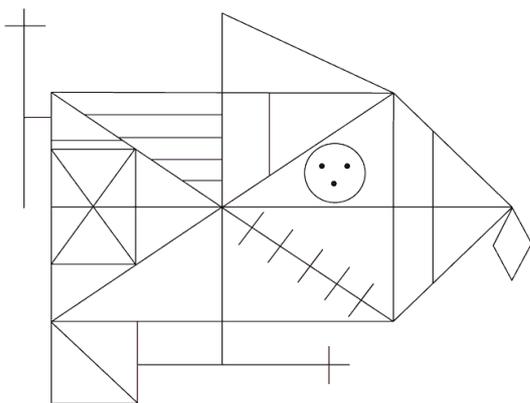


Abbildung 4: Rey-Osterrieth-Figure

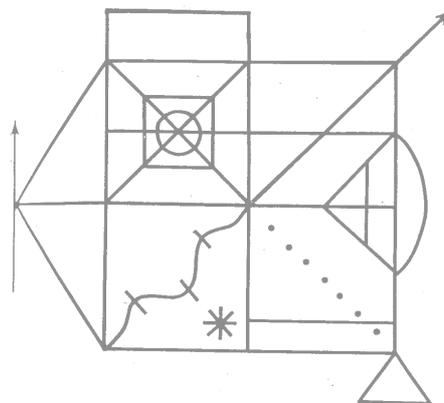


Abbildung 5: Taylor-Figure

b) Verbales Gedächtnis

- Verbaler- Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT)

Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest prüft das Gedächtnis in drei Qualitäten: verbales Lernen, Wiedererkennensleistung und Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung.

Den Patienten wurde am Abend eine Liste mit 15 Wörtern vorgelesen, von denen sie sich so viele wie möglich merken sollten. Nachdem die Liste vorgelesen wurde, sollten die Patienten die Wörter nennen, an die sie sich erinnerten.

Falls nicht alle 15 Wörter reproduziert wurden, wurde die Liste nochmals vorgelesen und die Patienten gaben alle Wörter wieder, an die sie sich erinnerten (Tabelle 1). Unabhängig davon, ob sie das Wort im vorhergehenden Durchgang bereits genannt hatten.

Insgesamt waren bis zu fünf solcher Durchgänge möglich. Wurden bereits in weniger als fünf Durchgängen alle 15 Wörter genannt, wurde der Test beendet.

Am Morgen wurden die Patienten gebeten die Wörter aus der Liste zu nennen, an die sie sich erinnerten, um die Abrufleistung zu ermitteln. Die Liste wurde nicht nochmals vorgelesen.

Danach wurde den Patienten eine Wiedererkennensliste mit 50 Begriffen vorgelesen, in denen die 15 Wörter aus der Liste vom Vorabend in willkürlicher Reihenfolge enthalten waren. Die Patienten wurden gebeten durch „Ja,, oder „Nein“ zu sagen, ob das genannte Wort in der Liste enthalten war oder nicht. Es wurden alle „Ja“-Antworten durch ankreuzen protokolliert.

In die Auswertung wurde die Lernleistung (Σ Dg1-Dg5), die Wiedererkennensleistung und die Abrufleistung/Retention (Dg5-Dg7) einbezogen.

Tabelle 1: Auszug aus dem Protokollbogen A des VLMT

Liste A		Dg 1	Dg 2	Dg 3	Dg 4	Dg 5
Trommel	1					
Vorhang	2					
Glocke	3					
Kaffee	4					
Schule	5					
Eltern	6					
Mond	7					
Garten	8					
Hut	9					
Bauer	10					
Nase	11					
Truthahn	12					
Farbe	13					
Haus	14					
Fluss	15					
	16					
	17					
	18					

c) Prozedurales Gedächtnis

- Spiegelzeichnen

Die Patienten zeichneten am Abend und am Morgen ein Dreieck und einen Stern (Abb. 6) nach. Dabei erfolgte die visuelle Kontrolle nur über einen Spiegel. Ziel des Tests ist es möglichst wenig Übertritte über die vorgegebenen Linien in möglichst kurzer Zeit zu haben. Die Problematik dieses Tests liegt in der konkurrierenden Wahrnehmung beim Blick in den Spiegel. Das heißt, dass bei einer Bewegung in die Tiefe des Raumes das visuelle System eine zentrifugale Bewegung meldet, allerdings das propriozeptive System eine zentripetale Bewegung registriert.

Die Auswertung erfolgte durch das Zählen der Übertritte. Hatte ein Patient beim Zeichnen des Dreiecks mehr als sechs Übertritte, musste er das Dreieck noch einmal zeichnen, solange bis er weniger als sechs Übertritte hatte. Erst dann wurde der Stern gezeichnet.

Dieser Test wurde am Morgen in identischer Reihenfolge wiederholt.

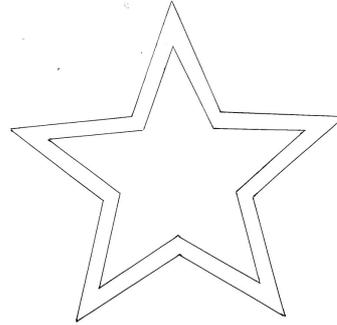
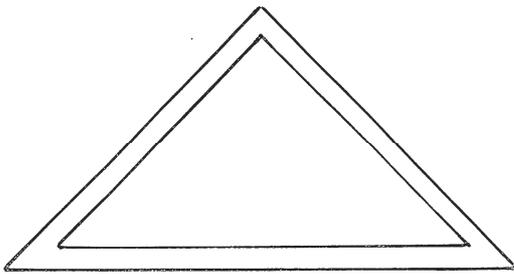


Abbildung 6: Figuren für den Spiegelzeichnen-Test Dreieck und Stern

d) Konzentration und Aufmerksamkeit

Trail Making Test Teil A

Der Trail-Making-Test (TMT) überprüft die visuelle Wahrnehmungsgeschwindigkeit. Auf einem Papierblatt im Format DIN A4 befinden sich die Zahlen 1 bis 25 in willkürlicher Reihenfolge. Aufgabe des Patienten war es morgens und abends in möglichst kurzer Zeit die Zahlen der Reihe nach zu verbinden. In die Auswertung floss die Zeit ein.

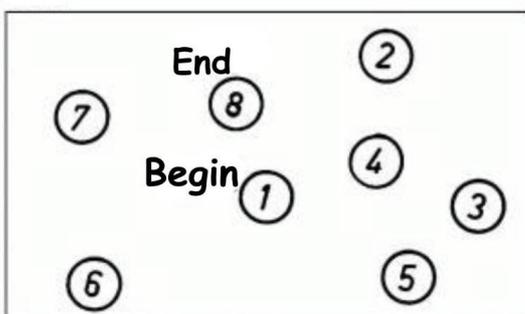


Abb. 7: Ausschnitt aus TMT-A

Trail Making Test Teil B

Dieser Test erfasst zusätzlich die Aufmerksamkeit und die Konzentration.

Auf einem Papierblatt im Format DIN A4 befinden sich die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L in willkürlicher Reihenfolge. Aufgabe des Patienten war es in möglichst kurzer Zeit die Zahlen und Buchstaben abwechselnd der Reihe nach zu verbinden (z.B. 1-A-2-B-3-C-4-D usw.). Auch hier floss in die Auswertung die Zeit ein.

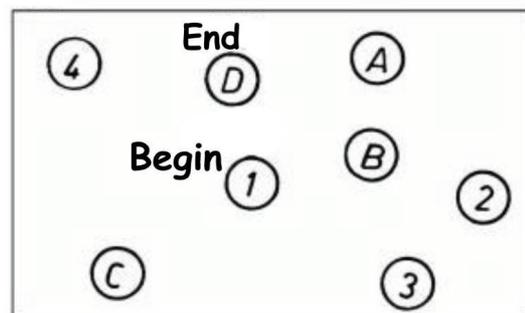


Abb. 8: Ausschnitt aus TMT-B

e) Visuelle Analogskala

Der Patient sollte zu vier Aspekten seine Stimmung auf entsprechenden visuellen Analogskalen angeben. Die Skalen sind jeweils 100 mm lang. Die Auswertung erfolgte, indem abgelesen wurde, bei wie viel Millimeter der Patient seine Angabe gemacht hatte. Diese Erfassung erfolgte abends und morgens nach der Testung. (Abbildung 10 im Anhang)

f) exekutive Funktionen

- Regensburger-Wortflüssigkeits-Test

Zur Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit wurde der Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT) von Aschenbrenner eingesetzt. Hierbei werden in zwei Minuten Lösungen verbal generiert.

Die Patienten geben beim Untertest zur formallexikalischen Wortflüssigkeit nur Wörter mit S, P, M, K oder B an. Bei der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit werden entweder nur Vornamen, Tiere, Lebensmittel, Berufe oder Hobbys genannt. Der formallexikalische Kategorienwechsel wird durch abwechselndes Nennen von Wörtern mit den Anfangsbuchstaben G und R oder H und T überprüft und der semantische Kategorienwechsel erfordert das Nennen von Sportarten und Früchten oder Kleidungsstücken und Blumen im Wechsel. Diese umfangreiche Testung ermöglicht parallele Messungen für beide Formen der Wortflüssigkeit.

Somit ermöglicht der RWT eine umfassende und flexible Möglichkeit zur Erfassung aller Varianten der Wortflüssigkeit.

g) Aufmerksamkeit

- Alertness-Test aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Dieser Test wurde computergestützt durchgeführt. Auf einem Bildschirm erschien in verschiedenen Zeitabständen ein Kreuz. Aufgabe des Patienten war es sobald das Kreuz erschienen war eine Taste zu betätigen. Da der Finger bereits vorher

auf der Taste lag, reichte eine minimale Bewegung aus. Bei falschem oder zu frühem Betätigen der Taste erklang ein Fehlersignal und eine Anweisung erschien auf dem Bildschirm.

Es wurden zwei Serien mit vorhergehenden Warnton (A) und zwei ohne (B) in einem A-B-B-A-Design durchgeführt. Dabei entsprachen die Reaktionszeiten ohne Warnton dem allgemeinen Aktivierungsniveau (tonische Alertness) und die Reaktionszeiten mit Warnton einer phasischen Alertness.

- Reaktionswechsel-Test aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Bei diesem Test erschienen gleichzeitig eine Zahl und ein Buchstabe nebeneinander. Sie wechselten allerdings unregelmäßig die Seite. Dem Patienten wurden zwei Tasten zur Verfügung gestellt: die linke Taste für den linken Teil des Bildschirms und die rechte Taste für die rechte Bildschirmhälfte. Die Finger lagen wieder auf den Tasten.

In **Untertest 2** stellte die Zahl den Zielreiz dar. Der Patient wurde aufgefordert, so schnell wie möglich die Taste zu drücken, auf deren Seite die Zahl erscheint. Die Zahl erschien dabei in unregelmäßiger Folge links oder rechts.

In **Untertest 3** wechselte der Zielreiz. Der Proband wurde aufgefordert, zuerst die Taste auf der Seite des Buchstabens, beim nächsten Durchgang die Taste auf der Seite der Zahl und darauf wieder die Taste auf der Seite des Buchstabens zu betätigen (und so weiter). So wechselten sich Buchstabe und Zahl als Zielreiz ab. Der Untertest 3 erforderte einen Kriterienwechsel („set shift“) und ein motorisches Umschalten, Untertest 2 dagegen nur ein motorisches Umschalten. Dies ermöglichte eine Unterscheidung zwischen motorischer und reaktiver kognitiver Flexibilitätsminderung.

h) nonverbale Flüssigkeit

- Fünf Punkte Test

Der Fünf-Punkte-Test wurde von M. Regard 1982 an der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich entwickelt.

Der Patient erhielt ein DIN A4 Blatt, auf dem quadratische Felder aufgezeichnet sind. In diesen Feldern sind fünf Punkte in regelmäßiger Anordnung vorgegeben (siehe Abbildung 9).

Aufgabe des Patienten war es durch Verbinden von jeweils zwei Punkten beliebig viele Linien in diesem Quadrat einzuzichnen und so eine Fünf-Punkte-Figur zu erzeugen. Für die Erfüllung der Aufgabe wurden drei Minuten zur Verfügung gestellt, wobei die Verbindung der fünf Punkte in jedem Feld anders sein sollte. In der Auswertung wurden richtige Figuren und Fehler ermittelt und daraus ein Perseverationsindex errechnet:

$$\text{Perseverationsindex} = \frac{\text{Fehler} \times 100}{(\text{Richtige} + \text{Falsche})}$$

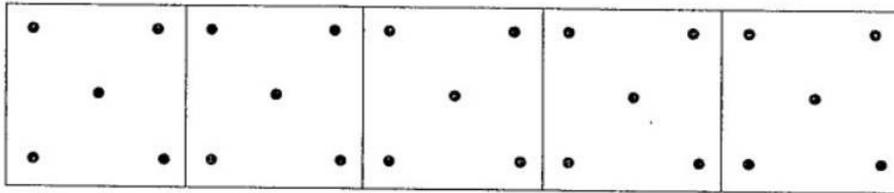


Abbildung 9: Auszug aus dem Fünf-Punkte-Test

i) Intelligenz

- Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B

Dieser Test wurde nur zum Zeitpunkt t_0 durchgeführt und diente der Überprüfung der Intelligenz. Aufgabe des Patienten ist es unter fünf Wörtern in einer Zeile das Wort zu finden, dass in der deutschen Sprache vorkommt.

Insgesamt gibt es 37 Zeilen mit aufsteigendem Schwierigkeitsgrad. Bei der Auswertung ist jedes richtige erkannte Wort ein Punkt.

2.2.6. Statistik

Das Statistikprogramm SPSS 14 wurde verwendet, um die Daten darzustellen und auszuwerten. Als deskriptives Maß der Statistik erfolgte die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen für die Beschreibung der Variablen.

Um die Gruppe der Responder mit der Gruppe der Non-Responder zu vergleichen, wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung der Daten ein zweiseitiger t-Test bei unabhängigen Stichproben eingesetzt.

Signifikanz wurde für einen p-Wert im t-Test $\leq 0,05$ definiert. Von einem statistischen Trend wurde bei einem p-Wert im t-Test von $\leq 0,1$ ausgegangen.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv bestand ursprünglich aus 45 depressiven Patienten ohne psychiatrische Nebendiagnose.

Fünf Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie ohne Angabe von Gründen die Studie abbrachen oder nicht zu den vereinbarten Terminen im Schlaflabor erschienen.

Die verbleibenden 40 Patienten wurden sowohl ambulant (N = 26) als auch stationär (N = 14) behandelt.

Das Durchschnittsalter betrug 31,7 Jahre (Spannweite 19 – 44 Jahre), 24 Patienten waren weiblich und 16 männlich.

Die Ausprägung der Depression wurde mit Hilfe der Hamilton Depressionsskala erfasst und im Verlauf der Studie zur Beurteilung der Response herangezogen. Der Mittelwert bei Studienbeginn lag bei 21 (Spannweite 15 – 29, siehe Tab. 2).

Ein Patient benötigte zu Studienbeginn zur Nacht als Begleitmedikation Zolpidem, ein Patient nahm bei Jodmangel-Hypothyreose Jodid 200µg, ein Patient nahm Thyronajod 100µg ein. Vier Teilnehmer nahmen orale Kontrazeptiva ein (siehe Tab. 3).

Tabelle 3 zeigt die Therapie der Studienteilnehmer sowie die Begleitdiagnosen und Begleitmedikationen. 14 Patienten erhielten eine Interpersonelle Psychotherapie, weitere 13 den selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer Cipramil und 13 Patienten den selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer Edronax.

Tabelle 2: Geschlechts- und Altersverteilung, HAMD-Wert bei Einschluss, Schulbildung und psychiatrische Vorgeschichte

Pat. Nr.	HAMD	Geschlecht	Alter	Schulbildung	Erkrankungsdauer	Anzahl früherer Episoden
1	16	M	27	13	9 Monate	5
2	18	M	31	13	5 Wochen	1
3	20	W	22	10	2 Monate	1
4	18	M	40	10	2 Monate	1
5	24	W	33	10	5 Monate	1
6	18	M	24	12	4 Monate	1
7	19	M	26	13	4 Monate	0
8	18	W	40	10	11 Monate	2
9	18	W	33	10	1 Jahr	0
10	18	M	24	13	4 Wochen	0
11	27	W	26	10	6 Monate	1
12	27	W	25	13	2 Monate	2
13	22	W	19	13	4 Monate	0
14	16	W	22	13	9 Monate	1
15	24	M	21	13	2 Monate	0
16	19	W	34	13	1,5 Jahre	3
17	18	W	39	9	2 Jahre	0
18	21	W	39	9	3 Monate	3
19	20	W	21	12	1 Jahr	0
20	20	M	27	13	4 Monate	0
21	22	M	44	13	6 Monate	2
22	24	W	30	12	3 Wochen	0
23	25	W	29	13	2 Monate	0
24	16	W	37	13	2 Wochen	0

25	23	M	40	13	3 Wochen	2
26	22	M	41	13	4 Monate	0
27	21	M	36	13	4 Wochen	1
28	23	M	22	10	6 Monate	1
29	19	W	37	10	1-1,5 Jahren	1
30	17	W	43	10	10 Monate	2
31	22	W	26	13	1 Monat	2
32	25	W	36	9	9 Monate	1
33	15	M	25	9	9 Monate	1
34	22	W	44	13	10 Monate	1
35	19	M	38	10	1 Jahr	1
36	22	M	39	13	2 Wochen	1
37	19	W	26	13	1,5-2 Jahre	0
38	25	W	41	13	8 Monate	0
39	28	W	32	13	3 Monate	1
40	29	W	28	13	1 Monat	1

M = männlich; W = weiblich; HAMD: Hamilton Depressionsskala; o = keine früheren Episoden;
 9 = Hauptschule; 10 = Realschule; 12 = Fachhochschulreife; 13 = Abitur

Tabelle 3: Übersicht über Therapie, Begleiterkrankung und Begleitmedikation

Nummer	Therapie	Andere Erkrankungen	andere Medikamente
1	SSRI	-	-
2	SSRI	-	Aspirin
3	IPT	-	-
4	SNRI	-	-
5	IPT	-	-
6	IPT	-	-
7	SNRI	-	-
8	IPT	-	-
9	SNRI	-	-
10	IPT	-	-
11	SSRI	-	-
12	IPT	-	Magentablette
13	SNRI	Hypothyreose	Jodid 200µg, Kontrazeptivum
14	SSRI	-	-
15	SNRI	-	-
16	SNRI	-	-
17	SNRI	-	-
18	SNRI	-	-
19	IPT	-	-
20	SNRI	-	-
21	SSRI	-	-
22	SSRI	-	-
23	SSRI	-	-
24	IPT	Migräne	Kontrazeptivum
25	SSRI	-	-
26	SSRI	-	-
27	IPT	Rückenschmerzen, Kopfschmerzen	-

28	SNRI	-	-
29	IPT	-	-
30	IPT	-	-
31	SNRI	-	-
32	SSRI	-	Zolpidem
33	SNRI	-	-
34	SNRI	-	-
35	SSRI	-	-
36	IPT	-	-
37	SSRI	-	Kontrazeptivum
38	IPT	Schulter-Arm-Probleme, Trigeminusneuralgie	-
39	IPT	Hypothyreose	Thyronajod 100µg
40	SSRI	-	Kontrazeptivum

- = keine Begleiterkrankung oder Begleitmedikation

IPT = Interpersonelle Psychotherapie

SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Cipramil

SNRI = selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Edronax

3.2. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern

Um den Verlauf der Depression und ihre Ausprägung zu beurteilen wurde der Hamilton-Wert herangezogen.

Eine Response wurde dann festgestellt, wenn der Hamilton-Wert nach vier Wochen um über 50% des Ausgangswertes gesunken war.

Demnach fanden sich in der Studie 15 Responder und 25 Non-Responder.

Hinsichtlich der Auswertung von Alter, Geschlecht, Bildung und Dauer der depressiven Episode konnten keine Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern aller Therapiegruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 4).

Der Hamilton-Wert zu Studienbeginn lag bei den Non-Respondern ein Punkt höher als bei den Respondern. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch in der Selbsteinschätzung mittels BDI erreichten die Non-Responder über den gesamten Beobachtungszeitraum einen höheren Punktwert (siehe Tabelle 4).

Im Verlauf bis zum Studienende nach vier Wochen nahm der Hamilton-Wert bei den Respondern um 15 Punkte ab, bei den Non-Respondern um acht Punkte.

Die Beurteilung der Schlafqualität durch den PSQI zeigte eine signifikant schlechte Schlafqualität der Non-Responder zum Zeitpunkt t_0 ($p=0,009$).

Tabelle 4: Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern

	Responder (N = 15)	Non-Responder (N = 25)	p-Wert
Alter [Jahre]	30,5 ± 7,2	32,4 ± 7,9	0,436
Episodendauer [Monate]	7,5 ± 7,1	7,3 ± 6,6	0,96
Episodenanzahl [Lebensspanne]	1,9 ± 1,3	2 ± 1,3	0,79
Geschlecht [weiblich/männlich]	7/8	9/16	§ 0,53
stationäre vs. ambulante Patienten	10/5	15/10	§ 0,75
MWT [Punkte]	30,8 ± 2,5	30,3 ± 3	0,63
HAMD T0 [Punkte]	19,9 ± 3,9	20,6 ± 3,2	0,15
HAMD T1 [Punkte]	14,8 ± 3,2	19,1 ± 4,5	0,002*
HAMD T2 [Punkte]	6,4 ± 3	15 ± 3,8	< 0,001*
BDI T0 [Punkte]	20,1 ± 7,3	24 ± 10,8	0,23
BDI T1 [Punkte]	16,3 ± 8,1	23,5 ± 10,2	0,026 *
BDI T2 [Punkte]	9,6 ± 5,9	19,7 ± 9,7	0,001 *
PSQI T0 [Punkte]	9,4 ± 2,8	12,4 ± 3,7	0,009 *
PSQI T2 [Punkte]	7,9 ± 3,6	9,4 ± 3,5	0,21

MWT = Mehrfachwahlwortschatztest; HAMD = Hamilton Depressionsskala; BDI = Beck Depressioneninventar; PSQI = Pittsburgher Schlafqualitätsindex

T0, T1, T2 = Testzeitpunkte; * = p < 0,05

p-Wert nach t-Test; § = Pearson Chi-Quadrat-Test

3.2.1. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bezüglich Schlaf und Kognition

Als Responder wurden die Patienten bezeichnet, die nach vier Wochen eine Reduktion im Hamilton-Wert von über 50% zeigten.

Hinsichtlich der Schlafparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder. Die REM-Dichte war insbesondere zu Studienbeginn bei den Respondern höher. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

In den visuellen Gedächtnistests zeigten die Responder signifikant bessere Ergebnisse im Abruf der Rey- beziehungsweise Taylor-Figur als die Non-Responder (siehe Tabelle 6).

Die übrigen Gedächtnistests zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Fünf-Punkte-Test waren die späteren Responder besser als die Non-Responder. So erreichten die Responder durchschnittlich 40,3 Kombinationen, die Non-Responder hingegen 33,2 ($p=0,011$). Dieses Ergebnis erreicht Signifikanzniveau (siehe Tabelle 7).

Die Testung der Wortflüssigkeit ergab keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtgruppe.

Zu Studienende waren die Responder im Trail Making Test Teil A mit 18,8 Sekunden signifikant besser als die Non-Responder mit 22,9 Sekunden ($p = 0,03$, siehe Tabelle 7).

Tabelle 5: Schlafparameter der Responder- und Non-Responder-Gruppe

	Responder (N = 15)	Non-Responder (N = 25)	p-Wert
Alter [Jahre]	30,5 ± 7,2	32,4 ± 7,9	0,44
TIB T0 [min]	459,53 ± 45,4	439,06 ± 45,4	0,18
Gesamtschlafzeit T0 [min]	404 ± 44,1	374,1 ± 61,7	0,11
Gesamtschlafzeit T2 [min]	384,4 ± 57,2	371,4 ± 57,9	0,49
Schlafeffizienz T0 [%]	88,2 ± 8,3	85,2 ± 10,4	0,35
Schlafeffizienz T2 [%]	85,3 ± 9,5	84,9 ± 10,7	0,91
REM-Latenz T0 [min]	75,3 ± 22,9	81,1 ± 41,8	0,62
REM-Latenz T2 [min]	122,8 ± 71,8	122 ± 74,3	0,97
REM-Dichte T0 [%]	4,8 ± 3,8	3,3 ± 2,9	0,18
REM-Dichte T2 [%]	5,1 ± 4,1	4 ± 3,7	0,39
Stadium 1 T0 [min]	48,7 ± 40,8	38,4 ± 16,8	0,27
Stadium 1 T2 [min]	45,1 ± 36,9	43,2 ± 21	0,83
Stadium 2 T0 [min]	225,40 ± 43,9	210,16 ± 35,2	0,23
Stadium 2 T2 [min]	222,84 ± 53,5	211,57 ± 49,0	0,52
SWS T0 [min]	55,2 ± 31,2	46,2 ± 37,5	0,44
SWS T2 [min]	52 ± 28,6	42,6 ± 32,1	0,35
REM T0 [min]	74,6 ± 24,3	79,7 ± 28,9	0,57
REM T2 [min]	64,9 ± 25,1	73,6 ± 24,9	0,29
Anz. Wachperioden T0	10 ± 7,6	9,2 ± 3,9	0,65
Anz. Wachperioden T2	9,9 ± 6,6	11,8 ± 6,3	0,37
Anz. Arousals T0	64,2 ± 29	57,7 ± 25	0,46
Anz. Arousals T2	55,9 ± 30,5	67,8 ± 38,1	0,31
Anzahl Spindeln C4 T0	411,9 ± 407,5	374,1 ± 310,9	0,74
Anzahl Spindeln C4 T2	448,6 ± 325,2	331,5 ± 276,2	0,25

TIB = Bettzeit; REM-Dichte/Periode = REM-Dichte pro REM-Periode; SWS = Slow Wave Sleep; REM = REM-Schlaf; T0;T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test

Tabelle 6: Gedächtnistests der Responder- und Non-Responder-Gruppe

	Responder (N = 15)	Non-Responder (N = 25)	p-Wert
Visuelles Gedächtnis T0 [Punkte]	25,8 ± 4,9	21,4 ± 6,1	0,025 *
Visuelles Gedächtnis T2 [Punkte]	29,6 ± 3,9	25,7 ± 6,3	0,035 *
VLMT Dg5 T0 [Wörter]	14,7 ± 0,8	14,4 ± 1,5	0,49
VLMT Dg5 T2 [Wörter]	14,9 ± 0,4	14,8 ± 0,7	0,60
VLMT Recall T0 [Wörter]	13,3 ± 1,9	12,7 ± 1,9	0,38
VLMT Recall T2 [Wörter]	11,9 ± 2,5	11,7 ± 2,8	0,81
VLMT Retention T0	-1,5 ± 1,6	-1,7 ± 1,3	0,60
VLMT Retention T2	-2,9 ± 2,5	-3 ± 2,5	0,89
SZ abends T0 [sek]	123,9 ± 65,9	128,5 ± 69,4	0,84
SZ morgens T0 [sek]	67,5 ± 36,7	67,5 ± 31,4	1,0
SZ Verbesserung T0 [%]	37,93 ± 24,9	41,95 ± 19,1	0,58
SZ abends T2 [sek]	34,3 ± 10,8	36,1 ± 15,7	0,70
SZ morgens T2 [sek]	30,9 ± 10,9	33,7 ± 13,3	0,51
SZ Verbesserung T2 [%]	7,8 ± 20,4	4,3 ± 17,4	0,58

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg 5= Durchgang 5 im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest; SZ = Spiegelzeichnen; T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test; * = p<0,05

Tabelle 7: Kognitive Flexibilität der Responder- und Non-Responder-Gruppe

	Responder (N = 15)	Non-Responder (N = 25)	p-Wert
5-Punkte-Test T0 [Anzahl Figuren]	40,3 ± 7,5	33,2 ± 8,3	0,01*
5-Punkte-Test T2 [Anzahl Figuren]	45,9 ± 10,8	40 ± 13,4	0,16
Wortschatztest formal T0 [Anzahl Wörter]	23,5 ± 4	23,1 ± 6,6	0,86
Wortschatztest formal T2 [Anzahl Wörter]	20,8 ± 5	21,2 ± 6,1	0,82
Wortschatztest Buchstaben T0 [Anzahl Wörter]	9,2 ± 2	10,3 ± 4,2	0,34
Wortschatztest Buchstaben T2 [Anzahl Wörter]	11,2 ± 2,9	12 ± 4,4	0,52
Wortschatztest formaler Wechsel T0 [Anzahl Wörter]	15,5 ± 2,9	14,4 ± 2,4	0,20
Wortschatztest formaler Wechsel T2 [Anzahl Wörter]	15,1 ± 3	15,2 ± 2,9	0,86
Wortschatztest Buchstaben- wechsel T0 [Anzahl Wörter]	12,2 ± 2,7	11,2 ± 4,4	0,45
Wortschatztest Buchstaben- wechsel T2 [Anzahl Wörter]	13,1 ± 3,2	13,2 ± 3,8	0,96
Alertness T0 [Sek]	249,9 ± 26,1	275,3 ± 96,1	0,32
Alertness T2 [Sek]	237,8 ± 29	265,7 ± 62,7	0,11
Reaktionswechsel T0 [Sek]	739,8 ± 121,2	818,6 ± 258,9	0,28
Reaktionswechsel T2 [Sek]	565,2 ± 83,6	649,2 ± 189,2	0,06
Trail Making Test Teil B Abend T0 [Sek]	66,6 ± 21	70,3 ± 21,9	0,61
Trail Making Test Teil B Morgen T0 [Sek]	61,8 ± 16,6	59,4 ± 19,1	0,69

Trail Making Test Teil B Abend T2 [Sek]	44,5 ± 11,4	48,4 ± 15,5	0,42
Trail Making Test Teil B Morgen T2 [Sek]	39,8 ± 8,6	47,1 ± 16,9	0,13
Trail Making Test Teil A Abend T0 [Sek]	29,7 ± 7,2	30,6 ± 12,2	0,81
Trail Making Test Teil A Morgen T0 [Sek]	25,5 ± 4,6	29,1 ± 10,9	0,24
Trail Making Test Teil A Abend T2 [Sek]	21,1 ± 4,6	23,5 ± 7,5	0,26
Trail Making Test Teil A Morgen T2 [Sek]	18,8 ± 3	22,9 ± 6,6	0,03 *

T0 = Testzeitpunkt vor Studienbeginn ; T2 = Testzeitpunkt 4 Wochen nach Studienbeginn
p-Wert nach t-Test; * = p<0,05

3.3. Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern in den einzelnen Therapiearten

Im Verlauf der Studie wurde die Veränderung bestimmter Parameter in Abhängigkeit von der Therapieresponse untersucht. Die Response für eine Therapie wurde als gegeben angesehen, wenn der Punktwert in der Hamilton Depressionsskala im Verlauf von vier Wochen auf unter 50% des Ausgangswertes gesunken war.

Dieses Ergebnis zeigten fünf von 14 Patienten in der IPT-Gruppe, vier von 13 Patienten in der SNRI-Gruppe und sechs von 13 Patienten in der SSRI-Gruppe.

3.3.1. Die IPT-Gruppe

Die IPT-Gruppe schloss 14 Patienten ein, von denen fünf als Responder und neun als Non-Responder eingestuft wurden.

Die Responder zeigten mehr Slow-Wave-Sleep als die Non-Responder, deren Anteil sogar während des Verlaufs der Studie um zehn Minuten abnahm (siehe Tabelle 8). Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Die REM-Dichte war bei den Non-Respondern höher. Dieser Unterschied erreicht ebenfalls nicht das Signifikanzniveau.

In Bezug auf die neuropsychologische Leistung der IPT-Gruppe zeigten die Responder in fast allen Bereich bessere Ergebnisse als die Non-Responder. Diese Unterschiede sind nicht signifikant (siehe Tabelle 9 und 10).

Tabelle 8: Schlafparameter der Responder und Non-Responder in der IPT-Gruppe

	Responder (N =5)	Non-Responder (N = 9)	p-Wert
Alter [Jahre]	30,2 ± 7,4	33,4 ± 8,3	0,48
TIB T0 [min]	447,1 ± 21,8	460,2 ± 19,2	0,27
Gesamtschlafzeit T0 [min]	405,1 ± 25,7	396,9 ± 46,4	0,73
Gesamtschlafzeit T2 [min]	406,4 ± 46,7	404,5 ± 33,8	0,93
Schlafeffizienz T0 [%]	90,6 ± 2,2	86,2 ± 9	0,32
Schlafeffizienz T2 [%]	92,5 ± 6,4	87,3 ± 9,9	0,32
REM-Latenz T0 [min]	78,6 ± 30,8	90,3 ± 42,8	0,6
REM-Latenz T2 [min]	104,2 ± 100,3	71,6 ± 30,6	0,37
REM-Dichte T0 [%]	3,4 ± 1,3	4,8 ± 4,1	0,48
REM-Dichte T2 [%]	2,8 ± 1,9	4,3 ± 5,6	0,56
Stadium 1 T0 [min]	35,4 ± 26	39,2 ± 19,9	0,77
Stadium 1 T2 [min]	22,3 ± 13,7	40,6 ± 21	0,11
Stadium 2 T0 [min]	232,9 ± 32,3	219,7 ± 19,8	0,39
Stadium 2 T2 [min]	245,4 ± 52,8	243 ± 32,6	0,92
SWS T0 [min]	72,2 ± 25,6	51,7 ± 44,7	0,37
SWS T2 [min]	71 ± 28,2	42,1 ± 31,2	0,11
REM T0 [min]	76 ± 27,0	90 ± 14,1	0,22
REM T2 [min]	76,2 ± 30,9	90,8 ± 13,3	0,24
Anz. Wachperioden T0	7,4 ± 3,6	10 ± 5,1	0,34
Anz. Wachperioden T2	7,2 ± 6,9	9,1 ± 6,7	0,62
Anz. Arousals T0	62,8 ± 38,7	56,8 ± 26,3	0,73
Anz. Arousals T2	59,4 ± 43,9	59,6 ± 30,2	0,99
Anzahl Spindeln C4 T0	344 ± 215,6	383,7 ± 336,1	0,82
Anzahl Spindeln C4 T2	593 ± 369,7	362,7 ± 358,8	0,28

TIB = Bettzeit; REM-Dichte/Periode = REM-Dichte pro REM-Periode; SWS = Slow Wave Sleep; REM = REM-Schlaf; T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test

Tabelle 9: Gedächtnistests der Responder und Non-Responder in der IPT-Gruppe

	Responder (N =5)	Non-Responder (N = 9)	p-Wert
Visuelles Gedächtnis T0 [Punkte]	26,1 ± 6,7	21,9 ± 4,8	0,2
Visuelles Gedächtnis T2 [Punkte]	29,4 ± 5	25,3 ± 7,1	0,28
VLMT Dg5 T0 [Wörter]	14,4 ± 1,3	15 ± 0	0,19
VLMT Dg5 T2 [Wörter]	15 ± 0	14,5 ± 1	0,36
VLMT Recall T0 [Wörter]	13 ± 2,3	13 ± 1,4	1,0
VLMT Recall T2 [Wörter]	12 ± 3,3	12,1 ± 2,5	0,95
VLMT Retention T0	-1,4 ± 1,7	-2 ± 1,4	0,49
VLMT Retention T2	-3 ± 3,3	-2,4 ± 1,8	0,69
SZ abends T0 [sek]	58 ± 15,4	128,4 ± 59,4	0,27
SZ morgens T0 [sek]	50 ± 13,4	60 ± 20,4	0,35
SZ Verbesserung T0 [%]	12,2 ± 14,9	46,5 ± 22,5	0,12
SZ abends T2 [sek]	33 ± 14	39,8 ± 19,2	0,5
SZ morgens T2 [sek]	28,2 ± 11,4	36 ± 15,1	0,34
SZ Verbesserung T2 [%]	7,8 ± 31	5,8 ± 15	0,87

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg5 = Durchgang 5; SZ = Spiegelzeichen
T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test

Tabelle 10: Kognitive Flexibilität der Responder und Non-Responder in der IPT-Gruppe

	Responder (N = 5)	Non-Responder (N = 9)	p-Wert
5-Punkte-Test T0 [Anzahl Figuren]	40,8 ± 5,1	37,3 ± 8,9	0,45
5-Punkte-Test T2 [Anzahl Figuren]	44,8 ± 11,7	42,4 ± 13	0,74
Wortschatztest formal T0 [Anzahl Wörter]	22,4 ± 2,1	22,9 ± 5,8	0,86
Wortschatztest formal T2 [Anzahl Wörter]	19,8 ± 4,4	22,9 ± 5,2	0,29
Wortschatztest Buchstaben T0 [Anzahl Wörter]	9,6 ± 1,1	10,8 ± 4,9	0,61
Wortschatztest Buchstaben T2 [Anzahl Wörter]	10,6 ± 3,1	12,4 ± 5,8	0,53
Wortschatztest formaler Wechsel T0 [Anzahl Wörter]	15,8 ± 2,2	15,8 ± 1,6	0,98
Wortschatztest formaler Wechsel T2 [Anzahl Wörter]	15,2 ± 2,4	15,7 ± 2,3	0,73
Wortschatztest Buchstaben- Wechsel T0 [Anzahl Wörter]	11,4 ± 2	13,6 ± 2,9	0,16
Wortschatztest Buchstaben- Wechsel T2 [Anzahl Wörter]	10,4 ± 3,2	14 ± 3,5	0,82
Alertness T0 [Sek]	257,9 ± 17,1	259,4 ± 37	0,93
Alertness T2 [Sek]	240,5 ± 23,5	260,8 ± 43	0,35
Reaktionswechsel T0 [Sek]	713,3 ± 56,1	746,4 ± 147,2	0,64
Reaktionswechsel T2 [Sek]	525,2 ± 66,5	579,4 ± 97,9	0,3
Trail Making Test Teil B Abend T0 [Sek]	76,2 ± 23,6	65,3 ± 25,1	0,44
Trail Making Test Teil B	63 ± 18,9	56,8 ± 15,7	0,52

Morgen T0 [Sek]			
Trail Making Test Teil B Abend T2 [Sek]	45 ± 10,9	45,8 ± 15,4	0,92
Trail Making Test Teil B Morgen T2 [Sek]	40,6 ± 9	41,3 ± 14,1	0,92
Trail Making Test Teil A Abend T0 [Sek]	31,8 ± 11,1	26,8 ± 7,4	0,33
Trail Making Test Teil A Morgen T0 [Sek]	28 ± 4,5	24,2 ± 5,5	0,22
Trail Making Test Teil A Abend T2 [Sek]	21,6 ± 4,6	20,2 ± 2,8	0,49
Trail Making Test Teil A Morgen T2 [Sek]	20,2 ± 2,9	19,1 ± 3,1	0,53

T0 = Testzeitpunkt vor Studienbeginn; T2 = Testzeitpunkt 4 Wochen nach Studienbeginn
p-Wert nach t-Test

3.3.2. Die SSRI-Gruppe

Die SSRI-Gruppe umfasste 13 Patienten, von denen sechs als Responder und sieben als Non-Responder betrachtet werden. Der Altersdurchschnitt für die Responder 31 Jahre und für die Non-Responder 33 Jahre.

Betrachtet man den Slow Wave Sleep (SWS) in Tabelle 11 zeigte sich in der Gruppe der Responder zum Zeitpunkt t_0 eine längere Tiefschlafdauer (59 Minuten) als in der Gruppe der Non-Responder (30 Minuten). Dieser Unterschied erreicht nicht ganz das Signifikanzniveau und ist ein statistischer Trend ($p < 0,1$).

Innerhalb der Sub-Gruppen ergaben sich nur geringe Unterschiede in der Gesamtschlafzeit und der Schlafeffizienz. Dies galt ebenfalls für die Anteile der Schlafstadien I, II und den REM-Schlaf.

Die REM-Dichte war bei den Respondern höher als bei den Non-Respondern. Dies ist allerdings nicht signifikant.

Betrachtet man die Anzahl der Wachperioden nach vierwöchiger Therapie, zeigte sich ein statistischer Trend, dass Non-Responder hierfür am Ende des Beobachtungszeitraumes anfälliger waren.

In den exekutiven Funktionen wie dem Fünf-Punkte-Test zeigten die Responder mit 41 Figuren zum Zeitpunkt t_0 gegenüber den Non-Respondern mit 28 Figuren ein signifikant besseres Ergebnis, welches bei t_2 mit einem p-Wert von 0,069 als Trend persistierte (siehe Tabelle 13).

Auch im formalen Wortschatztest waren die Responder zum Zeitpunkt t_0 tendenziell besser als die Patienten ohne Response ($p = 0,054$). Im Buchstabenwechsel des Regensburger Wortflüssigkeitstests erbrachten die Responder zu den Beobachtungszeiträumen t_0 und t_2 signifikant bessere Resultate als die Non-Responder ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,005$).

Konzentration und Aufmerksamkeit im Reaktionswechselltest weisen einen statistischen Trend auf, der bessere Ergebnisse für die Responder-Gruppe zeigt.

Weiterhin war die Responder-Gruppe im Trail Making Test Teil B am Abend vor der ersten Studiennacht signifikant besser als die Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen.

Zum Zeitpunkt t_2 waren die Responder sowohl am Abend als auch am Morgen besser als die Non-Responder (statistischer Trend).

Im Trail Making Test Teil A waren die Responder am Morgen zum Zeitpunkt t_2 signifikant besser als die Non-Responder.

Tabelle 11: Schlafparameter der Responder und Non-Responder in der SSRI-Gruppe

	Responder (N = 6)	Non-Responder (N = 7)	p-Wert
Alter [Jahre]	31,2 ± 7,1	32,9 ± 7	0,67
TIB T0 [min]	475,7 ± 31,9	417,8 ± 73,1	0,1
Gesamtschlafzeit T0 [min]	415,1 ± 61,3	369,6 ± 63,8	0,22
Gesamtschlafzeit T2 [min]	359,9 ± 51	351,1 ± 80,5	0,82
Schlafeffizienz T0 [%]	87,1 ± 9,6	88,6 ± 2,8	0,69
Schlafeffizienz T2 [%]	80,5 ± 10,2	80,1 ± 16	1
REM-Latenz T0 [min]	64,7 ± 8,5	53,8 ± 26,2	0,36
REM-Latenz T2 [min]	126,3 ± 61,6	133,2 ± 63	0,85
REM-Dichte T0 [%]	4,5 ± 3,5	2,7 ± 0,8	0,21
REM-Dichte T2 [%]	6,1 ± 5,4	3,5 ± 2,1	0,26
Stadium 1 T0 [min]	51,5 ± 26,3	35,6 ± 16,2	0,21
Stadium 1 T2 [min]	37,1 ± 22,4	42,3 ± 15,5	0,63
Stadium 2 T0 [min]	237,8 ± 46,2	222,9 ± 46,4	0,61
Stadium 2 T2 [min]	206,9 ± 52,8	199,1 ± 49,7	0,8
SWS T0 [min]	58,5 ± 20,3	29,6 ± 32,6	0,08 (*)
SWS T2 [min]	48,3 ± 23,7	22,6 ± 30,8	0,12
REM T0 [min]	75,4 ± 31,1	79,6 ± 29,7	0,81
REM T2 [min]	67,3 ± 20,1	72,6 ± 29,5	0,72
Anz. Wachperioden T0	12 ± 10,1	7 ± 2,1	0,22
Anz. Wachperioden T2	8,5 ± 4,5	12,7 ± 3,7	0,09 (*)
Anz. Arousals T0	76,7 ± 25,8	53,7 ± 28,4	0,16
Anz. Arousals T2	54,2 ± 32,2	56 ± 36,3	0,93
Anzahl Spindeln C4 T0	456,7 ± 623,8	468,3 ± 372,1	0,97
Anzahl Spindeln C4 T2	338,7 ± 283,7	332 ± 304,9	0,97

TIB = Bettzeit; REM-Dichte/Periode = REM-Dichte pro REM-Periode; SWS = Slow Wave Sleep; REM = REM-Schlaf; T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test; (*) = $p < 0,1$

Tabelle 12: Gedächtnistests der Responder und Non-Responder in der SSRI-Gruppe

	Responder (N = 6)	Non-Responder (N = 7)	p-Wert
Visuelles Gedächtnis T0 [Punkte]	24,8 ± 4,3	19,9 ± 6,4	0,15
Visuelles Gedächtnis T2 [Punkte]	30,6 ± 4,1	26,2 ± 6,9	0,2
VLMT Dg5 T0 [Wörter]	15 ± 0	14 ± 1,7	0,19
VLMT Dg5 T2 [Wörter]	15 ± 0	15 ± 0	1,0
VLMT Recall T0 [Wörter]	14,2 ± 1,3	12,4 ± 2,4	0,14
VLMT Recall T2 [Wörter]	12,3 ± 2,7	9,9 ± 2,4	0,11
VLMT Retention T0	-0,8 ± 1,3	-1,6 ± 1,3	0,33
VLMT Retention T2	-2,7 ± 2,7	-5,1 ± 2,4	0,11
SZ abends T0 [sek]	134,2 ± 57,3	167,7 ± 88,8	0,45
SZ morgens T0 [sek]	62,8 ± 29,9	89,1 ± 43,1	0,24
SZ Verbesserung T0 [%]	51 ± 16,1	43,6 ± 12,9	0,39
SZ abends T2 [sek]	31,7 ± 9	33,9 ± 17,6	0,79
SZ morgens T2 [sek]	29,5 ± 13,8	32 ± 15,2	0,76
SZ Verbesserung T2 [%]	9,3 ± 16,1	3,3 ± 19,1	0,55

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg 5 = Durchgang 5 im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, SZ = Spiegelzeichen

T0, T2 = Testzeitpunkte vor Studienbeginn und nach vierwöchiger Therapie

p-Wert nach t-Test

Tabelle 13: Kognitive Flexibilität der Responder und Non-Responder in der SSRI-Gruppe

	Responder (N = 6)	Non-Responder (N = 7)	p-Wert
5-Punkte-Test T0 [Anzahl Figuren]	41,2 ± 7,5	28,3 ± 5,9	0,005 *
5-Punkte-Test T2 [Anzahl Figuren]	48,3 ± 12,5	34 ± 13,1	0,07 (*)
Wortschatztest formal T0 [Anzahl Wörter]	23,8 ± 5,1	19,3 ± 2,2	0,05 (*)
Wortschatztest formal T2 [Anzahl Wörter]	23 ± 6,5	17,6 ± 2,4	0,07 (*)
Wortschatztest Buchstaben T0 [Anzahl Wörter]	9 ± 1,8	7,7 ± 3,1	0,39
Wortschatztest Buchstaben T2 [Anzahl Wörter]	11,2 ± 3,4	10 ± 3,2	0,54
Wortschatztest formaler Wechsel T0 [Anzahl Wörter]	15,2 ± 3,8	13 ± 1,4	0,19
Wortschatztest formaler Wechsel T2 [Anzahl Wörter]	15 ± 4,4	13,3 ± 2,7	0,41
Wortschatztest Buchstaben- wechsel T0 [Anzahl Wörter]	12,8 ± 3,5	8,7 ± 2,9	0,04 *
Wortschatztest Buchstaben- wechsel T2 [Anzahl Wörter]	15 ± 2,5	10,1 ± 2,5	0,005 *
Alertness T0 [Sek]	242,6 ± 37,8	317,6 ± 172,2	0,32
Alertness T2 [Sek]	229,8 ± 40,3	261,9 ± 27,9	0,12
Reaktionswechsel T0 [Sek]	745,6 ± 120,7	951 ± 233	0,07 (*)
Reaktionswechsel T2 [Sek]	611,6 ± 97,1	804,4 ± 237,6	0,09 (*)
Trail Making Test Teil B Abend T0 [Sek]	61 ± 13,4	82,1 ± 16,4	0,04 *
Trail Making Test Teil B Morgen T0 [Sek]	59,8 ± 10,7	71,9 ± 20,5	0,22

Trail Making Test Teil B Abend T2 [Sek]	41,8 ± 9,1	56,7 ± 14	0,06 (*)
Trail Making Test Teil B Morgen T2 [Sek]	40,7 ± 8,9	58,9 ± 18,7	0,05 (*)
Trail Making Test Teil A Abend T0 [Sek]	29,3 ± 2,6	37,1 ± 19,3	0,35
Trail Making Test Teil A Morgen T0 [Sek]	25,8 ± 2	34,7 ± 14,2	0,16
Trail Making Test Teil A Abend T2 [Sek]	20,5 ± 2,3	27,3 ± 9,2	0,11
Trail Making Test Teil A Morgen T2 [Sek]	18 ± 1,8	27,1 ± 6,3	0,006 *

T0, T2 = Testzeitpunkte vor Studienbeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test; * = $p < 0,05$; (*) = $p < 0,1$

3.3.3. Die SNRI-Gruppe

Die SNRI-Gruppe umfasste 13 Patienten, von denen vier als Responder und neun als Non-Responder klassifiziert wurden.

In dieser Gruppe fiel auf, dass der Anteil des Schlafstadium 1 zum Zeitpunkt t_2 bei den Respondern mit 86 Minuten höher liegt als der der Non-Responder (statistischer Trend $p < 0,1$).

Die REM-Dichte war bei den Respondern höher als bei den Non-Respondern. Es handelt sich jedoch nicht um einen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 14).

In den Gedächtnistests zeigten die Gruppen im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest gleiche Ergebnisse sowohl in der einzelnen Testung als auch über den Verlauf betrachtet (siehe Tabelle 15).

Im visuellen Gedächtnis waren die Responder nur wenig besser als die Non-Responder. So erreichten sie beim Recall der Rey-Figur 27 Punkte und die Non-Responder 22 Punkte.

Im Spiegelzeichnen waren die Non-Responder im gesamten Verlauf besser als die Responder, besonders zum Zeitpunkt t_0 ergibt sich ein Signifikanzunterschied ($p = 0,001$).

Die übrigen neuropsychologischen Tests ergaben bessere Ergebnisse für die Responder. Dies galt beispielsweise für den Fünf-Punkte-Test und den Reaktionswechselltest.

Auch im Trail Making Test waren die Patienten, die auf die Therapie mit Edronax ansprachen, besser als die Non-Responder (siehe Tabelle 16). Die Unterschiede waren allerdings sämtlich nicht signifikant.

Tabelle 14: Schlafparameter der Responder und Non-Responder in der SNRI-Gruppe

	Responder (N = 4)	Non-Responder (N = 9)	p-Wert
Alter [Jahre]	29,8 ± 9,2	31,1 ± 8,9	0,81
TIB T0 [min]	450,9 ± 80,0	434,5 ± 30,0	0,59
Gesamtschlafzeit T0 [min]	385,9 ± 35,5	354,7 ± 72,1	0,44
Gesamtschlafzeit T2 [min]	393,8 ± 77,0	354,1 ± 46,0	0,26
Schlafeffizienz T0 [%]	87,0 ± 12,3	81,4 ± 14,5	0,52
Schlafeffizienz T2 [%]	83,5 ± 7,3	86,2 ± 5,0	0,45
REM-Latenz T0 [min]	87 ± 25,1	93,2 ± 44,4	0,8
REM-Latenz T2 [min]	140,9 ± 57,2	163,7 ± 87,9	0,65
REM-Dichte T0 [%]	7 ± 5,9	2,4 ± 2,1	0,22
REM-Dichte T2 [%]	6,5 ± 3,2	4,1 ± 2,5	0,17
Stadium 1 T0 [min]	61 ± 72,1	39,7 ± 15,7	0,4
Stadium 1 T2 [min]	85,8 ± 45,5	46,4 ± 26,2	0,07 (*)
Stadium 2 T0 [min]	197,3 ± 32,1	191,8 ± 36,6	0,82
Stadium 2 T2 [min]	224,7 ± 65,2	191,9 ± 51	0,39
SWS T0 [min]	29 ± 39,6	53,6 ± 32,9	0,27
SWS T2 [min]	33,9 ± 27,4	58,6 ± 27,7	0,16
REM T0 [min]	71,8 ± 12,7	69,5 ± 37,6	0,91
REM T2 [min]	47 ± 18,7	57,1 ± 19,9	0,41
Anz. Wachperioden T0	10,3 ± 7,9	10 ± 3,2	0,93
Anz. Wachperioden T2	15,3 ± 7,2	13,7 ± 7,2	0,72
Anz. Arousals T0	47,3 ± 11,5	61,7 ± 23,4	0,27
Anz. Arousals T2	54,3 ± 4,6	85,3 ± 43,7	0,19
Anzahl Spindeln C4 T0	429,5 ± 228,7	291,2 ± 239,8	0,35
Anzahl Spindeln C4 T2	427,7 ± 352,1	258,1 ± 116,5	0,21

TIB = Bettzeit; REM-Dichte/Periode = REM-Dichte pro REM-Periode; SWS = Slow Wave Sleep; REM = REM-Schlaf; T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test; (*) = $p < 0,1$

Tabelle 15: Gedächtnistests der Responder und Non-Responder in der SNRI-Gruppe

	Responder (N = 4)	Non-Responder (N = 9)	p-Wert
Visuelles Gedächtnis T0 [Punkte]	26,9 ± 4,3	22,1 ± 7,3	0,26
Visuelles Gedächtnis T2 [Punkte]	28,5 ± 2,6	25,6 ± 5,7	0,35
VLMT Dg5 T0 [Wörter]	14,8 ± 0,5	14,2 ± 2	0,62
VLMT Dg5 T2 [Wörter]	14,5 ± 0,6	14,8 ± 0,7	0,49
VLMT Recall T0 [Wörter]	12,3 ± 1,9	12,7 ± 2	0,73
VLMT Recall T2 [Wörter]	11,3 ± 1,3	12,8 ± 2,8	0,32
VLMT Retention T0	-2,5 ± 1,9	-1,6 ± 1,4	0,34
VLMT Retention T2	-3,3 ± 1	-2 ± 2,3	0,33
SZ abends T0 [sek]	190,8 ± 32,9	89,6 ± 36,1	0,001 *
SZ morgens T0 [sek]	96,5 ± 53,6	54,4 ± 16,9	0,22
SZ Verbesserung T0 [%]	50,5 ± 22,7	34,9 ± 20,6	0,27
SZ abends T2 [sek]	39,8 ± 9,6	33,6 ± 7,9	0,28
SZ morgens T2 [sek]	36,5 ± 2,4	32,4 ± 10	0,46
SZ Verbesserung T2 [%]	5,5 ± 14,4	3,4 ± 21	0,87

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg 5 = Durchgang 5 im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, SZ = Spiegelzeichnen

T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie

p-Wert nach t-Test; * = $p < 0,01$

Tabelle 16: Kognitive Flexibilität der Responder und Non-Responder in der SNRI-Gruppe

	Responder (N = 4)	Non-Responder (N = 9)	p-Wert
5-Punkte-Test T0 [Anzahl Figuren]	38,3 ± 11,3	33 ± 7,7	0,35
5-Punkte-Test T2 [Anzahl Figuren]	43,5 ± 9,1	42,1 ± 14	0,86
Wortschatztest formal T0 [Anzahl Wörter]	24,3 ± 4,9	26,3 ± 8,2	0,65
Wortschatztest formal T2 [Anzahl Wörter]	18,8 ± 1,7	22,2 ± 8,2	0,43
Wortschatztest Buchstaben T0 [Anzahl Wörter]	9 ± 3,5	11,9 ± 3,7	0,21
Wortschatztest Buchstaben T2 [Anzahl Wörter]	12 ± 2,3	13,2 ± 3,5	0,54
Wortschatztest formaler Wechsel T0 [Anzahl Wörter]	15,8 ± 2,6	14,2 ± 3,1	0,41
Wortschatztest formaler Wechsel T2 [Anzahl Wörter]	15 ± 1,8	16,3 ± 3,2	0,46
Wortschatztest Buchstaben- wechsel T0 [Anzahl Wörter]	12,3 ± 2,2	10,9 ± 5,7	0,66
Wortschatztest Buchstaben- wechsel T2 [Anzahl Wörter]	13,8 ± 2,1	14,8 ± 3,7	0,62
Alertness T0 [Sek]	250,8 ± 13,6	258,4 ± 43,9	0,75
Alertness T2 [Sek]	246,4 ± 16	273,7 ± 96,2	0,59
Reaktionswechsel T0 [Sek]	764,3 ± 195	787,8 ± 341,2	0,9
Reaktionswechsel T2 [Sek]	545,8 ± 59,2	598,3 ± 161	0,55
Trail Making Test Teil B Abend T0 [Sek]	61,5 ± 26,2	66,1 ± 21,1	0,74
Trail Making Test Teil B			

Morgen T0 [Sek]	63,3 ± 24,6	52,4 ± 18,2	0,39
Trail Making Test Teil B Abend T2 [Sek]	47,3 ± 16,5	44,5 ± 15,6	0,77
Trail Making Test Teil B Morgen T2 [Sek]	37,5 ± 9,6	43,7 ± 14,8	0,47
Trail Making Test Teil A Abend T0 [Sek]	27,8 ± 7,5	29,2 ± 7,4	0,75
Trail Making Test Teil A Morgen T0 [Sek]	22 ± 6,3	29,6 ± 11,1	0,24
Trail Making Test Teil A Abend T2 [Sek]	21,3 ± 7,7	23,9 ± 8,5	0,61
Trail Making Test Teil A Morgen T2 [Sek]	18,3 ± 4,6	23,3 ± 7,6	0,25

T0, T2 = Testzeitpunkte vor Therapiebeginn und nach vierwöchiger Therapie
p-Wert nach t-Test; * = $p < 0,05$; (*) = $p < 0,1$

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob Schlaf und Kognition bei depressiven Patienten mit einem späteren Therapieerfolg durch Antidepressiva oder Psychotherapie in Zusammenhang zu bringen sind.

Die Studie konnte zeigen, dass die Responserate in allen drei Therapiearten ähnlich war, was die Wirksamkeit der Verfahren bestätigt.

Die Responder der Gesamtgruppe erzielten sowohl vor Therapiebeginn als auch nach vier Wochen bessere Ergebnisse im Bereich des visuellen Gedächtnisses. Vor Beginn der Studie waren die Resultate im Fünf-Punkte-Test sowie im Trail-Making-Test Teil A nach vier Wochen signifikant besser als die der Non-Responder.

Die Responder der SSRI-Gruppe zeigten nach vierwöchiger Therapie signifikant bessere Ergebnisse im Fünf-Punkte-Test, im Wortschatz-Test und im Trail Making Test Teil A.

4.1. Schlafparameter

In vielen Studien wurden die Beziehungen von Schlaf und Depression untersucht, da die Veränderung des Schlafes oft erstes Symptom dieser Erkrankung sein kann (Mendelsohn, 1977). Typischerweise beklagen Patienten Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafschwierigkeiten sowie frühmorgendliches Erwachen.

Die Gruppe um Kupfer untersuchte in vielen Studien die polysomnographischen Veränderungen depressiver Patienten und beschrieb eine Verminderung des Slow Wave Sleep (SWS), eine Verkürzung der REM-Latenz sowie einen erhöhten REM-Schlaf-Anteil, eine Verlängerung der ersten REM-Periode und eine höhere Anzahl von Augenbewegungen während des REM-Schlafs (z.B. Kupfer et al., 1972, 1975, 1976, 1978).

Auch in unserer Studie waren diese Marker in einer für die Depression typischen Weise verändert, wobei wir keinen Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe durchführten. Dabei ergab sich kein Unterschied innerhalb der Therapiearme.

Im Blick auf die Schlafqualität fiel in der Gesamtgruppe zu Beginn der Studie eine signifikant bessere subjektive Schlafbeurteilung durch die Responder auf. Dieses Ergebnis bestätigt Untersuchungen von Buysse et al., welche zeigten, dass Patienten, die nicht auf eine antidepressive Therapie ansprachen, eine deutlich schlechtere subjektive Schlafqualität angaben (1999, 2001).

Ferner können wir mit unseren Ergebnissen eine Untersuchung von Buysse mit 130 ambulanten Patientinnen unterstützen, dass bei den Patienten ohne ausreichendes Therapieansprechen vor Behandlungsbeginn ein höherer Wert in der Hamilton-Depressionsskala erzielt wurde (2001). In unserer Studie hatten die Non-Responder ebenfalls einen höheren Wert in der Skala, jedoch ohne statistische Relevanz.

Ob bestimmte Schlafparameter und neuropsychologische Parameter als Prädiktoren für ein erfolgreiches Therapieansprechen (Response) verwendet werden können, wurde hingegen bisher wenig untersucht.

Diese Studie untersuchte das Ansprechen auf eine Behandlung mit Interpersoneller Psychotherapie, dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram oder dem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin. Die ähnlich starke Wirksamkeit aller drei Therapieformen konnte in unserer Arbeit bestätigt werden.

Auch wenn die Ergebnisse innerhalb der Therapiearme individuell unterschiedlich sind, ist das Ansprechen auf eine Therapie weder in der Gesamtgruppe noch in den einzelnen Therapiearmen auf Geschlecht, Alter oder Anzahl vorausgegangener depressiver Episoden zurückzuführen.

Veröffentlichungen, die Veränderungen von Schlafeffizienz, REM-Dichte und REM-Latenz vor einer Therapie als Hinweise auf ein Ansprechen untersuchen, wurden unter anderem von der Gruppe um Thase publiziert (1997).

Patienten mit verfrühtem Auftreten von REM-Phasen (REM-Latenz) und anderen neurobiologischen Variablen wie verringerte Schlafeffizienz und erhöhter REM-Schlaf-Anteil, sprachen besser auf eine medikamentöse Therapie an als auf alleinige Psychotherapie. Sie zeigten allerdings auch ein höheres Risiko erneut an einer Depression zu erkranken.

Auch in unserer Studie zeigten im Vergleich zur IPT-Gruppe vor allem die Patienten der SSRI-Gruppe eine Veränderung wie sie oben beschrieben wurde.

Weiterhin wurde der Einfluss der Unterdrückung des REM-Schlafes als Kriterium einer erfolgreichen antidepressiven Therapie in Studien ermittelt (Kupfer et al., 1975), welches sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit widerspiegelte. So wurde der REM-Schlaf-Anteil bei den Respondern der NRI- und SSRI-Gruppe deutlicher reduziert als bei den Non-Respondern dieser Gruppen und allen Patienten der IPT-Gruppe.

Empirische Studien unterstützen die Ansicht, dass REM-Schlaf einen Zustand der Hirnaktivität darstellt, der direkt mit Affekt und Stimmung zusammenhängt.

In Studien wurde auch die Stoffwechselaktivität des Gehirns während des REM-Schlafes mithilfe der Positronenemissionstomographie untersucht. Es fand sich ein erhöhter Blutfluss und ein vermehrter Energieumsatz in den anterioren limbischen und paralimbischen Strukturen wie Gyrus Cinguli, Amygdala und im präfrontalen Kortex (Braun et al., 1997). Gleichzeitig fand sich im REM-Schlaf eine verminderte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex.

Dieses Muster von Aktivierung und Inhibierung zeigte, dass im REM-Schlaf vorwiegend die Areale stimuliert werden, die die Stimmung kontrollieren. Hingegen wurden Gebiete, die mit höheren kognitiven Leistungen assoziiert sind, inhibiert. Diese REM-Schlaf-Regulation zwischen cholinergen und aminergen Zellen findet auf Hirnstamm-Ebene statt.

Das Ungleichgewicht zwischen cholinergen und aminergen Zellen verursachte die Suppression des REM-Schlafes, der für die Depression charakteristisch ist.

Praktisch kann man so durch Gabe von Cholinergika wie Cholinesterasehemmern ein verfrühtes Auftreten von REM-Schlaf induzieren. Dieses Ergebnis untermauert das Modell nach Hobson und McCarley, wonach eine Überempfindlichkeit cholinergischer Neurone für gestörten REM-Schlaf verantwortlich ist. Es erklärt auch die Modifizierung der Schlafarchitektur der Antidepressiva durch REM-Suppression.

Die Resultate der IPT-Gruppe wiesen im Verlauf der Behandlung auf keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern, so dass hier nur schwer prädiktive Schlafparameter für ein Therapieansprechen ermittelt werden können. Im weiteren Verlauf der Diskussion wird dieser Therapiearm im Sinne einer Referenzgruppe mit den anderen Gruppen in Bezug gesetzt.

Ferner offenbarte sich in dieser Studie ein statistischer Trend, dass Non-Responder in der SSRI-Gruppe vor Therapiebeginn einen geringeren Tiefschlafanteil hatten. Dieser war in der IPT-Gruppe bei den Non-Respondern ebenfalls niedriger, jedoch in der SNRI-Gruppe erhöht. Allerdings ist die Zahl der Patienten in den einzelnen Gruppen klein, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind.

Die Störung der Schlafkontinuität wurde bereits beschrieben. Neben der dargestellten Störung der Schlafkontinuität konnte im Rahmen des Versuchs dargestellt werden, dass die Responder der SSRI-Gruppe nach vierwöchiger Therapie tendenziell weniger Wachperioden hatten als die Non-Responder. Dieses Ergebnis kann auf die Gesamtgruppe übertragen werden und spricht für den regulierenden Effekt einer antidepressiven Therapie auf das Schlafprofil.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse für die Schlafparameter unserer Studie Voruntersuchungen anderer Arbeitsgruppen. Die charakteristischen Veränderungen des Schlafprofils depressiver Patienten vor einer Therapie konnten auch hier gesehen werden.

Möglicherweise sind REM-Dichte-Parameter geeignet als Prädiktoren für eine medikamentöse oder aber psychotherapeutische Behandlung herangezogen zu werden.

Wenn die Ergebnisse zwar kein Signifikanzniveau erreichten, was unter Umständen auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist, so fiel doch folgender Befund auf: In der Responder-Gruppe der medikamentösen Arme waren die REM-Dichten höher und in der IPT-Gruppe war es genau umgekehrt.

4.2. Kognition

Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, haben neben Veränderungen des Schlafes häufig auch Störungen kognitiver Leistungen. Diese Dysfunktionen beziehen sich auf Lernen und Gedächtnis (z.B. Mac Queen et al., 2003), psychomotorische Funktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Sobin und Sackeim, 1997), Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis (Porter et al., 2001 und Rogers et al., 1998).

Auch im Hinblick auf neuropsychologische Veränderungen im Rahmen einer affektiven Störung wurden Zusammenhänge untersucht. Eine Metaanalyse von Burt (1995) ergab, dass depressive Patienten messbare Defizite in neuropsychologischen Testungen zeigen. Dies gilt besonders für den Bereich der Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests.

In einer Studie von Herrera-Guzmán (2008) wurden 26 depressive Patienten zwischen 20 und 50 Jahren mit dem selektiven Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion behandelt. Seine Wirkung ist vergleichbar derer von SSRI.

Die Patienten, welche bei Studieneinschluss einen Wert in der Hamilton Depressionsskala von mindestens 18 Punkten erreicht haben mussten, wurden über einen Therapiezeitraum von acht Wochen neuropsychologisch untersucht. 20 Patienten beendeten die Studie, wovon 12 als Responder und 8 als Non-Responder eingestuft wurden. Response wurde festgestellt, wenn nach achtwöchiger Therapie der Hamilton-Wert um mindestens 50% zum Wert vor Therapiebeginn gesunken war. Die Studie ergab, dass schlechte Resultate im visuellen Gedächtnis und exekutiven Funktionen, jedoch gute Werte für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit einen Hinweis für ein gutes Ansprechen auf Bupropion geben. Die Überprüfung des visuellen Gedächtnisses ergab, dass Responder zum ersten Testzeitpunkt signifikant schlechtere Ergebnisse hatten als Non-Responder.

Dieses Ergebnis konnte mit unserer Arbeit nicht bestätigt werden. In der Gesamtgruppe erreichen die Responder vor Therapiebeginn und nach vier Wochen signifikant bessere Ergebnisse im Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test. Betrachtet man die Ergebnisse in den einzelnen Therapiegruppen so sind die Responder

unabhängig von der Behandlung zu Beginn und im Verlauf des Tests besser als die Non-Responder, jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch relevant.

In der Untersuchung zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit geht Herrera-Guzmán et al. davon aus, dass Responder initial verlangsamt sind. Wir konnten jedoch in der Testung zur kognitiven Flexibilität signifikant bessere Ergebnisse für die Tests der kognitiven Flexibilität wie Buchstabenwechsel - Untertest des Regensburger-Wortflüssigkeitstests und Fünf-Punkte-Test für die Responder der SSRI-Gruppe zu Beginn und im Verlauf erheben.

Möglicherweise kommen diese unterschiedlichen Ergebnisse dadurch zustande, dass die Gruppe um Herrera-Guzmán den kombinierten Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion einsetzte und dass das in unserer Studie verwendete Citalopram ein reiner Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ist.

In einer anderen Arbeit vom Kampf-Sherf et al. (2004) wurden 55 depressive Patienten mit einem SSRI behandelt und über sechs Wochen begleitet. Dabei wurde eine neuropsychologische Testbatterie vor Therapiebeginn durchgeführt. Diese bestand aus dem Trail Making Test, der Rey-Osterrieth-Figure, einem Wortschatztest und einem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest. Response wurde durch eine Reduktion des Hamilton-Wertes um mindestens neun Punkte definiert.

Kampf-Sherf et al. zeigten, dass spätere Responder weniger in der Lage waren komplexe Aufgaben zu bewältigen als die Non-Responder, jedoch besser im Lösen einfacher Aufgaben waren.

Dunkin et al. veröffentlichte 2000 eine Arbeit über das Ansprechen auf Fluoxetin, die schlechtere Ausgangswerte in exekutiven Funktionen mit einer Non-Response in Zusammenhang bringt.

Dort wurden 14 Patienten über einen Zeitraum von neun Wochen mit dem SSRI Fluoxetin behandelt und mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Response wurde durch einen Hamilton-Wert von zehn oder weniger Punkten definiert. Die Responder erzielten im Trail Making Test Teil B und im Wisconsin Card Sorting Test signifikant bessere Ergebnisse als die Non-Responder.

Wir konnten die Ergebnisse der Studie hinsichtlich der besseren Leistungen von Respondern im Trail Making Test bestätigen.

Der Fünf-Punkte-Test ermöglicht die Beurteilung der kognitiven Flexibilität. Sie ist eine Leistung des Frontalhirns und zeigte insbesondere in der SSRI-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse zu Anfang und am Ende des Beobachtungszeitraumes für die Responder. In der Literatur wurde dies bisher nicht als möglicher Prädiktor betrachtet und sollte im Rahmen weiterer Untersuchungen überprüft werden.

Nach wie vor ist unser Wissen über die Funktionsweise des menschlichen Gehirns in allen Belangen und natürlich auch in Bezug auf Depressionsentstehung und die Therapie dieser Erkrankung begrenzt.

Die Studienlage ist besonders in Bezug auf die Fähigkeit, neuropsychologische Testbatterien für die Auswahl der optimalen Therapie zu verwenden, uneinig und erfordert weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet.

Eine Erweiterung der Studie über einen längeren Zeitraum könnte evidentere Ergebnisse bringen und auch Langzeiteffekte der Therapie – insbesondere in pharmakologischer Hinsicht – besser darstellen.

Im Hinblick auf die Neuropsychologie sollten vor allem exekutive Funktionen sowie Gedächtnistests näher betrachtet werden. Sie erwiesen sich im Verlauf unserer Studie als einfache, verständliche und leicht durchzuführende Instrumente, um diese Aspekte zu testen.

Möglicherweise können in Zukunft durch Ermittlung von Prädiktoren Patienten schneller einer erfolgreichen Therapie zugeführt werden.

Im Zeitalter von wirtschaftlichem Druck ein nicht uninteressanter Aspekt, da die Depression eine häufige Erkrankung ist und einige unterschiedliche Therapieansätze bietet, die jedoch nicht bei allen Patienten gleich gut wirken.

4.3. Limitierungen

Eine klinische Studie kann in ihrer Struktur und Durchführung nicht vollkommen sein. Eine Stärke dieser Studie ist, dass die Patienten bereit waren sich zufällig zu einem Therapiearm zuordnen zu lassen. Damit erhielten wir gut vergleichbare Therapiegruppen.

Allerdings sind auch einige Einschränkungen zu nennen.

An einer Depression zu erkranken hat – wie oben erwähnt – viele Ursachen. So ist auch ihre Therapie individuell anzupassen. In unserer Studie schlossen wir sowohl ambulante als auch stationäre Patienten ein, die somit in unserem Beobachtungszeitraum unterschiedlichen Belastungen ausgesetzt waren. Einige der ambulant betreuten Patienten waren während der Studie weiterhin berufstätig, andere wurden krank geschrieben oder stationär behandelt. So ist die Homogenität der Patientengruppe eingeschränkt.

Auch die Studienteilnahme selbst stellte für alle Patienten eine besondere Belastung dar. Hinzu kommt, dass eine Untersuchung mit 45 Patienten ein zu kleines Kollektiv darstellen könnte, um allgemeingültige Aussagen für die Therapieresponse zu machen.

Die Ergebnisse sollten deshalb in einem größeren Patientenkollektiv kontrolliert werden.

4.4. Beantwortung der Fragestellung

Frage 1:

Zeigen Patienten, deren Wert in der Hamilton Depressionsskala nach vierwöchiger Therapie auf unter 50% des Ausgangswertes sank (=Responder), Unterschiede in ihren neuropsychologischen Leistungen vor Therapiebeginn verglichen mit den Patienten, die dieses Ergebnis nicht erreichten (=Non-Responder)?

Zusammenfassend betrachtet erzielten die Responder der Gesamtgruppe durchweg bessere Ergebnisse in der Neuropsychologie als die Non-Responder. Dies gilt sowohl für die Tests vor Therapiebeginn als auch nach vier Wochen.

Das visuelle Gedächtnis und der Bereich der kognitiven Flexibilität (Fünf-Punkte-Test) waren bei den Respondern der Gesamtgruppe vor Therapiebeginn ebenfalls signifikant besser.

Frage 2:

Gibt es weitere Parameter, die als Prädiktoren für den Therapieerfolg herangezogen werden können?

Die REM-Dichte vor Therapiebeginn sowie ihr Verlauf könnten sich ebenfalls als Prädiktor erweisen. Sie war bei den Respondern unserer Studie sowohl in der SSRI- als auch der SNRI-Gruppe initial höher als bei den Non-Respondern.

Die Beurteilung der REM-Dichte vor Therapiebeginn könnte so als Prädiktor für eine erfolgreiche medikamentöse Therapie mit SSRI oder SNRI herangezogen werden, jedoch nicht für eine erfolgreiche Therapie durch eine Interpersonelle Psychotherapie.

Jedoch konnte für diese Aussage das Signifikanzniveau in der statistischen Auswertung nicht erzielt werden und sollte in zusätzlichen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Gültigkeit weiter beurteilt werden.

Frage 3:

Gibt es hinsichtlich prädiktiver Werte zur Therapieresponse Unterschiede zwischen den Therapieverfahren?

Die SSRI-Gruppe zeigte als einzige signifikant bessere Ergebnisse im Fünf-Punkte-Test.

So zeigten die Responder der SSRI-Gruppe vor Therapiebeginn signifikant bessere Ergebnisse im Bereich der kognitiven Flexibilität (Fünf-Punkte-Test) und in einigen Wortschatztests.

Signifikanz konnte für das prozedurale Gedächtnis innerhalb der SNRI-Gruppe erreicht werden. Dort hatten die Responder vor Therapiebeginn bessere Ergebnisse.

Detaillierte Betrachtungen der Therapiearme ergaben, dass sich dies spezifisch für die kognitive Flexibilität der Responder der SSRI-Gruppe auf Signifikanzniveau übertragen lässt.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Untersuchung von Schlafparametern und Kognition im Zusammenhang mit dem späteren Therapieerfolg unter verschiedenen antidepressiven Therapiearten.

45 Patienten wurden in die jeweils vierwöchige Behandlungsstudie eingeschlossen, von denen 40 Patienten die Studie beendeten. Davon waren 26 Frauen und 14 Männer im Alter von 19 bis 44 Jahren.

Der Studieneinschluss erfolgte nach der Diagnosesicherung durch ein standardisiertes Diagnoseinterview (SCID) und der Erfassung der Schwere der Depression durch die Hamilton Depressionsskala (HAMD \geq 15 Punkte).

Jeweils 15 Patienten erhielten eine zufällig zugeordnete Therapie mit Citalopram, Reboxetin oder Interpersoneller Psychotherapie.

Die Patienten wurden über vier Wochen behandelt und begleitet. Sie verbrachten jeweils zwei aufeinanderfolgende Nächte vor Therapiebeginn (t_0), nach einer Woche (t_1) sowie nach vier Wochen Therapie (t_2) im Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie in Kiel. Dort wurden in allen Nächten polysomnographische Ableitungen aufgezeichnet und ausgewertet.

Vor dem Schlafen und nach dem Aufwachen erfolgte die neuropsychologische Testung der Patienten. Diese prüfte die kognitive Flexibilität, das deklarative sowie das prozedurale Gedächtnis. Weiterhin wurden Intelligenz und im Versuchsverlauf die Schwere der Depression erfasst.

Es bestanden keine relevanten Beziehungen zwischen Depressivität und neuropsychologischen Leistungen. Darüber hinaus konnte die Studie die gleich starke Wirksamkeit aller drei Therapien bestätigen.

Die Therapieresponse bestand, wenn der Wert in der Hamilton Depressionsskala am Ende des Beobachtungszeitraumes um 50% des Ausgangswertes gesunken war.

Die Ergebnisse der Schlafparameter bestätigten frühere Studien. Patienten mit einer initial höheren REM-Dichte profitierten eher von einer medikamentösen Therapie.

Betrachtet man die Neuropsychologie zeigte die Gesamtgruppe der Patienten mit einer guten Response vor Therapiebeginn signifikant bessere Leistungen im Test zur

figuralen Flüssigkeit (Fünf-Punkte-Test) sowie im Test des visuellen, deklarativen Gedächtnisses (Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test).

Betrachtet man die verschiedenen Therapiearten getrennt, konnte nur für die Responder der SSRI-Gruppe im Vergleich zu den Non-Respondern dieser Gruppe vor Therapiebeginn Signifikanzniveau in mehreren Tests zur kognitiven Flexibilität erreicht werden.

Künftige Untersuchungen hinsichtlich prädiktiver Faktoren einer Therapieresponse erfordern Studien mit größeren Patientenkollektiven.

6. Literaturverzeichnis

Aldenhoff, J. (1997): Überlegungen zur Psychobiologie der Depression, *Der Nervenarzt*, 68, 379-389

Axelrod, J., Hertting G., Patrick R.W. (1961), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 134, 146-153

Beck, A.T. (1987): Cognitive models of depression, *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 1, 5-3

Benkert, Hippus (2007): *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin

Benmansour S., Cecchi M., Morilak D.A., Gerhardt G.A., Javors M.A., Gould G.G., Frazer A. (1999): Effects of Chronic Antidepressant Treatments on Serotonin Transporter Function, Density, and mRNA Level, *The Journal of Neuroscience*, 19(23):10494–10501

Berger, H. (1929): Über das Elektroenzephalogramm des Menschen, *Arch. f. Psychiatr*, 87, 527-570

Borbély, A. A. (1982): A two process model of sleep regulation, *Human Neurobiology*, 1, 195-204

Braun, A.R., Balkin T.J., Wesenten N.J., Carson R.E., Varga M., Baldwin P., Selbie S., Belenky G., Herscovitch P. (1997): Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study, *Brain* 120, 1173-1197

Brunstein-Klomek A., Zalsman G., Mufson L. (2007): Interpersonal Psychotherapy for Depressed Adolescents, *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, Vol 44, 40-46

Buchwald, C. F. (2005), Asymmetrie der visuellen Aufmerksamkeit und andere neuropsychologische Einschränkungen nach subkortikalem Insult, Medizinische Dissertation, Aachen

Burt, D., Zembar, M., & Niederehe, G. (1995): Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity, *Psychological Bulletin*, 117, 285-305

Buyse D.J., Kupfer D.J., Frank E., Monk T.H., Ritenour A. (1992): Electroencephalographic sleep studies in depressed outpatients treated with interpersonal psychotherapy. II. Longitudinal studies at baseline and recovery. *Psychiatry Res.*, 40, 27–40

Buyse D.J. Tu X.M., Cherry C.R., Begley A.E., Kowalski J., Kupfer D.J., Frank E. (1999): Pretreatment REM Sleep and Subjective Sleep Quality Distinguish Depressed Psychotherapy Remitters and Nonremitters, *Biol Psychiatry*, 45, 205-213

Buyse D.J., Hall M., Begley A., Cherry C.R., Houck P.R., Land S., Ombao H., Kupfer D.J., Frank E. (2001): Sleep and treatment response in depression: new findings using power spectral analysis, *Psychiatry Research*, 103, 51-67

Carlsson, A., Fuxe, K., Ungerstedt, U. (1968), *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 150-151

Dostert, P. (1997): Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 7, Suppl. 1, 23-35

Dunkin J.J., Leuchter A.F., Cook I.A., Kasl-Godley J.E., Abrams M, Rosenberg-Thompson S. (2000): Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression, *Journal of Affective Disorders*, 60, 13-23

Elliot, R. (1996): Neuropsychological Impairments in Unipolar Depression: The Influence of Perceived Failure on Subsequent Performance, *Psychological Medicine*, 26(5), 975-990

Fleishaker J.C., Mucci M., Pellizzoni C., Poggesi I. (1999): Absolute bioavailability of reboxetine enantiomers and effect of gender on pharmacokinetics. *Biopharm Drug Disp*, 20, 53–57

Frank, E., Kupfer, D.J. (1992): Does a placebo tablet affect psychotherapeutic treatment outcome? Result from the Pittsburgh study on maintenance therapies in depression. *Psychother. Res.* 2, 102–111

Göder R., Fritzer G., Hinze-Selch D., Huchzermeier C., Koch J.M., Seeck-Hirschner M., Aldenhoff J.B. (2007): Sleep in Major Depression: Relation to Memory Performance and Outcome after Interpersonal Psychotherapy, *Neuropsychobiology*, 55, 36-42

Hajós, M., Fleishaker J.C., Filipiak-Reisner J.K., Brown M.T., Wong E.H. (2004): The Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressant Reboxetine: Pharmacological and Clinical Profile, *CNS Drug Rev.*, 10, 23-44

Herman, B.D., Fleishaker J.C., Brown M.T. (1999): Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66, 374-379

Herrera-Guzmán I., Gudayol-Ferré E., Lira-Mandujano J., Herrera-Abarca J., Herrera-Guzmán D., Montoya-Pérez K., Guardia-Olmos J. (2008): Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder, *Psychiatry Research*, 160, 72 – 82

Hess, W (1944): Das Schlafsyndrom als Folge dienzephaler Reizung, *Helv Physiol Acta*, 2, 305-44

Hobson, J. (1986): Evolving concepts of the sleep cycle generation: from brain centres to neuronal populations, *Behavioural and Brain Sciences*, 9, 371-448

Hobson, J., Pace-Schott, E. (2002): The Cognitive Neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning, *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 679-93

Hyttel, J. (1977): Neurochemical Characterization of a New Potent and Selective Serotonin Uptake Inhibitor "Lu 10-171", *Psychopharmacology*, 51, 225 – 233

Janowsky D.S., el-Yousef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J. (1972): A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression, *Lancet*, 2 (7778), 632-5

Kampf-Sherf O., Zlotogorski Z., Gilboa A., Speedie L., Lereya J., Rosca P., Shavit Y. (2004): Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants, *Journal of affective disorders*, 82, 453 - 359

Katawazi, G. (2002), Erfahrungen mit Mirtazapin bei stationären, schweren depressiven Patienten: Ergebnisse einer prospektiven, offenen, randomisierten Studie, Medizinische Dissertation, Hamburg

Kessler, R., Andrade L., Caraveo-Anduaga J.J., Berglund P., Bijl R.V., De Graaf R., Vollebergh W., Dragomirecka E., Kohn R., Keller M., Kawakami N., Kiliç C., Offord D., Ustun T.B., Wittchen H.U. (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication, *JAMA*, 289, 2095-3105

Klerman, G.L., Weissman M. M., (1984): Interpersonal psychotherapy for depression, New York: Basic Books

Kupfer, D.J., Foster, F.G. (1972): Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression, *Lancet*, 2, 648–649

Kupfer, D.J., Foster, F.G., Reich, L., Thompson, K.S., Weiss, B. (1975): EEG, sleep changes as predictors in depression, *Am. J. Psychiatry*, 133, 622–626

Kupfer, D.J. (1976): REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease, *Biol. Psychiatry*, 11, 159–174

Kupfer, D.J., Foster, F.G. (1978): EEG sleep and depression. In: Williams, R.L., Karacan, J. (Eds.), *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*). New York: Wiley, pp. 205–231

Kupfer, D.J. (1990): Delta Sleep Ratio: A Biological Correlate of Early Recurrence in Unipolar Affective Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 47(12), 1100-1105

Loomis A.L., Davis H., Davis P.A., Harvey E.N., Hobart G. (1937): Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials, *Journal of Experimental Psychology*, 21, 127-144

McCarley, R., Hobson, J. (1975): Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model, *Science*, 189, 58-60

MacQueen, G.L. Campbell S., McEwen B.S., Macdonald K., Amano S., Joffe R.T., Nahmias C., Young LT. (2003): Course of illness, hippocampal function and hippocampal volume in major depression, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 1387-1392

Mendelson, W.B., Gillin, J.C., Wyatt, R.D. (1977): *Human sleep and its disorders*, Plenum Press, New York

Montgomery, S. A. (1999): Predicting Response: Noradrenaline Reuptake Inhibition, *Int. Clin. Psychopharmacol., Suppl. 1*, 21-6

Murray, C. J., Lopez, A. D. (1996): The Global Burden of Disease: A comprehensive Assessment of Mortality and Disability for Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020, Harvard University Press

Neumann, N.-U., Schulte, R.-M.(1998): Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala, *Psycho*, 14, 911-24

Porter, R.J. (2001): Neurocognitive impairment in drug free patients with major depressive disorder, *British Journal of Psychiatry*, 182, 214-220

Riemann, D., Berger, M. (1990): The effects of total sleep deprivation and subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with a major depressive disorder, *Acta Psychiatr. Scand.* 81, 24–31

Riemann, D. (2007): Primary insomnia: New aspects of diagnosis and differential diagnosis, aetiology and pathophysiology and psychotherapy, *Somnologie*, 11, 57 - 71

Rogers, M., Bradshaw J.L., Pantlis C., Phillips J.G. (1998): Frontostriatal deficits in unipolar major depression, *Brain Research Bulletin*, 47, 297-310

Rush A.J., Giles D.E., Jarrett R.B., Feldman-Koffler F., Debus J.R., Weissenburger J., Orsulak P.J., Roffwarg H.P. (1989): Reduced REM latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. *Biol. Psychiatry*, 26, 61–72

Schiebler, T. H. (2003): *Anatomie*, Springer Verlag, Berlin

Schildkraut, J. J. (1965), *Am. J. Psychiatry*, 122, 509-521

Seeck-Hirschner, M. (2006): Zusammenhang zwischen Schlaf und Therapieerfolg der interpersonellen Psychotherapie bei depressiven Patienten, Medizinische Dissertation, Kiel

Seligman, M., Teasdale J.D., Abramson L.Y. 1978): Learned helplessness in humans: Critique and reformulation, *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 49–74

Shore, P. A., Silver, S. L., Brodie, B. B. (1955), *Science*, 122, 284-285

Sobin, C., Sackeim, H. (1997): Psychomotor symptoms of depression, *American Journal of Psychiatry*, 154, 4-17

Stockhammer, E. (2003): Zum 30. Todestag des Neurophysiologen W. R. Hess, *Schweiz. Ärztezeitung*, 39, 2048-51

Thase M.E., Buysse D.J., Frank E., Cherry C.R., Cornes C.L., Mallinger A.G., Kupfer D.J. (1997): Which depressed patients will respond to Interpersonal Psychotherapy? The role of abnormal EEG sleep profiles, *Am. J. Psychiatry*, 154, 502–509

The World Health Report (2001): *Mental Health: New Understanding, New Hope*, World Health Organization, Genf

Weissman, M. M. (1979): The psychological treatment of depression. Evidence for the efficacy of psychotherapy alone, in comparison with, and in combination with pharmacotherapy, *Arch Gen Psychiatry*, 36(11), 1261-9

World Health Statistics (2007): *Mental Illness depression worsens the health of people with chronic illness*, World Health Organization, Genf

Wilson, M., McNaughton, B (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep, *Science*, 265, 676-679

Wittchen, H.U., Jacobi, F. (2001): Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland – Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundesgesundheits surveys 1998, Bundesgesundheitsblatt, 44, 993-1000

Zobel A. W., Nickel T., Sonntag A., Uhr M., Holsboer F., Ising M. (2001): Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study, J Psychiatr Res, 35, 83–94

7. Danksagung

Über 3 Jahre hat die Datenerfassung der DeCoFlex-Studie gedauert. Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders bei allen Menschen bedanken, die zum guten Gelingen dieser Studie beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Göder für die Ermöglichung der Studie sowie die gute Betreuung und kontinuierliche Motivation. Für die engagierte Patientenrekrutierung danke ich Frau Dr. med. Seeck-Hirschner und Frau Dr. med. Stिंगele.

In der Durchführung unterstützte mich das Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie unter der Leitung von Frau Dardemann nicht nur personell mit allen Mitarbeitern und Nachtwachen, sondern auch durch die technische Ausstattung und Bereitstellung von Ableitplätzen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Fritzer und Frau Wendisch, die mir in der Auswertung der Schlaftaten über die Jahre immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besondere Berücksichtigung soll an dieser Stelle Cornelia Kropp finden. Sie hat 2005 den ersten Kontakt zu Dr. Göder geknüpft und mir so die Mitarbeit an der Studie ermöglicht. Mit ihr habe ich die Datenerhebung und -auswertung gemacht. Es war mir immer eine Freude gemeinsam mit ihr an dieser Studie zu arbeiten. Vielen Dank für die gelungene Zusammenarbeit, Hilfe und Freundschaft!

Zuletzt möchte ich noch den Menschen danken, die mich die letzten Jahre mit Zuspruch und Motivation in meiner Arbeit bekräftigt haben. Vielen Dank an meine Mutter und meinen Bruder. Vielen Dank für eure Unterstützung.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACTH –	Adreno-Corticotropes Hormon
BDI -	Beck Depressions Inventar
CRH –	Corticotropin Releasing Hormon
DGPPN -	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGSM -	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
DSM IV -	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG –	Elektroenzephalogramm
EMG -	Elektromyogramm
EOG -	Elektrookulogramm
HAMD -	Hamilton Depression Scale
Hz –	Hertz
ICD 10 –	International Classification of Diseases
IPT –	Interpersonelle Psychotherapie
MADRS -	Montgomery Asberg Depression Scale
MWT -	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NRI –	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
PSQI -	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM –	Rapid Eye Movement
ROCF -	Rey Osterrieth Complex Figure Test
RWT -	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SNRI –	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPSS -	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI –	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SWS –	Slow Wave Sleep
SZ -	Spiegelzeichnen
T0 -	Testzeitpunkt vor Studienbeginn
T1 -	Testzeitpunkt nach einer Woche Therapie
T2 -	Testzeitpunkt nach vier Wochen Therapie
TAP -	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

TIB -	Gesamtschlafzeit
TMT -	Trail Making Test
VLMT -	Verbaler Lern- und Merkfähigkeits Test
WHO -	World Health Organization
μV -	Mikrovolt
ZIP -	Zentrum für integrative Psychiatrie

9. Anhang

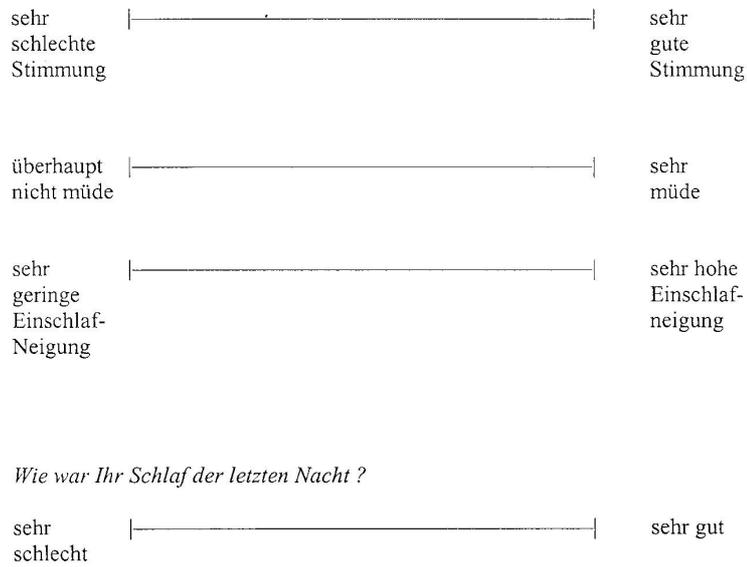


Abbildung 10: Die visuelle Analogskala zur Erfassung der Stimmung des Patienten

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Palaschewski, Milena Maria
Adresse: Im Brauereiviertel 58
24118 Kiel
Geburtsdatum: 18.05.1984
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch
Eltern: Dr. Thomas Palaschewski
Margarete Palaschewski, geb. Heidenreich
Geschwister: Klaus-Willi Palaschewski

Schulbildung

1989-1990 Wesperloh Grundschule Hamburg-Lurup
1990-1994 Schule am Zehnthof Swisttal-Odendorf
1994-2001 Gymnasium Leipzig-Engelsdorf
2001-2002 Geschwister-Scholl-Gymnasium Taucha
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Berufsbildung

2002-2003 Militärische Vorausbildung für Offiziere in der Laufbahn des
Sanitätsdienstes der Bundeswehr
2003-2005 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität
Gießen
2005 Physikum/ 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2005-2009 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-
Universität zu Kiel
2008-2009 Praktisches Jahr
2009 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Seit 09/2009 Weiterbildungsassistentin Innere Medizin im
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg

Famulaturen

08/2005	Allgemeinmedizin	(Fregatte Mecklenburg-Vorpommern)
03/2006	Dermatologie	(Universitätsklinikum Regensburg)
08/2006	Anästhesie	(Bundeswehrkrankenhaus Bad Zwischenahn)
09/2006	Psychiatrie	(Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel)
08/2007	Innere Medizin, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Neurologie	(Flugmedizinisches Institut der Luftwaffe, Fürstenfeldbruck)
10/2007	Urologie	(Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel)

Praktisches Jahr

02/08-06/08	Innere Medizin (Diakonissenanstalt Flensburg, Malteser Krankenhaus St. Franziskus Hospital, Flensburg)
06/08-10/08	Chirurgie (Krankenhaus Eckernförde)
10/08-01/09	Neurologie (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel)

Veröffentlichung

Bartsch, T., Palaschewski, M. et al.: Internal carotid artery dissection and stroke after SCUBA diving: a case report and review of the literature; Journal of Neurology, Vol. 256 (1916-1919), November 2009