

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie -
ZIP gGmbH

(Direktor: Prof. Dr. med. Josef Aldenhoff)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Der Einfluss von Wachtherapie auf Lernen und Gedächtnis bei Depression

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

vorgelegt von
Anne Christiane Petersen
aus Flensburg

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dunja Hinze-Selch, MaHM

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerber

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter Dr. Paul Christian Baier

Tag der mündlichen Prüfung: 16.08.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.08.2011

gez. _____

Abkürzungsvezeichnis	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 Depression.....	5
1.1.1 Begriffsklärung.....	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Ätiopathogenese	6
1.1.4 Diagnose.....	7
1.1.5 Depression und Schlaf.....	9
1.1.6 Wachtherapie als adjuvantes Therapieverfahren	10
1.2 Lernen und Gedächtnis	12
1.2.1 Gedächtnismodelle.....	12
1.2.2 Implizite und explizite Gedächtnistests.....	13
1.2.3 Schlaf und Gedächtnis	14
1.2.4 Einfluss von Schlafentzug auf kognitive Prozesse.....	15
1.3 Fragestellung	17
2 PATIENTEN UND METHODEN	18
2.1 Patienten	18
2.2 Ablauf.....	20
2.3 Psychopathometrie und neuropsychologische Testung	22
2.3.1 psychopathometrische Testung	22
2.3.2 neuropsychologische Testung	24
2.3.3 Begleittestungen	27
2.4. Statistische Verfahren.....	29
3 ERGEBNISSE	30
3.1 Charakterisierung der Patientengruppe	30
3.2 Ergebnisse der Begleittestbatterie	32
3.3 Darstellung der neuropsychologischen Testung.....	33
3.3.1 explizit deklarative Testung	33
3.3.2 implizit prozedurale Testung.....	34
3.3.3 implizit motorische Testung	35
3.3.4 explizit motorische bzw. prozedurale Testung.....	36
4 DISKUSSION	38
5 ZUSAMMENFASSUNG	42
6 LITERATURVERZEICHNIS	43
7 ANHANG	47
8 DANKSAGUNG	54
9 CURRICULUM VITAE.....	55

Abkürzungsverzeichnis

MADRS	Montgomery-Asberg-Depression-Scale
BDI	Beck's Depressions Inventar
VAS	Visuelle Analogskala
HAMD	Hamilton Depression Scale
SRTT	Serial Reaction Time Task
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
HAWIE	Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
NPT	Neuropsychologische Testung
PPM	Psychopathometrie
SWS	Slow-Wave-Sleep

1 Einleitung

Zu den typischen Symptomen depressiver Erkrankungen gehören sowohl Schlafstörungen als auch Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite. Die Wachtherapie gilt als anerkanntes adjuvantes Therapieverfahren bei Depressionen und zielt auf die Verbesserung von Stimmung und Schlafqualität des Erkrankten ab. Anhand der vorliegenden Studie aus dem Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel wurde der Einfluss von partiellem Schlafentzug im Rahmen einer klinischen Wachtherapie auf Lern- und Gedächtnisprozesse an einer psychiatrischen Patientengruppe mit der Diagnose einer majoren depressiven Episode untersucht.

1.1 Depression

1.1.1 Begriffsklärung

Depressive Erkrankungen sind weit verbreitete und komplexe psychische Störungen, die sich nur äußerst schwer kurz und prägnant definieren lassen. Sie zählen zu den affektiven, also die Stimmung betreffenden Störungen, und sind vermutlich die häufigsten und in allen Lebensabschnitten vorkommenden psychischen Beeinträchtigungen. Entsprechende depressive Syndrome sind als depressive Störung in der Internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-10 (Dilling 2008)) und als majore Depression im Diagnostischen und Statistischen Manual der psychischen Störungen (DSM-IV (APA 1994)) definiert. Depressionen sind durch starke Traurigkeit und Niedergeschlagenheit, Gefühle der Wertlosigkeit und Schuld, sozialen Rückzug, Schlafstörungen, Verlust von Appetit und sexuellem Verlangen sowie Verlust an Interesse und Freude an alltäglichen Aktivitäten gekennzeichnet (Davison et al. 2007).

1.1.2 Epidemiologie

Epidemiologische Studien geben die Prävalenz für depressive Episoden mit 1-19 % an (Weissman et al. 1996; Kessler et al. 2003; Ohayon 2007). Hierbei spielen im Hinblick auf die stark variierenden Angaben unter anderem Herkunft, sozialer Status, Alter und Geschlecht

1 Einleitung

eine Rolle. So sind z.B. Frauen signifikant häufiger betroffen als Männer (Blazer et al. 1994). Die Prävalenzen bei 45-54-Jährigen, bei getrennt oder geschieden lebenden Patienten, Arbeitslosen und Übergewichtigen sind höher als bei den übrigen Betroffenen (Ohayon 2007; Chapman und Perry 2008). In etwa einem Drittel der Fälle kommt es zu rezidivierenden depressiven Episoden (Wittchen et al. 1998).

Die Inzidenzrate für eine majore Depression geben verschiedene Autoren mit 2,0 - 4,0 Neuerkrankungen pro 1000 erwachsenen Personen pro Jahr an (Rorsman et al. 1990; Eaton et al. 1997; Murphy et al. 2000).

Das mittlere Alter des ersten Auftretens einer depressiven Episode liegt zwischen dem 25. und dem 30. Lebensjahr (Weissman et al. 1996; Kessler et al. 2003).

In vielen epidemiologischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass depressive Störungen mit einer ausgeprägten Komorbidität sowohl psychischer als auch somatischer Erkrankungen einhergehen (Paykel et al. 2005).

1.1.3 Ätiopathogenese

Es gibt eine Vielzahl von Ansätzen zur Ätiopathogenese der Depression, so dass eine multifaktorielle Entstehung am ehesten anzunehmen ist (Baghai et al. 2006).

Mehrere Familien – und Zwillingsstudien konnten zeigen, dass die majore Depression eine familiär gehäuft auftretende Krankheit ist (Sullivan et al. 2000; Boomsma et al. 2008). Nach Maier et al. beträgt das Morbiditätsrisiko für einen Verwandten ersten Grades eines depressiven Patienten ebenfalls an einer Depression zu erkranken 21,6 % (Maier et al. 1993). Bei monozygoten Zwillingen konnte eine Konkordanz von 0,16 bei männlichen und 0,26 bei weiblichen Zwillingen für das Auftreten einer Depression ermittelt werden. Bei dizygoten Zwillingen lag diese zwischen 0,09 und 0,12 (Bierut et al. 1999). Darüber hinaus konnten Chromosomenregionen identifiziert werden, die möglicherweise einen Beitrag zur Genese einer unipolaren affektiven Störung leisten (Holmans et al. 2004).

In den 1950-er Jahren wurden mehrere Beobachtungen gemacht, die auf eine neurobiologische Genese depressiver Episoden schließen lassen. 1965 konstatierte Schildkraut in der Monoamin-Mangel-Hypothese, dass alle affektiven Erkrankungen mit einem absoluten oder relativen Katecholaminmangel, besonders an Noradrenalin, assoziiert sind (Schildkraut 1965). Neben Serotonin und Noradrenalin wird auch dem Dopamin eine Rolle in der Depressionsentstehung zugesprochen (El Yacoubi et al. 2001; El Yacoubi et al. 2003). Als Ursache kommen ein Mangel an Transmittern im synaptischen Spalt und eine

1 Einleitung

verringerte Sensibilität der postsynaptischen Rezeptoren dieser Transmitter in Frage (Estler 2007).

Neuroendokrinologische Befunde weisen auf eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und deren möglichen Beteiligung an der Genese affektiver Erkrankungen hin. Bei Depressiven konnte ein im Vergleich zu nicht Erkrankten erhöhter Cortikotropin-Releasing-Hormon (CRH)-Spiegel und gleichzeitig eine verminderte Funktion der Kortikosteroid-Rezeptoren nachgewiesen werden (Raadsheer et al. 1994; Musselman et al. 2001).

Psychosoziale Aspekte der Depressionsgenese dürfen an dieser Stelle nicht ausgelassen werden. Noch Ende der 1980-er Jahre galt das Konzept der „stressful life events“ nach Brown und Harris als wichtigste Erklärung für die Entstehung von Depressionen, doch inzwischen wurde diese Annahme durch die Betonung von Vulnerabilitätsfaktoren deutlich relativiert (Brown und Harris 1989; Wittchen und Hoyer 2006). Unter Vulnerabilität versteht man in diesem Zusammenhang eine Prädisposition, die den Ausbruch einer Krankheit begünstigt, aber als alleinige Ursache dafür nicht ausreicht. Es wird angenommen, dass prädisponierende konstitutionelle Faktoren genetischer Art und frühe adverse soziale und umweltbezogene Ereignisse und Bedingungen zur Ausbildung einer erhöhten Vulnerabilität beitragen, die sich über entwicklungsbiologische, psychologische und soziale Prozesse weiter akzentuieren oder auch abschwächen kann (Wittchen und Hoyer 2006).

Abschließend sei an dieser Stelle genannt, dass es einen bilateralen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Depressionen und Schlafstörungen gibt. Einerseits besteht kein Zweifel dran, dass Schlafstörungen ein essentieller Bestandteil des depressiven Symptomenkomplexes sind (Mendelson et al. 1977). Andererseits können depressive Störungen auch durch Schlafstörungen gebahnt oder sogar ausgelöst werden: Zum Beispiel begünstigen chronische primäre Insomnien, v.a. wenn sie trotz Behandlung persistieren, die Entstehung einer Depression (Riemann et al. 2001).

1.1.4 Diagnose

Für die Diagnosestellung einer manifesten Depression werden hauptsächlich die beiden bereits erwähnten Diagnosesysteme angewendet: die 1991 von der WHO eingeführte *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)* und die vierte Ausgabe des von der American Psychiatric Association herausgegebenen *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* von 1994. Der aktuelle

1 Einleitung

Schweregrad einer Depression lässt sich durch dimensionale Depressionsskalen operationalisiert bestimmen. Dazu können sowohl Fremdbeurteilungsskalen, wie z. B. die *Hamilton Depression Scale* (Hamilton 1960) als auch Selbstbeurteilungsskalen, wie z. B. das *Beck Depressions-Inventar (BDI)* (Beck 1961), verwendet werden. Zur Diagnose der depressiven Episode der an der Studie teilnehmenden Patienten wurden die Kriterien des DSM-IV herangezogen:

Das ausschlaggebende Kriterium einer Episode einer Major Depression (MD) ist eine mindestens zwei Wochen andauernde Periode, in der entweder deprimierte Stimmung vorherrscht oder ein Verlust an Interesse in nahezu allen Bereichen des alltäglichen Lebens zu verzeichnen ist. Die Kriterien für eine Major Depressive Episode nach DSM-IV sind (APA 1994):

- A Mindestens fünf der folgenden Symptome sind über zwei Wochen aufgetreten und mindestens eines ist a) depressive Verstimmung oder b) Verlust an Interesse oder Freude:
- 1) depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, selbst empfunden oder von anderen beobachtet
 - 2) deutlich vermindertes Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen
 - 3) deutlicher Gewichts- und Appetitverlust oder Gewichtszunahme und Appetitsteigerung
 - 4) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen
 - 5) psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen
 - 6) Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen
 - 7) Gefühl von Wertlosigkeit oder übermäßige, unangemessene Schuldgefühle an fast allen Tagen
 - 8) Konzentrations- und Entscheidungsprobleme an fast allen Tagen
 - 9) wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellung ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids
- B Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode mit manischen Phasen.
- C Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- D Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.
- E Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden.

1.1.5 Depression und Schlaf

Zu den typischen und sehr häufig auftretenden Symptomen depressiver Erkrankungen zählen Antriebslosigkeit, ständige Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Trotz dieser Müdigkeit leiden aber mehr als 90% der depressiven Patienten an Einschlafstörungen, häufigem nächtlichen und/oder früh morgendlichem Erwachen ohne erneutes Einschlafen (Mendelson et al. 1977; Riemann et al. 2001). Patienten beklagen, dass ihr Schlaf den erholsamen Charakter verloren habe. Anstatt sich morgens frisch und ausgeruht zu fühlen, klagen sie über ein Stimmungstief am Morgen (Voderholzer et al. 1996).

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit schweren Schlafstörungen vier mal häufiger eine Depression vorlag als bei Patienten ohne Schlafstörungen (Hohagen et al. 1993). Auch Vollrath et al. legten in den Ergebnissen einer Langzeitstudie in der Schweiz dar, dass 25% der Patienten, die über Schlafstörungen klagten, gleichzeitig an einer Depression litten (Vollrath et al. 1989). Hieraus lässt sich deuten, dass Schlafstörungen ein herausragender Risikofaktor für die Entstehung einer Depression sein können (Riemann et al. 2001).

Beim Schlaf werden üblicherweise zwei Typen unterschieden: der sogenannte „rapid-eye-movement“-Schlaf (REM) und der „non-rapid-eye-movement“-Schlaf (NREM). REM- und NREM-Schlaf folgen einer ultradianen Rhythmik, die sich während der Nacht ca. alle 90 min. wiederholt. Der NREM-Schlaf wird anhand der EEG-Aktivität der einzelnen Schlafphasen in vier Subtypen unterteilt, die mit der jeweiligen Tiefe des Schlafes korrelieren.

Stadium I – Schlaf ist durch Thetawellen von einer Frequenz von 4-7 Hz gekennzeichnet und findet sich überwiegend in der Einschlafphase. Beim Stadium II kommen zu den Thetawellen sog. K-Komplexe und Schlafspindeln hinzu. Stadium III und IV sind durch langsame Deltawellen mit einer Frequenz kleiner als 4 Hz gekennzeichnet; sie werden häufig in einer Gruppe als „slow wave sleep“ (SWS) zusammengefasst. Während der REM-Schlafphasen zeigen sich im EEG hochfrequente Wellen von 30-80 Hz. Im Verlauf der Nacht verändern sich die Anteile von REM- und NREM-Schlaf an den Schlafzyklen. Herrscht in der ersten Nachthälfte der NREM-Schlaf der Stadien III und IV vor, so dominieren in der zweiten Nachthälfte REM- und NREM-Schlaf des Stadium II (Abb.2). (Müller und Paterok 1999; Walker und Stickgold 2004).

1 Einleitung

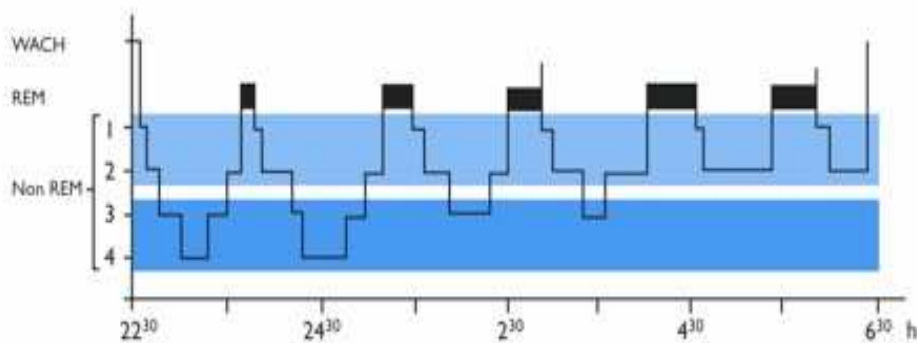


Abb.2: Modell der Schlafphasen (Schlaflabor Lüneburger Heide)

Seit in den 1970-er Jahren Schlaf-EEG-Untersuchungen bei nicht-mediakamentös behandelten depressiven Patienten durchgeführt wurden, gibt es genauere Informationen darüber, welche schlafphysiologischen Veränderungen Depressive im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Der Schlaf bei depressiven Patienten ist durch eine Störung der Schlafkontinuität, eine Verminderung des Tiefschlafes und eine Verkürzung der Zeit zwischen Einschlafen und dem ersten Auftreten von *rapid-eye-movement* (REM)-Schlaf, der sog. REM-Latenz, gekennzeichnet (s. a. 1.2.3) (Benca et al. 1992). Darüber hinaus weisen Depressive Veränderungen im Schlaf des Stadiums II, eine insgesamt längere REM-Schlaf-Dauer, eine Verlängerung der ersten REM-Phase und eine höhere Frequenz an Augenbewegungen während des REM-Schlafes auf (Kupfer und Foster 1972; Kupfer 1976; Benca et al. 1992).

1.1.6 Wachtherapie als adjuvantes Therapieverfahren

Pharmakologische Interventionsmaßnahmen und Psychotherapie bilden die Hauptpfeiler der Depressionsbehandlung. Die Wachtherapie ebenso wie die Phototherapie zählen zu den biologisch-adjuvanten Behandlungsverfahren. Im Folgenden soll näher auf die Möglichkeit eines Schlafentzugs als Therapiemaßnahme eingegangen werden.

1971 stellten Pflug und Tolle bei einem unter Schlaflosigkeit leidenden depressiven Patienten eine unerwartete und paradoxe Stimmungsverbesserung am Tag nach einer durchwachten Nacht fest (Pflug und Tolle 1971). Seitdem sind Schlafentzug und Schlaf zu wichtigen Themen der Depressionsforschung geworden.

Das Therapieverfahren kann unabhängig von der Schwere der Depression angewendet werden. Kontraindikationen bestehen allerdings bei psychotischer oder akut suizidaler

1 Einleitung

Begleitsymptomatik und epileptischem Anfallsleiden. Einen positiven Prädiktor für das Ansprechen auf Wachtherapie stellen ausgeprägte Tagesschwankungen der Depression dar. Auch unter antidepressiver Medikation ist ein schneller stimmungsaufhellender Effekt zu erwarten (Riemann et al. 2005).

Therapeutischer Schlafentzug kann bei majoren Depressionen entweder als totaler oder aber als partieller Schlafentzug durchgeführt werden. Während der Patient beim totalen Schlafentzug die ganze Nacht über wach bleiben soll, unterscheidet man beim partiellen Schlafentzug zwei Formen: den frühen Schlafentzug, bei dem der Patient bis ca. 01.30 Uhr wach bleiben und am nächsten Morgen gegen 07.00 Uhr aufstehen soll und den späten Schlafentzug, bei dem der Patient um 01.30 Uhr geweckt wird, um dann den Rest der Nacht und den kompletten nächsten Tag zu durchwachen. Daten mehrerer Studien beschreiben, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Verbesserung der Stimmungslage im Anschluss an den Schlafentzug zu verbuchen ist. Allerdings erleiden 83% der medikamentös nicht behandelten Patienten nach der nächsten durchschlafenen Nacht einen Rückfall in die depressive Stimmungslage (Wu und Bunney 1990). Auch sollten kurze Nickerchen, sog. „Naps“, während der Nacht des Schlafentzuges und am darauf folgenden Tag vermieden werden. Weiterhin fällt auf, dass diese kurzen Naps am Tag nach Schlafentzug, besonders in den Morgenstunden depressiogene Wirkung zeigen können (Wiegand et al. 1987; Wiegand et al. 1993). Schilgen et al. zeigten 1976, dass partieller Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte den gleichen Effekt hat wie totaler Schlafentzug über die gesamte Nacht, was auch in späteren Studien bestätigt wurde (Schilgen und Tolle 1980; Giedke und Schwarzler 2002). Bezüglich des Zeitpunktes des Schlafentzuges besteht allerdings Uneinigkeit. Goetze und Tölle fanden 1981, dass sich die Stimmung der depressiven Patienten nach spätem Schlafentzug signifikant stärker verbesserte als nach frühem Schlafentzug (Goetze und Tolle 1981). Obwohl Giedke et al. 1992 in einer späteren Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen frühem und spätem Schlafentzug sahen (Giedke et al. 1992), hat sich in der klinischen Routineanwendung der partielle Schlafentzug der zweiten Nachthälfte, also des REM-Schlafes durchgesetzt, der im Folgenden als „Wachtherapie“ bezeichnet wird.

1.2 Lernen und Gedächtnis

Lernen und Gedächtnis gehören zu den essentiellen Leistungen des Menschen, deren Bedeutung nicht nur in der verlässlichen Orientierung in Raum und Zeit zu sehen ist, sondern auch in der Beteiligung an komplexeren kognitiven Funktionen.

Eine Definition von Lernen und Gedächtnis nach Squire lautet: „Learning is the process of acquiring new information, while memory refers to the persistence of learning in a state that can be revealed at a later time” (Squire 1987). Eine ähnliche Definition findet sich bei Markowisch (1999), der Gedächtnis als Endprodukt eines Lernvorganges versteht, wobei mit Lernen die erfahrungsbedingte Modifikation von Verhalten verstanden wird (Brand und Markowitsch 2004).

1.2.1 Gedächtnismodelle

„Gedächtnis“ ist kein einheitlich zu verwendender Begriff. Es gibt viele Ansätze, das menschliche Gedächtnis einzuteilen und zu klassifizieren. Der bekannteste beruht auf der Annahme, dass zwischen deklarativem und nicht-deklarativem Gedächtnis zu unterscheiden ist. Diese Unterteilung gilt inzwischen als übervereinfacht. Sie dient dennoch in modifizierter Form als Grundlage für die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie, worauf im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Das deklarative Gedächtnis beinhaltet das bewusste, auf Fakten beruhende Gedächtnis, während das nicht-deklarative Gedächtnis Erinnerungen beinhaltet, die unbewusst angewendet werden (Squire 1987). Das deklarative Gedächtnis lässt sich weiter unterteilen in ein episodisches Gedächtnis, welches vergangene Ereignisse erinnert, und in ein semantisches Gedächtnis, das generelle Informationen abspeichert.

Das nicht-deklarative Gedächtnis dagegen beinhaltet eine Vielzahl von heterogenen Phänomenen. Hierzu zählen das prozedurale Lernen, das „priming“, schnellere und/oder genauere Reizverarbeitung als Folge vorangegangener Lernerfahrung, klassisches und operantes Konditionieren und das nicht-assoziative Gedächtnis (Habituation und Sensitivierung). Das prozedurale Gedächtnis umfasst das Lernen von Abläufen, so z.B. die Lösung motorischer Aufgaben und Gewohnheiten (perzeptuell-motorische Fertigkeiten) (s. Abb.1). In vorliegender Studie wurde vor allem die Untergruppe des prozeduralen Gedächtnisses genauer betrachtet. Für deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis werden

weitgehend synonym die Begriffe „explizites“ und „implizites Gedächtnis“ benutzt. „Explizit“ bezeichnet hierbei, dass etwas bewusst erinnert wird, während „implizit“ ebenso wie „nicht-deklarativ“ unbewusst ablaufende Prozesse beschreibt.

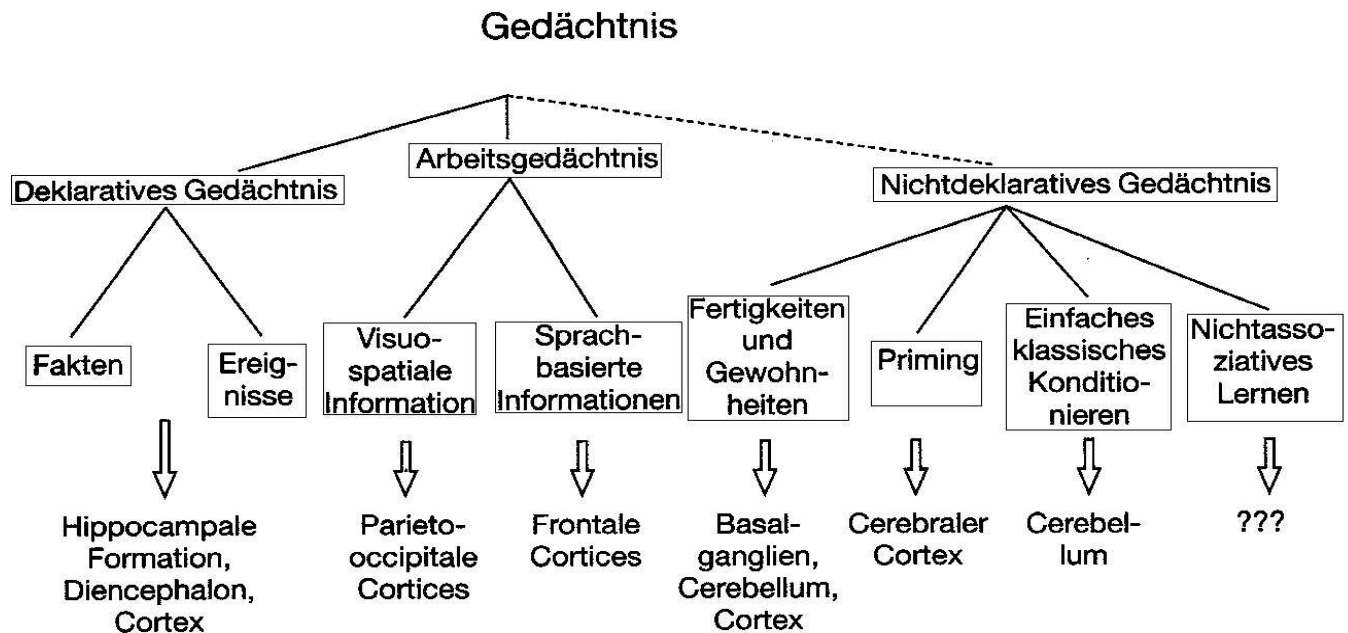


Abb.1: Taxonomie des Langzeitgedächtnisses mit Angabe der beteiligten Gehirnstrukturen (Squire und Zola 1996)

1.2.2 Implizite und explizite Gedächtnistests

Angelehnt an die Trennung zwischen expliziten bzw. deklarativen und impliziten bzw. nicht-deklarativen Gedächtnisfunktionen hat sich in Hinblick auf deren Operationalisierung die Terminologie der direkten und indirekten Gedächtnistests entwickelt (Hangarter M 2001). Gemeinsam ist beiden Testverfahren die Quantifizierung einer Funktionsänderung nach einer zeitlich vorangegangenen Lernphase. Der entscheidende Unterschied besteht darin, dass bei einem direkten, also auf explizite Gedächtnisfunktionen bezogenen Test, dem Probanden der Bezug zur vorangegangenen Lernphase bewusst ist, während dies beim indirekten Gedächtnistest nicht der Fall ist. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass direkte Gedächtnistests eine viel stärkere Bedeutung in der individuellen Leistungsdiagnostik haben als indirekte. So kommen sie beispielsweise beim Hamburger Wechsler Intelligenz Test (HAWIE) zur Bestimmung der allgemeinen Intelligenz zum Einsatz (Tewes 1991). Darüber hinaus werden direkte Gedächtnistests im klinischen Bereich dazu verwendet, mnestiche

1 Einleitung

Funktionen bei Erkrankungen aus dem neurologisch-psychiatrischen Bereich zu objektivieren und zu quantifizieren (Spreen und Strauss 1998; Sturm 2000).

Abschließend sei an dieser Stelle bemerkt, dass ein impliziter, also indirekter Gedächtnistest, auch unter den Bedingungen einer expliziten Lerninstruktion durchgeführt werden kann.

1.2.3 Schlaf und Gedächtnis

Zahlreiche Untersuchungen an Menschen und Tieren weisen darauf hin, dass die verschiedenen Schlafstadien unterschiedliche Funktionen bei der Gedächtnisbildung beanspruchen (Walker und Stickgold 2004). Der Einfluss von Schlaf und Schlafentzug auf Gedächtnisleistung und ebenso der Einfluss von Lern- und Gedächtnisvorgängen auf den Schlaf ist schon seit langer Zeit Gegenstand intensiver Forschung.

Die Annahme, dass nicht-deklarative Gedächtnisaufgaben vor allem mit REM-Schlaf zusammenhängen, da ein REM-Entzug zu Verschlechterung in eben diesen Aufgaben geführt hatte (Smith 1995) und dass deklarative Gedächtnisprozesse eine Konsolidierung vor allem in SWS-Phasen erfahren (Plihal und Born 1997), scheint nach neuesten Erkenntnissen der Forschung übervereinfacht. So zeigt sich z. B., dass pharmakologisch induzierter REM-Schlafentzug nicht generell mit motorischen Gedächtnisaufgaben interferiert (Rasch et al. 2009). Andere Studien können darüberhinaus die Bedeutung von Schlafspindeln, die während des NREM-Schlafes vorkommen, nicht nur für deklarative, sondern auch für prozedurale Gedächtnisaufgaben belegen (Schabus et al. 2006). REM-Schlaf per se hat also möglicherweise nicht den bisher angenommenen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung. Stattdessen ist anzunehmen, dass sowohl REM- als auch NREM-Schlaf für Gedächtnisprozesse wichtig sind und sich eventuell ergänzen (Stickgold 2005).

1.2.4 Einfluss von Schlafentzug auf kognitive Prozesse

Veränderungen kognitiver Prozesse durch Schlafentzug wurden bisher in klinischen Studien an gesunden Probanden ausführlich untersucht. Auch hierbei ist eine Unterscheidung zwischen impliziter und expliziter Gedächtnisbildung sinnvoll (Kundermann 2005).

Heuer et al (2003) konnten zeigen, dass totaler Schlafentzug von einer Nacht die Leistungen in einer expliziten Gedächtnisaufgabe am nächsten Morgen signifikant verschlechterte.

Partieller Schlafentzug der (tiefschlafreichen) ersten Nachthälfte im Vergleich zu einer schlafenden Vergleichsgruppe führte laut einer Studie von Plihal und Born (1997) zu einem deutlich weniger ausgeprägten Lernzuwachs bei einer expliziten Aufgabenstellung. Im Gegensatz dazu konnte der partielle Schlafentzug während der zweiten (REM-Schlaf dominierten) Nachthälfte keinen negativen Einfluss auf diese Gedächtnisleistung entfalten (Plihal und Born 1999).

In Bezug auf implizite Gedächtnisleistungen zeigte sich lediglich die zweite Nachthälfte als vulnerabel gegenüber einem Schlafentzug. Plihal und Born konnten zeigen, daß unter Schlaf während dieser Periode (ca. 03.00 Uhr – 06.00 Uhr) das implizite Lernen gefördert wurde, während Schlafentzug deutlich verminderte implizite Erinnerungsleistungen induzierte (Plihal und Born 1997; Plihal und Born 1999).

Zusammenfassend scheinen Beeinträchtigungen impliziter Gedächtnisfunktionen im Gegensatz zu schlafentzugsinduzierten Mängeln in expliziten Gedächtnisleistungen vor allem durch den Entzug des Schlafes der zweiten Nachthälfte hervorgerufen zu werden.

Über die Wirkung von therapeutischem Schlafentzug auf kognitive Funktionen depressiver Patienten liegen nur wenige Studien vor, obwohl Schlafstörungen und Gedächtnisdefizite häufig gemeinsam auftreten (Diekelmann et al. 2009). Genauer betrachtet wurden bislang Veränderungen von Gedächtnisfunktionen unter pharmakologischer Therapie durch verschiedene Antidepressiva. Bazin et al. (1994) wiesen eine Verbesserung der expliziten Gedächtnisleistung nach klinischer Remission unter Pharmakotherapie nach, während dies für implizite Gedächtnisleistungen nicht zu replizieren war. Trotzdem zeigte sich, daß ein größerer Teil, insbesondere älterer depressiver Patienten, auch nach klinischer Remission noch kognitive Defizite in unterschiedlichsten Funktionsbereichen aufwies (Butters et al., 2000; Nebes et al., 2000; Nebes et al., 2003).

Kundermann (2005) verglich in einer Studie die kognitiven Leistungen einer Gruppe depressiver Patienten nach totalem Schlafentzug im Vergleich zu normal durchgeschlafener

1 Einleitung

Nacht und zu gesunden Probanden. Hierbei zeigte sich, dass sich explizite Gedächtnisleistungen unter therapeutischem Schlafentzug nicht signifikant ändern. Über den gesamten Zeitraum von drei Wochen betrachtet, konnte hingegen bei impliziten Gedächtnisleistungen eine leichte Verbesserung festgestellt werden.

(Kundermann 2005). Weiterhin wurde festgestellt, dass depressive Patienten mit einer über Nacht verbesserten Leistung in einer deklarativen Gedächtnisaufgabe im Vergleich zu Patienten mit schwächeren Leistungen eine verminderte Dichte der REM-Schlaf-Phasen aufwiesen (Goder et al. 2007).

Anzunehmen ist, dass die Wirkung von Schlafentzug, ähnlich wie die einer Pharmakotherapie mit Antidepressiva, auf entgegengesetzten Mechanismen basiert. Auf der einen Seite stellt Schlafentzug einen entscheidenden Eingriff in die Homöostase dar, womit verschiedene physiologische Prozesse durcheinander gebracht werden, auf der anderen Seite könnte aber die stimmungsverbessernde Wirkung des Schlafentzugs auch eine Verbesserung kognitiver Funktionen bedeuten.

1.3 Fragestellung

Arbeitshypothese war, dass sich nur implizit prozedurale Lern- und Gedächtnisleistungen durch Wachtherapie modulieren lassen und dass sich klinische Responder auf Wachtherapie von klinischen Non-Respondern auch bezüglich der neuropsychologischen Leistungen unterscheiden.

Fragestellungen der Untersuchung waren:

- 1.) Gibt es einen differentiellen Einfluss von ungestörtem Schlaf und partiellem Schlafentzug auf die Lern- und Gedächtnisleistung in deklarativen und nicht-deklarativen Lernaufgaben bei der Gesamtgruppe der depressiven Patienten?
- 2.) Unterscheidet sich dieser Einfluss zwischen den Patienten, die sich auf den partiellen Schlafentzug (Wachtherapie) klinisch bessern („Responder“) und den Patienten, die nicht profitieren („Non-Responder“)?
- 3.) Gibt es einen Unterschied hinsichtlich der neurokognitiven Leistungen zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Studie erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Voraussetzung für einen Einschluss in die Studie war, dass die Patienten nach ausführlicher Information über Nutzen und Risiken der Studie schriftlich ihr Einverständnis gaben (s. Anhang). Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form verarbeitet und gespeichert, so dass kein Rückschluss auf den einzelnen Patienten gezogen werden konnte. Insgesamt wurden 26 Patienten, die aufgrund der Diagnose einer depressiven Episode in stationärer Behandlung im Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH (Universitätsklinikum Kiel) waren, in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose wurde unter Anwendung der diagnostischen Kriterien des DSM-IV gestellt. Außerdem wurden Körpergröße, Gewicht, Nebendiagnosen, Drogen- und Substanzanamnese sowie somatische Erkrankungen dokumentiert, um die Eignung für die Studie zu bestimmen (Ein- und Ausschlusskriterien).

Zwei Studienteilnehmer zogen nach Beginn der Untersuchung die Einverständniserklärung zurück. Ein weiterer Patient musste zu einem späteren Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen werden, da sich die Diagnose einer depressiven Störung im Behandlungsverlauf nicht aufrechterhalten ließ.

Wichtige Merkmale der Patientengruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt; eine detaillierte Übersicht mit demographischen, diagnostischen und therapeutischen Angaben findet sich im Anhang (Tabelle 5, S. 49).

Tabelle 1: Wichtige Merkmale der Patientengruppe. Detaillierte Übersicht s. Anhang, Tabelle 5.

Merkmal	
Alter	47 (\pm 15) Jahre
Geschlechterverteilung weibl./männl. (%)	58/42
Diagnose nach DSM-IV	296.22-33

2 Patienten und Methoden

Für die Probanden der Studie wurden folgende Auswahlkriterien festgelegt:

Einschlusskriterien

- Diagnose einer majoren Depression (nach DSM-IV)
- Alter > 18 Jahre
- Schriftliche informierte Einwilligung

Ausschlusskriterien

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

Abbruchkriterien

- Rückzug der Einverständniserklärung
- Ausschlusskriterium tritt auf
- Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt

2.2 Ablauf

Die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten gestellte klinische Indikation zur Durchführung einer Wachtherapie und der Ausschluss von Kontraindikationen.

Die Patienten wurden ausführlich über den wissenschaftlichen Hintergrund, den Ablauf der Studie und deren Nutzen und Risiken (s. Anhang) aufgeklärt und willigten schriftlich ein.

Anschließend wurden die Patienten randomisiert zwei Studiengruppen (Ablauf 1 bzw. Ablauf 2, Abb.3) zugeteilt um systemische Zeitfehler zu vermeiden (Cross-over-Design).

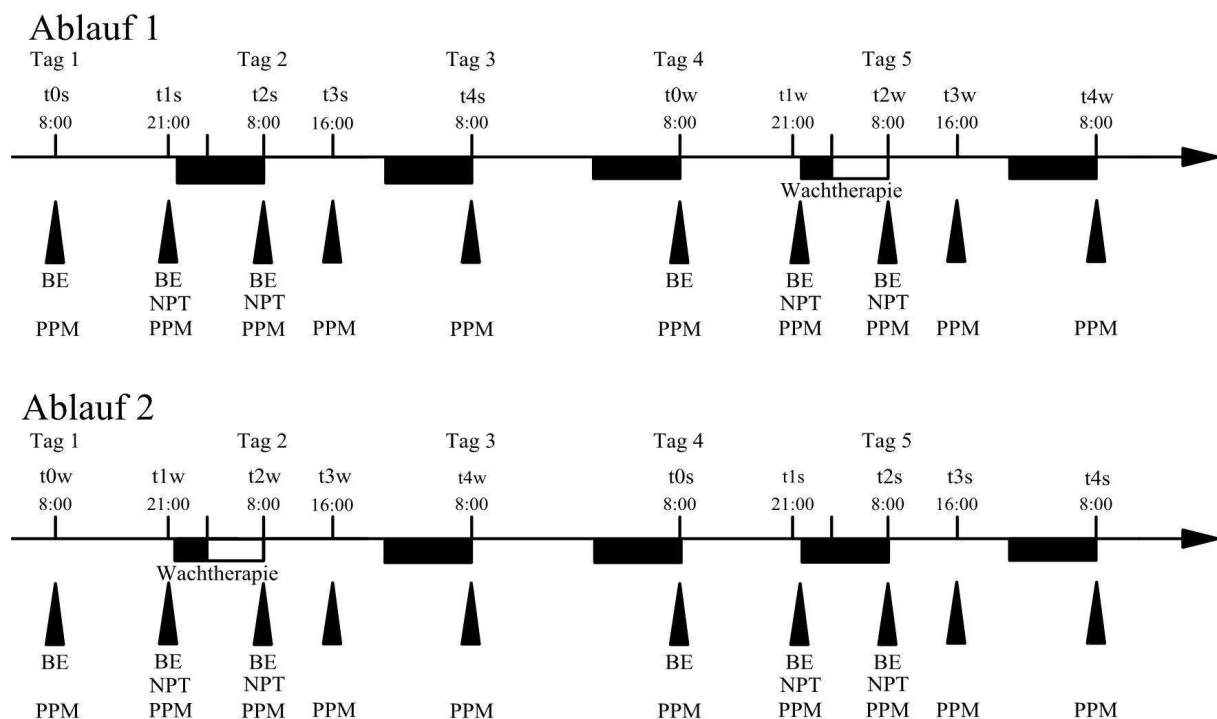


Abb.3: Studienabläufe

BE=Blutentnahme, NPT=Neuropsychologische Testung, PPM=Psychopathometrie,

Die Dauer des Versuches erstreckte sich insgesamt über sechs Tage und fünf Nächte, wovon in einer Nacht die Wachtherapie stattfand. Bei den Ablauf 1 zugeordneten Patienten fand die Wachtherapie in der Nacht von Tag 4 auf Tag 5 statt, während die Patienten der Gruppe mit Ablauf 2 mit der Wachtherapie in der Nacht von Tag 1 auf Tag 2 begannen. In allen anderen Nächten durften die Studienteilnehmer ungestört schlafen. Die Wachtherapie begann damit, dass die Patienten zunächst regulär gegen 22.00 Uhr zu Bett gingen und schliefen, wobei darauf geachtet wurde, dass an diesem Abend keine zusätzliche Schlafmedikationen

2 Patienten und Methoden

verabreicht wurden. Um 01.30 Uhr wurden die Patienten wieder aufgeweckt und unter Aufsicht des Pflegepersonals den Rest der Nacht wach gehalten. Die Patienten wurden instruiert, tagsüber nicht zu schlafen, möglichst nicht länger als 30 Minuten nach dem Mittagessen im Bett zu liegen und erst wieder zur normalen Zeit schlafen zu gehen. Für eine Vergleichbarkeit, wurden bei den Patienten bei einer Nacht mit regulärem Nachtschlaf die gleichen Parameter erhoben wie in der Nacht mit partiellem Schlafentzug. Diese Vergleichsnacht fand bei Ablauf 1 in der Nacht von Tag 1 auf Tag 2 und bei Ablauf 2 in der Nacht von Tag 4 auf Tag 5 statt.

Die neuropsychologische Testung (NPT), bestehend aus dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), einem Bildertest, dem Serial Reaction Time Task (SRTT) und dem Spiegelzeichnen, fand jeweils an Tag 1 und Tag 4 gegen 21.00 Uhr statt (t1s und t1w) und dauerte ca. 50 Minuten. Am darauf folgenden Morgen (t2s und t2w) wurde der Abruf des VLMT, des Bildertests und des Spiegelzeichnens durchgeführt und der SRTT wiederholt. An allen Tagen wurde die Psychopathometrie (PPM) mittels Montgomery-Asberg-Depression-Scale (MADRS), Beck-Depressionsinventar (BDI), visuellen Analogskalen (VAS) und Hamilton-Skala (HAMD) durchgeführt, welche ca. 30 Minuten in Anspruch nahm. Sie fand im Anschluss an die NPT (t1s, t2s, t1w, t2w) und zusätzlich an den Tagen 1, 3, 4 und 6 um 08.00 Uhr (t0s, t4s, t0w, t4w) und an den Tagen 2 und 5 um 16.00 Uhr (t3s, t3w) statt. Bei den Patienten, die die Wachtherapie fortsetzten, wurde die Psychopathometrie zusätzlich an den Tagen 8, 10 und 12 jeweils um 08.00 Uhr durchgeführt, um den weiteren Verlauf zu verfolgen.

Die Begleittestbatterie zur Überprüfung von Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit wurde mittels der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) und des Regensburger Wortflüssigkeits-Tests (RWT) einmalig am ersten Tag angewendet (t1w bzw. t1s). Zusätzlich erfolgten sechs venöse Blutentnahmen, deren Analyse ausführlich in einer eigenen Arbeit erfolgte.

Die Patienten wurden instruiert, während der Teilnahme an der Studie ein Tagebuch mit Angaben zu Qualität und Quantität von Tagesschlaf, Nachtschlaf, körperlicher und geistiger Aktivität, Mahlzeiten und besonderen Vorkommnissen zu führen. Hierbei wurden sie vom Pflegepersonal angeleitet und unterstützt.

2.3 Psychopathometrie und neuropsychologische Testung

2.3.1 psychopathometrische Testung

Zur Dokumentation eines möglichen Behandlungserfolges der partiellen Wachtherapie kamen drei Depressions-Bewertungsskalen zum Einsatz, wobei es sich um psychiatrische, publizierte und standardmäßig verwendete Skalen handelte. Außerdem wurde die subjektive Müdigkeit dokumentiert.

Beim Beck-Depressionsinventar (BDI) und der visuellen Analogskala (VAS) handelte es sich um durch den Patienten selbst zu bearbeitende Fragebögen, während die Hamilton Depression Scale (HAMD) und die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) vom behandelnden Arzt ausgefüllt wurden.

Die Einteilung der Patienten in eine auf die Wachtherapie ansprechende Gruppe (Responder) und in eine Gruppe, bei der die Wachtherapie keine Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigte (Non-Responder), erfolgte anhand der MADRS. Als „response-Kriterium“ wurde eine Reduktion der MADRS-Punktzahl um 30% vom Ausgangswert (erster erhobener Wert zu Studienbeginn: t_0 oder t_0s) zum Endwert (letzter erhobener Wert nach durchgeführter Wachtherapie: final-Wert) definiert.

Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die *Hamilton Depression Scale* wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt und zählt zu den weltweit am häufigsten angewendeten klinischen Fremdbeurteilungsskalen. Sie wurde zur Beurteilung von Schweregrad und Verlauf einer Depression entworfen und setzt daher die Diagnose der Depression voraus (Hamilton 1960).

Auf einer Skala werden 17 bzw. 21 Items zur depressiven Symptomatik beurteilt. Neun Items werden mit einer fünfstufigen (0-4 Punkte), die restlichen mit einer dreistufigen Skala (0-2 Punkte) bewertet. Ein Ergebnis von 18 bis 25 Punkten weist auf eine mittelschwere depressive Störung hin, mehr als 25 Punkte auf eine schwere depressive Episode.

In vorliegender Studie wurde die erweiterte Version mit 21 Items angewendet, welche zusätzlich zu den Fragen nach Stimmung und somatischer Symptomatik tageszeitliche Schwankungen, Derealisation, paranoide Symptomatik und Zwangssymptomatik beurteilte.

Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)

Die Fremdbeurteilungsskala *Montgomery Asberg Depression Scale* (MADRS) wird ebenfalls zur Verlaufsbeurteilung depressiver Störungen eingesetzt (Montgomery und Asberg 1979).

Im Gegensatz zur HAMD bewertet die MADRS keine somatischen Symptome. Folgende zehn Aspekte werden auf einer 7-stufigen Skala (0= nicht vorhanden, 6= starke Ausprägung) vom Untersucher bewertet: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwankungen, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken.

Es können maximal 60 Punkte erreicht werden. Ab einem Wert von 12 Punkten liegt eine leichte Depression vor, Werte zwischen 22 und 28 Punkten sprechen für eine mittelschwere Depression und bei allen Werten ab 29 Punkten wird von einer schweren Depression ausgegangen.

Beck's Depression Inventory (BDI)

Der Selbstbeurteilungsfragebogen *Beck's Depression Inventory* (BDI) wurde ebenfalls zur Bewertung der Schwere depressiver Störungen entwickelt (Beck 1961). Der Test spiegelt Veränderungen der Intensität der Depression wider und eignet sich somit zur Verlaufs- und Therapiekontrolle. Anstelle der englischen Originalfassung wird im deutschsprachigen Raum die von Hautzinger entwickelte Version (Hautzinger 1991) verwendet.

Das BDI enthält 21 Items aus den Bereichen äußere Erscheinung, Denken, vegetative Symptomatik und psychosoziale Beeinträchtigung. Bei jedem Item schätzt sich der Patient selbst auf einer 4-stufigen Skala zwischen „Symptom nicht vorhanden“ (0 Punkte) und „Symptom stark ausgeprägt“ (3 Punkte) ein. Kreuzt er zwei Werte an, so fließt der höhere in die Auswertung ein. Eine Gesamtpunktzahl kleiner 11 gilt als unauffällig, 11-17 werden als mäßig ausgeprägte Symptomatik bewertet. Ab 18 Punkten liegt eine klinisch relevante schwere Depression vor (Hautzinger 1991).

Visuelle Analogskalen (VAS)

Die in der Studie verwendeten visuellen Analogskalen bewerteten folgende vier Punkte: allgemeine Befindlichkeit, Müdigkeit, Einschlafneigung und Schlafqualität der vorangegangenen Nacht. Der Patient markiert auf einer 10 cm langen waagerechten Linie seinen aktuellen Zustand. Eine Markierung ganz links bedeutet „sehr gutes Befinden“, eine Markierung ganz rechts „sehr schlechtes Befinden“ (entsprechend mit Müdigkeit,

Einschlafneigung, Qualität des Schlafes der letzten Nacht). Die Strecke zwischen 0 (ganz links) und der Markierung wurde ausgemessen und in Millimetern angegeben.

2.3.2 neuropsychologische Testung

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der *verbale Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT) dient der Beurteilung der expliziten deklarativen Gedächtnisleistung (Helmstaedter und Durwen 1990; Helmstaedter et al. 2001). Beim VLMT handelt es sich um die standardisierte, validierte und normierte deutschsprachige Version des Rey Auditory Verbal Learning Tests (RAVLT) von Rey (Rey 1964). Der VLMT kam in dieser Studie, angepasst an die aus depressiven Patienten bestehende Probandengruppe, in der wie folgt beschriebenen leicht modifizierten Form zur Anwendung: Der Test besteht aus einer Lernliste (15 Wörter), einer Interferenzliste (15 Wörter) und einer Wiedererkennensliste (50 Wörter), welche die Wörter der Lern- und Interferenzliste und zusätzlich 20 weitere Begriffe mit semantischer oder phonetischer Ähnlichkeit umfasst. In vorliegender Studie kamen die Versionen A und C zum Einsatz: A bei der ersten, C bei der zweiten Testung, unabhängig davon, ob daraufhin geschlafen wurde oder der partielle Schlafentzug stattfand.

Am Abend (t1w/t1s) wurde den Probanden die Lernliste vorgelesen. Sie bekamen die Aufgabe, sich die Wörter zu merken und direkt nach Beendigung des Vorlesens wiederzugeben. Die Reihenfolge musste dabei nicht eingehalten werden. Es fanden insgesamt maximal fünf Durchgänge (Dg 1-5) statt. Konnte der Patient schon vorher alle 15 Wörter der Lernliste wiedergeben, entfielen weitere Durchgänge. Die Interferenzliste kam in dieser Studie nicht zur Anwendung, weshalb der Durchgang Dg6 entfiel. Am darauf folgenden Morgen wurden die Patienten instruiert, ohne erneutes Vorlesen der Lernliste alle Wörter aufzuzählen, die sie vom Vorabend erinnerten (Dg 7).

Anschließend wurde ihnen die Wiedererkennensliste vorgelesen, wobei sie entscheiden mussten, ob das jeweilige Wort aus der Lernliste stammte oder neu dazugekommen war. Ermittelt wurden die Supraspanne (Dg 1), d.h. die Anzahl der richtig aufgezählten Wörter im ersten Durchgang, die Lernleistung des Probanden über fünf Durchgänge als Summe der Richtigen der ersten fünf Durchgänge (\sum Dg 1-5), die Konsolidierung, d.h. die Anzahl der erinnerten Wörter am Morgen (Dg 6) und die Anzahl der richtig wieder erkannten Wörter aus der Wiedererkennensliste (Wiedererkennen, W-F).

2 Patienten und Methoden

Es gingen nur die richtig genannten Wörter in die Wertung ein. Falsche Wörter (FP) und Perseverationen (P) wurden nicht erfasst.

Bildertest

Zur Quantifizierung des impliziten deklarativen Gedächtnisses kam in der Studie ein selbst entworfener Bildertest zum Einsatz.

Dieser besteht aus zwei Versionen A und B, die jeweils 15 schwarz-weiß-Zeichnungen von Alltagsgegenständen beinhalten.

Am ersten Abend, unabhängig davon, ob anschließend geschlafen wurde oder Wachtherapie stattfand, wurde den Patienten Version A und am vierten Abend Version B vorgelegt. Den Patienten wurden nacheinander die Abbildungen gezeigt. Sie sollten den Preis (Version A) bzw. das Gewicht (Version B) der Gegenstände schätzen. Die Angaben wurden notiert.

Am nächsten Morgen erfolgte der Abruf. Die Patienten sollten die Gegenstände aufzählen, die sie vom Vorabend erinnerten. Hierbei ging es lediglich darum, die Gegenstände zu nennen und nicht deren Preis bzw. Gewicht. Es wurden alle Richtigen gezählt.

Serial Reaction Time Task (SRTT)

Eine modifizierte Version der *Serial Reaction Time Task* (Exner et al. 2002) wurde zur Überprüfung des prozeduralen Lernens angewendet. Sie besitzt eine implizite Komponente, hier als „implizites Lernen (IL)“ bezeichnet, und eine explizite Komponente, die Reaktionszeit (RT). Die SRTT ist ein computergestützter Test. Auf dem Computerbildschirm erscheint in einer von vier möglichen Positionen, die horizontal platziert und permanent mit einem Punkt markiert sind, ein Sternchen (Abb. 4). Die Patienten bekommen die Anweisung, bei Erscheinen des Sternchens so schnell wie möglich die entsprechende Taste (c, v, b, n) auf der Computertastatur zu drücken. Dazu sollen sie jeweils den Mittel- und den Zeigefinger benutzen. Zwischen einer Antwort und dem nächsten Stimulus liegen 300 ms. Der Test besteht aus acht Blöcken mit jeweils 120 Versuchen. In Block eins und sechs erscheint das Sternchen in einer pseudorandomisierten Abfolge, wobei es insgesamt an jeder Position gleich häufig erscheint und niemals direkt hintereinander an der gleichen Stelle. In den Blöcken zwei bis fünf wiederholt sich die gleiche zwölfstellige Sequenz (cvcnvbncvbnb) jeweils zehn Mal. Block sieben und acht enthalten wiederum die gleiche Sequenz wie die Blöcke zwei bis fünf (Exner et al. 2002).

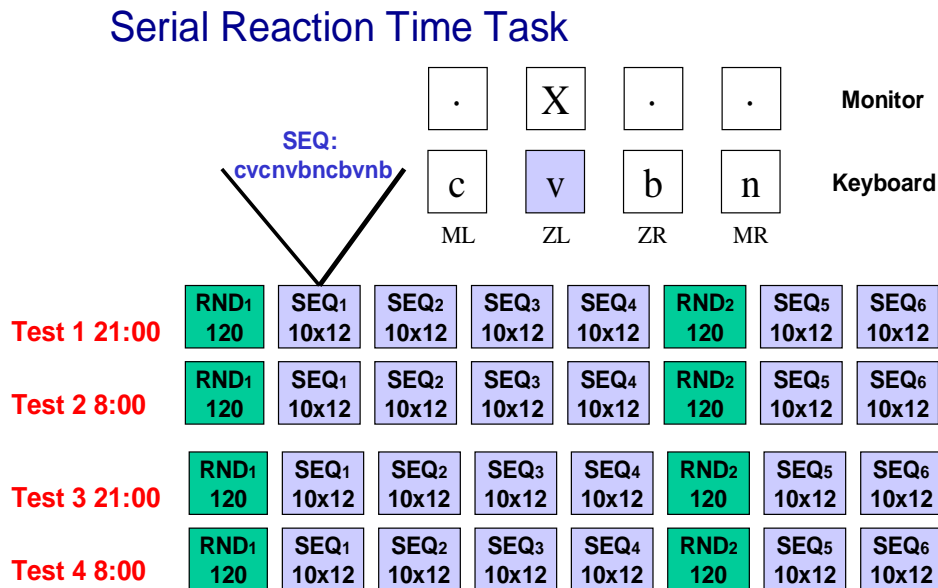


Abb. 4: Serial Reaction Time Task (RND = Random, SEQ = Sequenz, ML = Mittelfinger links, ZL = Zeigefinger links, ZR = Zeigefinger rechts, MR = Mittelfinger rechts)

Für jeden Versuch wird die Reaktionszeit (Latenz zwischen Erscheinen des „X“ auf dem Bildschirm und Betätigung der entsprechenden Taste) gemessen, die mittlere Reaktionszeit für jeden Block ermittelt und daraus nach folgender Formel die Reaktionszeitverbesserung berechnet:

$$RT = \frac{RND1Test1 - RND1Test4}{RND1Test1}$$

(RT = Reaktionszeit; RND1Test1 = mittlere Reaktionszeit des 1. Random-Blockes der 1. Testung; RND1Test4 = mittlere Reaktionszeit des 1. Random-Blockes der 4. Testung)

Das Implizite Lernen (IL) berechnet sich nach folgender Gleichung aus den mittleren Reaktionszeiten pro Block:

$$IL = \frac{SEQ1Test1 - SEQ1Test4}{SEQ1Test1}$$

(IL = Implizites Lernen; SEQ1Test1 = mittlere Reaktionszeit der 1. Sequenz der 1. Testung; SEQ1Test4 = mittlere Reaktionszeit der 1. Sequenz der 4. Testung)

Spiegelzeichnen (Mirror tracing)

Der Überprüfung des prozeduralen Lernens diente das Spiegelzeichnen.

Dabei hatte der Patient die Aufgabe, mit einem Bleistift zwischen Doppelstrichen entlangzufahren, die bestimmte Figuren darstellten. Durch eine Abdeckung sah er die Figur, den Stift und seine eigene Hand nur indirekt über einen Spiegel (Abb.5).

Zum Üben durften die Patienten zunächst ein Dreieck nachfahren. Beim anschließenden Nachzeichnen eines Sterns wurde die Zeit gemessen, die zum Abfahren der Kontur benötigt wurde. Außerdem wurde jeder Übertritt aus der Umrandung als Fehler gezählt.

Abends (t1s und t1w) fand die Testung mit jeweils einem Übungsdurchgang (Dreieck) statt, am darauf folgenden Morgen (t2s und t2w) begannen die Patienten direkt mit dem Nachzeichnen des Sterns (Abruf).

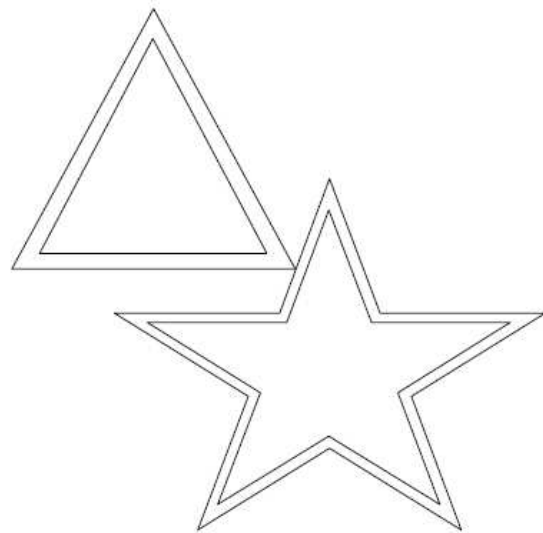


Abb.5: Spiegelzeichnen

2.3.3 Begleittestungen

Neben der neuropsychologischen und der psychopathometrischen Testung wurden die Patienten einmalig bezüglich Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit getestet, um auszuschließen, dass Unterschiede in der Lernfähigkeit auf unterschiedlichen Ergebnissen in der Aufmerksamkeit basieren.

Zur Aufmerksamkeitsprüfung wurde die *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) (Zimmermann und Fimm 1993) herangezogen. Diese umfasst vier Subtests, von denen wir nur diejenigen zur Alertness verwendeten, die die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit

2 Patienten und Methoden

messen. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, bei Erscheinen des Reizes (X in der Mitte des Bildschirms) so schnell wie möglich die vorgegebene Taste zu drücken. Der Test zur Alertness umfasst vier Blöcke mit jeweils 20 Reizen, die in einem ABBA-Design vorgegeben sind. Bei Block A erscheinen die Reize (X) ohne vorherigen Warnton. Die Reaktionszeit wird erfasst und hiermit die tonische Alertness bestimmt. Bei Block B soll der Patient auf den gleichen visuellen Reiz reagieren, aber diesmal geht dem Zielreiz ein akustischer Hinweisreiz (Warnton) voraus. Über die Reaktionszeit wird untersucht, ob das Aufmerksamkeitsniveau in Erwartung eines Reizes gesteigert werden kann, was der phasischen Alertness entspricht (Baur et al. 2003). Vor Beginn des Tests findet ein Übungsdurchgang statt. Während der Testung erscheint vor jedem Block auf dem Bildschirm eine genaue Anleitung über die Aufgabe des folgenden Blocks. Über die Standardabweichung der Reaktionszeit wird untersucht, ob das Aufmerksamkeitsniveau im Sinne einer erhöhten Reaktionsvariabilität gestört ist.

Der *Regensburger Wortflüssigkeits-Test* (RWT) ist das im deutschsprachigen Raum angewandte Messinstrument zur Erfassung der Wortflüssigkeit (Aschenbrenner et al. 2000). Er beinhaltet je fünf Untertests zur formallexikalischen und zur semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit und je zwei Kategorienwechsellaufgaben. Bei den teilnehmenden Patienten wurden nacheinander die formallexikalische Wortflüssigkeit mit dem Untertest „S-Wörter“, die semantisch-kategorielle mit dem Untertest „Tiere“ und der formallexikalische Kategorienwechsel mit dem Untertest „G-R“ getestet. Der Patient wird dazu angeleitet, in 60 Sekunden möglichst viele Wörter aus dem jeweiligen Untertest zu nennen. Beim Kategorienwechsel sollen diese alternierend mit den Buchstaben „G“ und „R“ beginnen. Dabei sollen Wiederholungen, Eigennamen und mit gleichem Wortstamm beginnende Wörter vermieden werden. Der Untersucher protokolliert die Wörter. Es werden die korrekten Wörter, die Repetitionen (R) und die Regelbrüche (RB) gezählt.

2.4. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit den Programmen SPSS, Microsoft Excel und GraphPad Prism. Die erhobenen Daten wurden für die weitere Analyse z.T. gemittelt (Bestimmung des Mittelwerts sowie dessen Standardfehler (*standard error of the mean*, SEM)). Um die Gesamt-, Responder- und Non-Respondergruppe auf signifikante Unterschiede hinsichtlich normalverteilter Merkmale zu untersuchen, wurden zweiseitige t-Tests durchgeführt und die entsprechenden Signifikanzen bestimmt, nachdem mittels des Kolmogorow-Smirnov-Tests die Normalverteilung der Ergebnisse geprüft wurde. Beim t-Test handelt es sich um einen Hypothesentest zur Bewertung der Null-Hypothese (H_0 : es besteht kein Unterschied bezüglich des Merkmals bei den Stichproben) und der Alternativ-Hypothese (H_1 : es besteht ein Unterschied bezüglich des Merkmals bei den Stichproben). Der ungepaarte t-Test wurde dabei herangezogen, um zwei voneinander unabhängige Stichproben (z.B. Respondergruppe und Non-Respondergruppe hinsichtlich der Merkmale Alter, der Ergebnisse der Begleittestung, der Ergebnisse des modifizierten VLMT, der Ergebnisse des SRTT, der Ergebnisse des Spiegelzeichnens) zu vergleichen. Ein gepaarter t-Test wurde dagegen angewendet, wenn die Stichproben voneinander abhängig waren (z.B. Vergleich der Ergebnisse vor und nach durchgeführtem Schlafentzug). Zur Bestimmung des linearen Zusammenhangs zweier normalverteilter, intervallskalierter Variablen (z.B. Scores der psychopathometrischen Testverfahren) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) berechnet und dessen Signifikanz bestimmt. Der Korrelationskoeffizient nimmt dabei Werte zwischen -1 (negative Korrelation) und $+1$ (positive Korrelation) an. Bei einem Wert von 0 oder nicht signifikanten p-Werten besteht keine lineare Abhängigkeit der Variablen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt, eine Korrektur für multiples Testen wurde in dieser explorativen Studie nicht angewendet, um den Fehler II. Art gering zu halten.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patientengruppe

In die Auswertung gingen die Daten von 24 Patienten ein. Dies ist ein Datensatz mehr als in der im gleichen Patientenkollektiv durchgeführten Studie zum Effekt von Wachtherapie auf das Interleukin-6-System, da ein Teilnehmer die hierfür notwendige Blutentnahme verweigerte.

Das „Response-Kriterium“, d.h. eine Verbesserung der MADRS um 30 % zwischen Ausgangswert t0 und dem letzten erhobenen Wert, erfüllten 58 % der Patienten (n=14). Dementsprechend wurden 42 % der Patienten (n=10) der Non-Responder-Gruppe zugeteilt.

Es zeigte sich, dass sich die Responder im Durchschnitt um 55,9 % ($\pm 5,95$) vom t0-Wert zum final-Wert verbesserten, während die Non-Responder in der MADRS-Punktzahl nahezu konstant blieben ($-0,4657\% \pm 7,086$).

Während sich zu Beginn der Studie (t0) die Responder bezüglich ihrer MADRS-Werte nicht von den Non-Respondern unterschieden, stellte man bei der Betrachtung der letzten erhobenen Werte (final) fest, dass nun ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand (ungepaarter t-Test, Abb.6).

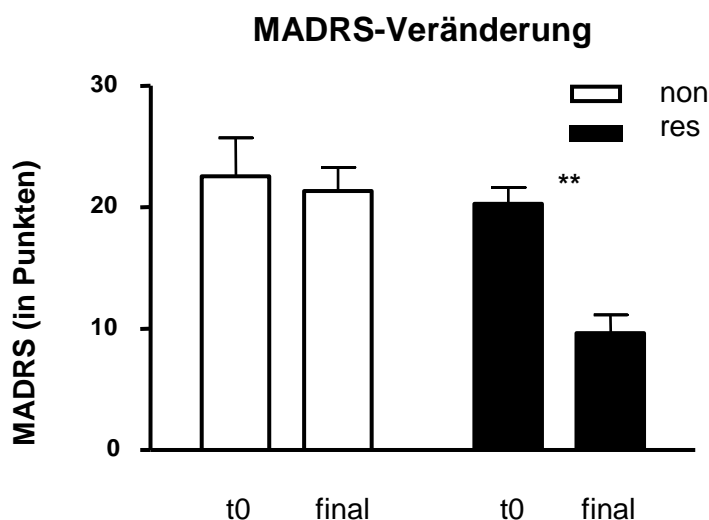


Abb.6: MADRS-Veränderung über den gesamten Verlauf der Studie in Punkten; t0 = erster erhobener Wert, final = letzter erhobener Wert. non = Non-Responder; res = Responder. Die Ergebnisse der gepaarten t-Tests sind mit ** für $p < 0,01$ gekennzeichnet.

3 Ergebnisse

Die Responder waren im Durchschnitt 42 Jahre, die Non-Responder 55 Jahre alt. Somit lag ein signifikanter Altersunterschied zwischen beiden Gruppen ($13,06 \pm 5,757$ Jahre, $p=0,0335$) (Abb.7).

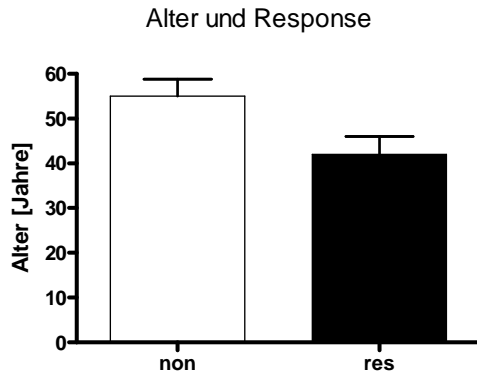


Abb.7: Zusammenhang von Alter und Response; non = Non-Responder, res = Responder

Das Response-Kriterium der Studie wurde über den MADRS-Wert definiert, da mittels der MADRS am besten kurzfristige Veränderungen der Stimmung ermittelt werden können, während beispielsweise die HAMD eher Veränderungen über einen mehrtägigen Zeitraum erfasst. Um die Aussagekraft des MADRS-Wertes zu bekräftigen, wurden die Ergebnisse des MADRS mit den übrigen Tests der psychopathometrischen Testbatterie verglichen.

Hierbei zeigte sich, dass zwischen den Ergebnissen des BDI und des MADRS ein linearer Zusammenhang bestand. Gleiches wurde beim Vergleich der MADRS-Werte mit den Ergebnissen des HAMD deutlich. Bei beiden Berechnungen zeigte sich ein höchstsignifikanter Zusammenhang.

Die Korrelationsanalyse für den VAS mit der MADRS zeigte einen negativ linearen Zusammenhang, welcher ebenfalls statistische Signifikanz erreichte (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht: Vergleich der psychopathometrischen Verfahren mit den Ergebnissen der MADRS; Pearson r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, 95% CI = 95%-Konfidenzintervall, *** = höchstsignifikant, * = signifikant

MADRS mit	Pearson r	95% CI	p-Wert	Bewertung
BDI	0,6662	0,3592-0,8430	0,0004	***
HAMD	0,7942	0,5749-0,9070	<0,0001	***
VAS	-0,4537	-0,7245- (-0,06144)	0,0260	*

3.2 Ergebnisse der Begleittestbatterie

Beim TAP-Test wurden die Standardabweichungen der Reaktionszeit von Responder- und Non-Respondergruppe unter drei Bedingungen verglichen: Alertness ohne Warnton, Alertness mit Warnton und phasische Alertness. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Für keinen der drei Untertests fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Tabelle 3: Ergebnisse der TAP- Untertests; SEM = Standard Error of the Mean, WT = Warnton, n.s. = nicht signifikant, res = Responder, non = Non-Responder

TAP	Res t ± SEM (ms)	non t ± SEM (ms)	Differenz Δt (ms)	p-Wert	Bewertung
ohne WT	297,4 ± 25,87	283,2 ± 27,58	14,14±39,73	0,5981	n.s.
phasische Alertness	52,33 ± 7,522	56,22 ± 10,88	3,889 ± 12,84	0,6789	n.s.
mit WT	265,3 ± 15,11	251,0 ± 11,22	14,27 ± 21,46	0,1203	n.s.

Die Auswertung des RWT ergab, dass sich die Responder- und die Non-Responder-Gruppe in keinem der drei Untertests signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse des RWT, in richtig genannten Wörtern. WF = Wortflüssigkeit; KW = Kategorienwechsel; formallex. = formallexikalisch; Sem.- kateg. = semantisch-kategoriell; res = Responder; non = Non-Responder; n.s. = nicht-signifikant

	Res	non	p-Wert	Bewertung
formallex.WF	13,57	14,30	0,6969	n.s.
Sem.-kateg.WF	21,14	21,70	0,8473	n.s.
formallex.KW	11,71	14,30	0,3234	n.s.

3.3 Darstellung der neuropsychologischen Testung

3.3.1 explizit deklarative Testung

Bei der Auswertung der explizit deklarativen Gedächtnistestung mittels VLMT wurde für die Gesamtgruppe der eingeschlossenen Patienten und für die beiden Untergruppen jeweils die Leistung am Abend vor (Lernleistung, Supraspanne) und die Leistung am Morgen nach (Wiedererkennen, Konsolidierung) Wachen bzw. normalem Nachtschlaf erfasst (Abb.8).

Hierbei zeigte sich, dass die Leistungen am Abend vor der Wachtherapie zwischen den Respondern und den Non-Respondern nicht signifikant voneinander abwichen.

Auch beim Vergleich des Wiedererkennens und der Konsolidierung nach Wachtherapie mit den Ergebnissen nach ungestörtem Nachtschlaf fand sich weder in der Gesamtgruppe, der Non-Responder-Gruppe noch in der Responder-Gruppe ein signifikanter Benefit des Schlafes für die deklarative Gedächtnisleistung (Abb.8).

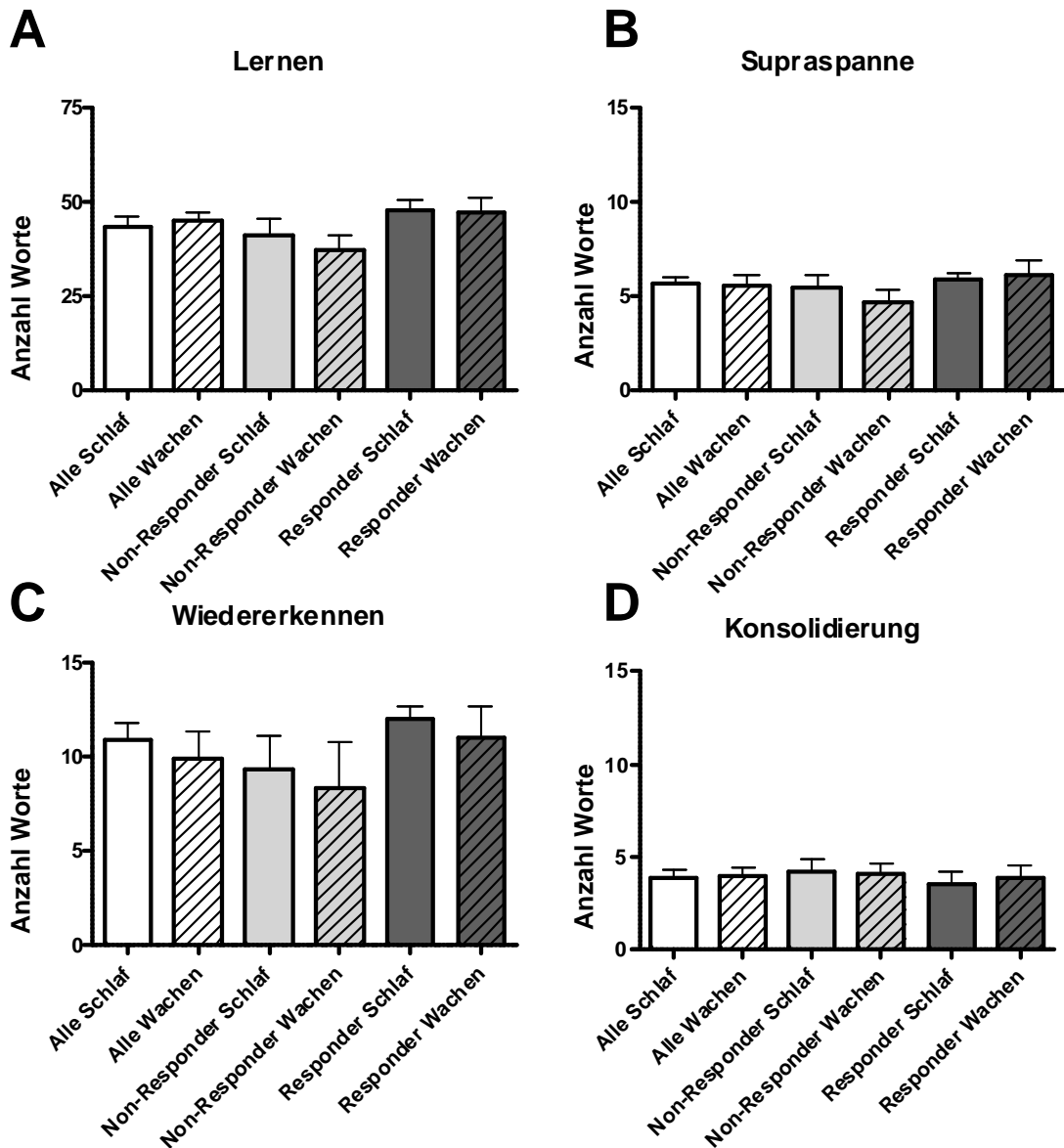


Abb.8: Ergebnisse des modifizierten VLMT. Dargestellt sind die Mittelwerte + S.E.M.. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konditionen „Schlaf“ und „Wachen“ für alle Gruppen.

- A: Summe der im Lerndurchgang richtig erinnerten Worte; Minimalwert 0, Maximalwert 5x15.
- B: Anzahl der nach dem ersten Lerndurchgang richtig wiederholten Worte; Minimalwert 0, Maximalwert 15.
- C: Anzahl der richtig wieder erkannten Wörter aus der Wiedererkennensliste; Minimalwert 0, Maximalwert 15.
- D: Anzahl der am Morgen spontan richtig wiedergegebenen Worte; Minimalwert 0, Maximalwert 15.

3.3.2 implizit deklarative Testung

Weder in der Gesamtgruppe noch in den Untergruppen der Responder- und Non-Responder-Gruppe fanden sich Unterschiede zwischen normalem Nachtschlaf und nach Wachtherapie hinsichtlich des impliziten deklarativen Gedächtnisses (Abb.9).

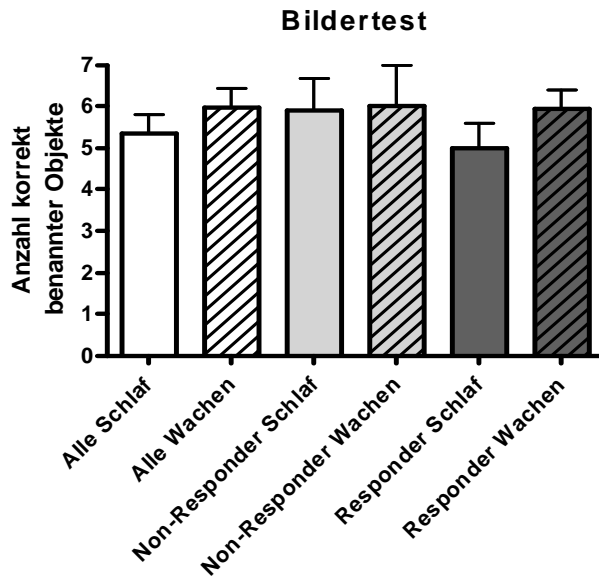


Abb.9: Ergebnisse des Bildertests. Dargestellt sind als Balken die Mittelwerte +S.E.M. der Anzahl der korrekt benannten Objekte.

3.3.3 implizit motorische Testung

Für die Berechnung der Ergebnisse der SRTT standen 23 Datensätze zur Verfügung. Die Ergebnisse eines Patienten konnten aufgrund eines technischen Fehlers nicht ausgewertet werden.

Auch hinsichtlich der Reaktionszeit in der SRRT besteht weder in der Gesamt- noch in den Untergruppen ein signifikanter Unterschied zwischen normalem Schlaf und Wachtherapie (Abb.10).

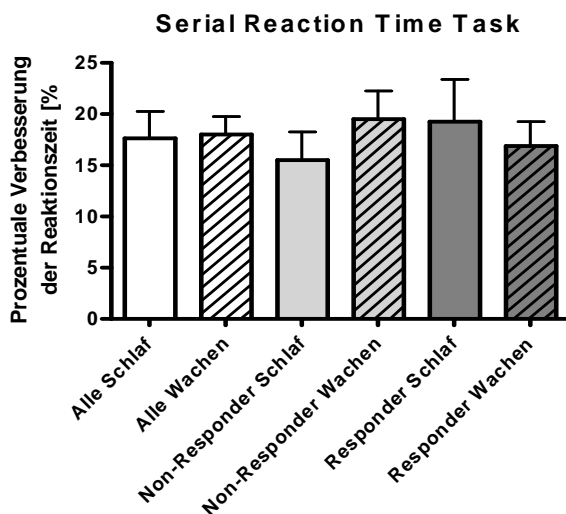


Abb.10: Reaktionszeitverbesserung in der SRTT. Dargestellt sind als Balken die Mittelwerte +S.E.M. der prozentualen Verbesserung der Reaktionszeit.

3 Ergebnisse

Bezüglich des impliziten Lernens gab es hingegen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum der Testung (Abb.11). Die Responder zeigten im Vergleich zu den Non-Respondern eine signifikante Verbesserung der Reaktionszeit in der impliziten Sequenz der SRTT.

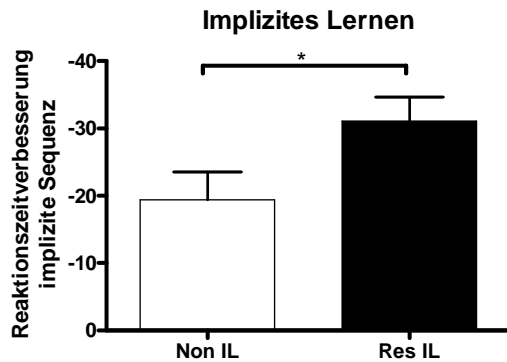


Abb.11: Implizites Lernen in der SRTT. Dargestellt sind als Balken die Mittelwerte +S.E.M. der Reaktionszeitverbesserung in der impliziten Sequenz in Sekunden. Non IL = Implizites Lernen der Non-Responder, Res IL = Implizites Lernen der Responder

3.3.4 explizit motorische bzw. prozedurale Testung

Für die Auswertung des Tests zum expliziten motorischen Lernen konnten lediglich 14 Datensätze herangezogen werden. Die anderen Patienten konnten die Aufgabe nicht oder nur ungenügend erfüllen.

Im Spiegeltest wird deutlich, dass die Responder-Gruppe im Gegensatz zur Gesamtgruppe und zu den Non-Respondern die Tendenz eines Schlafbenefits aufweist. Sie erzielt nach normalem Nachtschlaf bessere Ergebnisse im statistischen Trend als die Non-Responder-Gruppe und die Gesamtgruppe (gepaarter t-Test, $p=0,07$) (Abb.12).

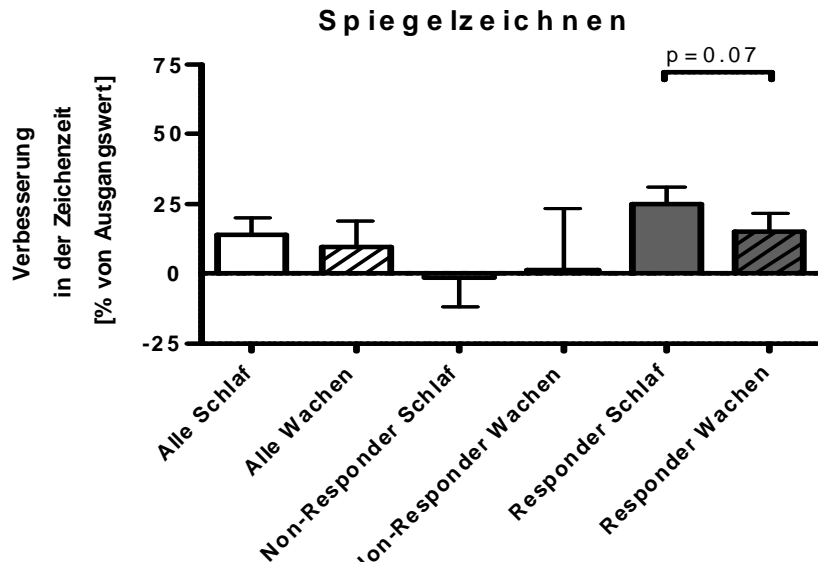


Abb.12: Ergebnisse des Spiegelzeichnes. Dargestellt sind als Balken die Mittelwerte +S.E.M. der Verbesserung in der Zeichenzeit in % vom Ausgangswert.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem Einfluss von der in der klinischen Routine eingesetzten Wachtherapie, also einer partiellen Schlafdeprivation der zweiten Nachthälfte, auf verschiedene deklarative und nicht-deklarative Lernprozesse in einer Gruppe von Patienten mit majorer Depression. Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

In der Gesamtgruppe der untersuchten depressiven Patienten fand sich weder für die deklarativen noch für die nicht-deklarativen Lernaufgaben ein die Gedächtniskonsolidierung begünstigender Effekt von nicht-unterbrochenem Schlaf im Verhältnis zum Schlafentzug im Rahmen der Wachtherapie. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die „Depression“ ein sehr heterogenes Krankheitsbild ist, was auch bei der Interpretation der Daten immer wieder bedacht werden sollte. Klinisch relevant in diesem Zusammenhang ist vor allem eine Unterteilung der Gesamtgruppe in Untergruppen von Patienten, die bezüglich ihrer depressiven Symptomatik von der Wachtherapie profitieren, den Respondern, und von Patienten, die nicht profitieren, den Non-Respondern. Nach einer vergleichenden Analyse dieser Untergruppen zeigte sich, dass es einen kleinen Unterschied zwischen den Respondern und Non-Respondern in Hinblick auf ein Schlafbenefit gab, der aber ausschließlich das prozedurale Lernen betraf. Im expliziten Spiegeltest zeigte sich eine Tendenz für ein Schlafbenefit in der Gruppe der Responder. Darüber hinaus erbrachten die Responder auch insgesamt gesehen eine bessere Leistung als die Non-Responder im impliziten motorischen Lernen, das mittels einer SRTT gemessen wurde.

Die Einteilung der Patientengruppe nach Abschluss der Studie in die schon erwähnte Responder- und Non-Responder-Gruppe erfolgte anhand einer psychiatrischen Fremdbeurteilungsskala, der MADRS. Wir definierten als Responder die Patienten, bei denen sich der MADRS-Wert um mindestens 30% vom Ausgangswert reduzierte, ein Kriterium, wie es ähnlich auch in anderen Studien zur Wirksamkeit der Wachtherapie angewendet wurde (Wu und Bunney 1990). Nach dieser Definition wurden in der vorliegenden Studie 58% der Patienten als Responder und 42% als Non-Responder eingestuft. Dies sind Größenordnungen, wie sie in der Literatur vorbeschrieben sind (Voderholzer et al. 2004). Die Auswertung der von uns angewandten Begleittestung ergab, dass die Leistungen bezüglich Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit innerhalb der beiden Untergruppen homogen verteilt waren. Die Leistungen der Gesamtgruppe der teilnehmenden depressiven Patienten lagen lediglich etwas

4 Diskussion

unterhalb der Leistungen gesunder Probanden. Die Werte für gesunde Probanden finden sich im Manual des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al. 2001). Somit hat die Untersuchung der Aufmerksamkeit und der Wortflüssigkeit keinen prädiktiven Wert für den Erfolg von partieller Wachtherapie.

Vor einer Interpretation der Ergebnisse der Responder, die hinsichtlich des prozeduralen Gedächtnisses Lernerfolge verbuchten, soll zum Vergleich deutlich gemacht werden, welche Erwartungen an die Lern- und Gedächtnisleistung nach Schlafentzug bei Gesunden bestehen: bei nicht an Depressionen erkrankten Personen würde man erwarten, dass diese nach einer durchgeschlafenen Nacht bessere Ergebnisse bezüglich Lernen und Gedächtnis erzielen als nach einer Nacht mit Schlafentzug, da ihnen der zur Gedächtniskonsolidierung wichtige Schlaf fehlt (Walker und Stickgold 2004). Während der partielle Entzug der ersten Nachthälfte überwiegend den Tiefschlaf (slow-wave-sleep, SWS) betrifft, wird bei einem Entzug des Schlafes der zweiten Nachthälfte hauptsächlich REM- und Phase 2-Schlaf entzogen. Entzug des SWS betrifft das deklarative Gedächtnis, Entzug des REM- und Phase 2- Schlafes das prozedurale (Plihal und Born 1997; Rasch et al. 2009) Bei dem in dieser Studie gewählten Protokoll des späten partiellen Schlafentzuges müssten also bei Gesunden vor allem Aufgaben aus dem prozeduralen Gedächtnis beeinträchtigt sein. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bei der Gesamtgruppe der depressiven Patienten der erhaltene späte Schlaf weder eine Verbesserung der deklarativen noch der nicht-deklarativen Gedächtnisleistung bringt und diese die gleichen Ergebnisse erzielen wie nach Schlafentzug. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Depressive ein verändertes Schlafmuster aufweisen und daher der positive Einfluss auf das Gedächtnis entfällt. So kennzeichnet den Schlaf Depressiver eine Störung der Schlafkontinuität, eine Verminderung des Tiefschlafes und eine Verkürzung der Zeit zwischen Einschlafen und dem ersten Auftreten von REM-Schlaf, der sog. REM-Latenz (Benca et al. 1992). Darüber hinaus weisen sie Veränderungen im Schlaf der Phase 2, eine insgesamt längere REM-Schlaf-Dauer, eine Verlängerung der ersten REM-Phase und eine höhere Frequenz an Augenbewegungen während des REM-Schlafes auf (Kupfer und Foster 1972; Kupfer 1976; Benca et al. 1992). All dies könnte den fehlenden Benefit des Schlafes auf Lern- und Gedächtnisprozesse depressiver Patienten erklären.

Andererseits zeigte sich aber bei denjenigen Patienten, die auf den Schlafentzug mit einer Verbesserung der Stimmung reagierten, auch eine Verbesserung der Leistung in den Tests zum prozeduralen Lernen. Für das prozedurale Lernen mit einer impliziten Aufgabenstellung

4 Diskussion

wurde eine Gesamtverbesserung über den Zeitraum der Testungen erfasst. Für das explizite prozedurale Lernen konnte festgestellt werden, dass die Responder jeweils nach durchgeschlafener Nacht bessere Leistungen erbrachten als nach Schlafentzug. Ein Benefit für das deklarative Gedächtnis ergab sich nicht. Dies überrascht nicht und wäre auch bei Gesunden nach diesem Protokoll nicht zu erwarten, da einerseits später Schlafentzug durchgeführt wurde, bei dem Auswirkungen auf das prozedurale Gedächtnis zu erwarten sind, und zum anderen, weil bei dem verwendeten Aufgabentyp keine kontinuierliche Leistungsaufzeichnung möglich war.

Warum aber zeigen nun die Responder ähnlich wie Gesunde eine Verbesserung ihrer Leistungen nach durchgeschlafener Nacht und die Non-Responder nicht?

Ein möglicher Grund hierfür ist, dass der Schlaf der Responder dem der Gesunden ähnelt und sich ein Unterschied der Schlafqualitäten innerhalb der Gruppe der Depressiven findet (Nissen et al. 2001).

Nimmt man an, dass die nach Schlafentzug zu beobachtende Stimmungsverbesserung durch den Entzug qualitativ schlechten Schlafes entsteht, so würde man erwarten, dass die Schlafqualität so gering ist, dass sie keinen Benefit für Lernprozesse darstellt. Dem widersprechen aber die Ergebnisse der Studie, in der die Responder trotzdem eine so gute Schlafqualität haben, dass dessen Entzug zu einer Verschlechterung des prozeduralen Gedächtnisses führt.

Die gemessenen Veränderungen bei der Respondergruppe sind insgesamt eher als gering einzuschätzen, da es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe handelte. Gerade die Responder untereinander unterschieden sich in vielen Merkmalen, die möglicherweise auch einen nicht messbaren Einfluss auf die Ergebnisse hatten. Hier seien insbesondere Alter, Bildungs- und sozio-ökonomischer Status genannt.

Dass gerade die Patienten, die auf den Schlafentzug mit einer Stimmungsverbesserung am nächsten Tag reagierten, ebenfalls eine Verbesserung prozeduraler Gedächtnisleistung nach durchgeschlafener Nacht zeigten, führt zu der Annahme, dass zwischen diesen beiden Variablen ein Zusammenhang besteht. Die Ergebnisse unserer Studie legen allerdings nahe, dass die Stimmungsverbesserung nicht direkt mit der Leistungsverbesserung in Verbindung steht, sondern dass es eine Dissoziation des Schlafes für Gedächtnis und für Stimmung gibt. Die Daten weisen darauf hin, dass der positive Effekt auf die Stimmung vermutlich nicht dadurch bewirkt wird, dass ein qualitativ schlechter Schlaf entzogen wird und daraus guter Schlaf resultiert. Dagegen spricht auch die Klinik. Hier zeigte sich, dass die Wirkung direkt am

nächsten Tag eintritt und dann abnimmt. Ein Maximum hätte man sonst am zweiten Tag nach dem Schlafentzug erwartet (Giedke et al. 1992).

Die Studie orientierte sich an der in der Klinik angewandten Wachtherapie, dem späten Schlafentzug. Es wäre ein interessantes Experiment, die Gedächtnisleistung nach frühem Schlafentzug zu untersuchen und zu sehen, ob sich hier positive Effekte auf das deklarative Lernen nachweisen lassen. Stimmt die Hypothese, dass die Responder einen gesünderen Schlaf haben als die Non-Responder, so müssten sich für das deklarative Gedächtnis ähnliche Ergebnisse zeigen wie für das prozedurale Gedächtnis nach spätem Schlafentzug.

5 Zusammenfassung

Zu den typischen Symptomen depressiver Erkrankungen gehören sowohl Schlafstörungen als auch Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite. Die Wachtherapie gilt als anerkanntes adjuvantes Therapieverfahren bei Depressionen und zielt auf die Verbesserung von Stimmung und Schlafqualität des Erkrankten ab. Anhand der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von partiellem Schlafentzug auf Lern- und Gedächtnisprozesse an einer psychiatrischen Patientengruppe mit der Diagnose einer majoren depressiven Episode untersucht. Hierbei galt es herauszufinden, ob eine durchgeschlafene Nacht im Vergleich zu partiellem Schlafentzug einen differentiellen Einfluss auf die Lern- und Gedächtnisleistung in deklarativen und nicht-deklarativen Lernaufgaben bei depressiven Patienten hat und ob sich dieser Einfluss zwischen Patienten, die auf die Wachtherapie ansprechen und jenen, die sich nach Schlafentzug klinisch nicht verbessern, unterscheidet.

In die Studie wurden insgesamt 26 Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer Depression laut DSM IV vorlag. Am Abend vor der Wachtherapie und am Morgen danach sowie am Abend vor und am Morgen nach einer normal durchgeschlafenen Nacht wurden mittels standardisierter Testverfahren neurokognitive Leistungen ermittelt und durch Psychopathometrie die Ausprägung der depressiven Symptomatik bestimmt.

Es zeigte sich bei 58 % der Patienten eine Verbesserung der Stimmung nach der Wachtherapie („Responder“), während sich bei den übrigen 42 % der Patienten diesbezüglich keine Veränderung ergab („Non-Responder“). Bei den Respondern konnte darüber hinaus eine Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistung ermittelt werden, die bei den Non-Respondern nicht bemerkt wurde. In den Tests zur deklarativen Gedächtnisleistung stellte sich bei keiner der Gruppen eine Veränderung dar.

Dass gerade die Patienten, die auf den Schlafentzug mit einer Stimmungsverbesserung am nächsten Tag reagierten, ebenfalls eine Verbesserung prozeduraler Gedächtnisleistung nach durchgeschlafener Nacht zeigten, leitet zu der Annahme, dass zwischen diesen beiden Variablen ein Zusammenhang besteht. Die Ergebnisse unserer Studie legen allerdings nahe, dass die Stimmungsverbesserung nicht direkt mit der Leistungsverbesserung in Verbindung steht, sondern dass es eine Dissoziation des Schlafes für Gedächtnis und für Stimmung gibt.

6 Literaturverzeichnis

- APA (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, DC
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT; Handanweisung. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen (u.a.)
- Baghai TC, Moller HJ, Rupprecht R (2006) Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression. *Curr Pharm Des* 12: 503-515
- Baur B, Danek A, Schlippenbach Cv, Stenglein-Krapf G, Stuiber S, Zahrnt P (2003) Neuropsychologische Diagnostik - Beschreibung von Testverfahren und Hilfen zur Befundinterpretation In. Arbeitsgruppe Kognitive Neurologie, Neurologische Klinik LMU
- Beck AT (1961) An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 53-63
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49: 651-668; discussion 669-670
- Bierut LJ, Heath AC, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Madden PA, Statham DJ, Dunne MP, Martin NG (1999) Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Arch Gen Psychiatry* 56: 557-563
- Blazer DG, Kessler RC, Mcgonagle KA, Swartz MS (1994) The Prevalence and Distribution of Major Depression in a National Community Sample - the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry* 151: 979-986
- Boomsma DI, Willemsen G, Sullivan PF, Heutink P, Meijer P, Sondervan D, Kluff C, Smit G, Nolen WA, Zitman FG, Smit JH, Hoogendijk WJ, van Dyck R, de Geus EJ, Penninx BW (2008) Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *Eur J Hum Genet* 16: 335-342
- Brand M, Markowitsch HJ (2004) Neurocognition of psychiatric patients. *Psychiatr Prax* 31 Suppl 2: S200-209
- Brown GW, Harris TO (1989) Life events and illness. Guilford Press, New York
- Chapman DP, Perry GS (2008) Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis* 5: A22
- Davison G, Neale J, Hautzinger M (2007) Klinische Psychologie : ein Lehrbuch. Beltz, Weinheim
- Diekelmann S, Wilhelm I, Born J (2009) The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev* 13: 309-321
- Dilling H (2008) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern
- Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, Lyketsos C, Chen LS (1997) Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 54: 993-999
- El Yacoubi M, Costentin J, Vaugeois JM (2003) Adenosine A2A receptors and depression. *Neurology* 61: S82-87
- El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bertorelli R, Ongini E, Costentin J, Vaugeois JM (2001) Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* 134: 68-77
- Estler C-J (2007) Pharmakologie und Toxikologie: für Studium und Praxis. Schattauer, Stuttgart

6 Literaturverzeichnis

- Exner C, Koschack J, Irle E (2002) The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: Evidence from focal basal ganglia lesions. *Learning & Memory* 9: 376-386
- Giedke H, Geilenkirchen R, Hauser M (1992) The timing of partial sleep deprivation in depression. *J Affect Disord* 25: 117-128
- Giedke H, Schwarzler F (2002) Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 6: 361-377
- Goder R, Fritzer G, Hinze-Selch D, Huchzermeier C, Koch JM, Seeck-Hirschner M, Aldenhoff JB (2007) Sleep in major depression: relation to memory performance and outcome after interpersonal psychotherapy. *Neuropsychobiology* 55: 36-42
- Goetze U, Tolle R (1981) Antidepressive effect of partial sleep deprivation during the 1st half of the night. *Psychiatr Clin (Basel)* 14: 129-149
- Hamilton M (1960) A Rating Scale For Depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23: 56-62
- Hangarter M SM, Ebert D. . (2001) Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeits und Gedächtnisprozessen. Ein Beitrag zur Nutzung sozial kognitiver Methoden zur Konstruktvalidierung von sozial- und persönlichkeitspsychologischen Eigenschafts- und Zustandsmaßen. In: *Berichte aus der Arbeitsgruppe "Verantwortung, Gerechtigkeit, Moral"* Trier
- Hautzinger M (1991) [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt* 62: 689-696
- Helmstaedter C, Durwen HF (1990) [The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 141: 21-30
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Beltz Test GmbH, Göttingen
- Hohagen F, Rink K, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M (1993) Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242: 329-336
- Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR, Jr., Scheftner WA, Weissman MM, Zubenko WN, Boutelle S, Murphy-Eberenz K, MacKinnon D, McInnis MG, Marta DH, Adams P, Knowles JA, Gladis M, Thomas J, Chellis J, Miller E, Levinson DF (2004) Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 74: 1154-1167
- http://www.youramazingbrain.org/images/brainbody/mirror_drawing.jpg
- <http://www.schlaflabor-lueneburger-heide.de/wissenswertes/schlaf/schlaf.html>
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 289: 3095-3105
- Kundermann B (2005) Schlafentzug und dessen Wirkung auf explizite und implizite Gedächtnisfunktionen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. In: *Fakultät für Pädagogik, Philosophie, Psychologie*, vol Dr. phil. Ott-Friedrich-Universität Bamberg, Bamberg
- Kupfer DJ (1976) REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 11: 159-174
- Kupfer DJ, Foster FG (1972) Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 2: 684-686
- Maier W, Lichtermann D, Minges J, Hallmayer J, Heun R, Benkert O, Levinson DF (1993) Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry* 50: 871-883
- Mendelson WB, J.C. G, Wyatt RJ, (1977) *Human sleep and its disorders*. Plenum Press, New York

6 Literaturverzeichnis

- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382-389
- Müller T, Paterok B (1999) *Schlaftraining. Ein Therapiemanual zur Behandlung von Schlafstörungen.* Hogrefe, Verl. für Psychologie, Göttingen [u.a.]
- Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH (2000) Incidence of depression in the Stirling County Study: historical and comparative perspectives. *Psychol Med* 30: 505-514
- Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, Pearce BD, Landry J, Glover S, McDaniel JS, Nemeroff CB (2001) Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 158: 1252-1257
- Nissen C, Feige B, König A, Voderholzer U, Berger M, Riemann D (2001) Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression. *J Psychiatr Res* 35: 155-163
- Ohayon MM (2007) Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *J Psychiatr Res* 41: 207-213
- Paykel ES, Brugha T, Fryers T (2005) Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 411-423
- Pflug B, Tolle R (1971) [Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences]. *Nervenarzt* 42: 117-124
- Plihal W, Born J (1997) Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9: 534-547
- Plihal W, Born J (1999) Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36: 571-582
- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994) Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60: 436-444
- Rasch B, Pommer J, Diekelmann S, Born J (2009) Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci* 12: 396-397
- Rey A (1964) *L'Examen Clinique en Psychologie.* Presse Universitaire de France, Paris
- Riemann D, Berger M, Voderholzer U (2001) Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol* 57: 67-103
- Riemann D, Voderholzer U, Berger M (2005) *Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung.* Springer, Heidelberg
- Rorsman B, Grasbeck A, Hagnell O, Lanke J, Ohman R, Ojesjo L, Otterbeck L (1990) A prospective study of first-incident depression. The Lundby study, 1957-72. *Br J Psychiatry* 156: 336-342
- Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klösch G, Parapatics S, Saletu B, Klimesch W, Zeitlhofer J (2006) Sleep-spindle related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience* 23: 1738-1746
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-522
- Schilgen B, Tolle R (1980) Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 37: 267-271
- Smith C (1995) Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res* 69: 137-145
- Spren O, Strauss E (1998) *A compendium of neuropsychological tests.* Oxford University Press, Oxford
- Squire LR (1987) *Memory and brain.* Oxford university press, Oxford, New York
- Squire LR, Zola SM (1996) Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13515-13522

6 Literaturverzeichnis

- Stickgold R (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437: 1272-1278
- Sturm W (2000) Aufgaben und Strategien neuropsychologischer Diagnostik. In: W Sturm MH, CW Wallesch (ed) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Grundlagen-Methoden-Diagnostik-Therapie*. Swets&Zeitlinger, pp 265-276
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157: 1552-1562
- Tewes U (1991) *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene*. Huber, Bern
- Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, Jungnickel J, Kirschbaum C, Berger M, Riemann D (2004) Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *Am J Psychiatry* 161: 1404-1410
- Voderholzer U, Riemann D, Hohagen F, König A, Berger M (1996) [Sleep and depression]. *Internist (Berl)* 37: 483-489
- Vollrath M, Wicki W, Angst J (1989) The Zurich study. VIII. Insomnia: Association with depression, anxiety, somatic syndromes, and course of insomnia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 239: 113-124
- Walker MP, Stickgold R (2004) Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 44: 121-133
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama* 276: 293-299
- Wiegand M, Berger M, Zulley J, Lauer C, von Zerssen D (1987) The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 22: 389-392
- Wiegand M, Riemann D, Schreiber W, Lauer CJ, Berger M (1993) Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 33: 467-476
- Wittchen H-U, Hoyer J (2006) *Klinische Psychologie und Psychotherapie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G (1998) Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 28: 109-126
- Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 147: 14-21
- Zimmermann P, Fimm B (1993) *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.02c*. Herzogenrath: Vera Fimm, Psychologische Testsysteme Psytest, Freiburg

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Taxonomie des Langzeitgedächtnisses mit Angabe der beteiligten Gehirnstrukturen

Abbildung 2: Modell der Schlafphasen

(<http://www.schlaflabor-lueneburger-heide.de/wissenswertes/schlaf/schlaf.html>)

Abbildung 3: Studienabläufe

Abbildung 4: Serial Reaction Time Task

Abbildung 5: Spiegelzeichnen

(http://www.youramazingbrain.org/images/brainbody/mirror_drawing.jpg)

Abbildung 6: MADRS-Veränderung

Abbildung 7: Zusammenhang von Alter und Response

Abbildung 8: Ergebnisse des VLMT am Abend und Morgen nach Schlafen bzw. Wachen

Abbildung 9: Ergebnisse der Bildertests

Abbildung 10: Reaktionszeitverbesserung im SRTT

Abbildung 11: Implizites Lernen im SRTT

Abbildung 12: Ergebnisse des Spiegelzeichnes

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Merkmale der Patientengruppe

Tabelle 2: Übersicht: Vergleich der psychopathometrischen Verfahren mit den Ergebnissen der MADRS

Tabelle 3: Ergebnisse der TAP- Untertests

Tabelle 4: Ergebnisse des RWT

Tabelle 5: Demographische, diagnostische und therapeutische Informationen der eingeschlossenen Patienten

Tabelle 4: Demographische, diagnostische und therapeutische Informationen der eingeschlossenen Patienten. ID = Patientenidentifikationsnummer; MADRS(t0) = erster ermittelter MADRS-Wert zu Beginn der Testung (in Punkten); MADRS(final) = letzter ermittelter MADRS-Wert am Ende der Testung (in Punkten); non = Non-Responder; res = Responder; (*) = Die erhobenen Werte konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Demographische, diagnostische und therapeutische Informationen der eingeschlossenen Patienten

ID	Geschlecht	Alter	Diagnose (DSM-IV)	MADRS (t0)	MADRS (final)	Response	Medikation (tägliche Dosis, in alphabetischer Reihenfolge)
01ks	M	66,5	296.32	12	12	non	Mirtazepin 45 mg
02aw	W	57,1	296.32	11	5	res	Doxepin 50 mg
03dl	W	29,8	296.32	13	15	non	Citalopram 30 mg
04ck	W	64,3	296,23	14	4	res	Escitalopram 20 mg, Olanzapin 5 mg
05rp	W	47,4	296,21	19	13	res	Daten liegen nicht vor
06sa	W	43,5	296,32	14	10	res	Lithium 1200 mg, Venlafaxin 150 mg
07cm	M	71,1	296.23	20	16	non	Nortriptilen 100 mg, Olanzapin 10 mg
08as	W	24	296,32	18	2	res	Mirtazapin 15 mg
09jr	M	28,2	296,22	23	6	res	Daten liegen nicht vor
10cm	M	20	296.23	24	16	res	Venlafaxin 225 mg
11	(*)						
12is	W	57,5	296.23	21	8	res	Amitriptylin 100 mg
13os	W	31	296.23	15	2	res	Venlafaxin 225 mg
14ms	W	38,8	296.23	24	6	res	Cipramil 40 mg, Mirtazepin 7,5 mg
15	(*)						
16sl	M	32,5	296,22	25	17	res	Daten liegen nicht vor
17bs	W	55	296.33	31	25	non	Citalopram 30 mg
18uk	M	59,4	296.31	25	14	res	Mirtazapin 30 mg, Venlafaxin 75 mg
19sh	W	47,9	296.33	16	17	non	Sertralin 100 mg
		58,4					Mirtazapin 60 mg, Quetiapin 250 mg, Venlafaxin 300 mg
20eb	M		296.33	16	23	non	
21bb	M	49,4	296.33	27	22	non	Lithium 800 mg, Venlafaxin 225 mg
22sw	W	48,1	296,23	30	26	non	Daten liegen nicht vor
23gn	W	27,4	296.31	25	15	res	Duloxetin 60 mg
		66,7					Mirtazapin 30 mg, Olanzapin 10 mg, Venlafaxin 150 mg
24bs	W		296,23	39	31	non	
25gt	M	56,5	296.32	26	17	res	Escitalopram 30 mg, Mirtazapin 45 mg
26ke	M	57,4	296.32	19	21	non	Nortriptilen 50 mg, Olanzapin 2,5 mg



Zentrum
für Integrative
Psychiatrie
gGmbH

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

Einwilligungserklärung

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

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

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

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

Kiel, den

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

Informationsblatt

Zur Untersuchung:

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

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

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

Stand der Forschung

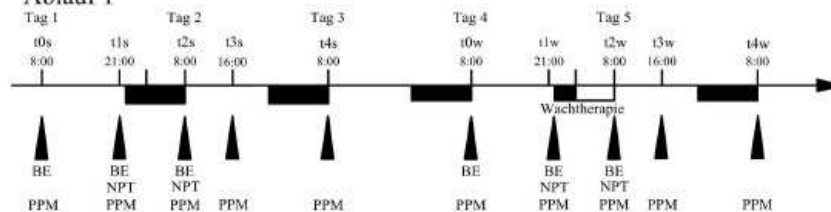
Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass bei einer Depression das sog. Zytokinsystem Interleukin-6 (IL-6) gestört ist, das neben seinen Funktionen im körpereigenen Abwehrsystem auch wichtig für die Gedächtnisbildung und einen ungestörten Schlaf ist. Der Schlaf ist seinerseits in seinem richtigen Ablauf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

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

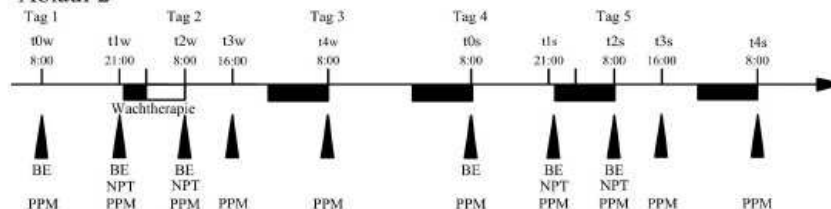
Studiendesign und Ablauf

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

Ablauf 1



Ablauf 2



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

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

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

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

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

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

Mögliche Risiken

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

Risiken aufgrund der Durchführung der Wachtherapie

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

Sind bei Ihnen früher einmal epileptische Anfälle oder unklare Bewusstlosigkeiten nach Schlafmangel aufgetreten? Wenn dies der Fall ist, darf die Wachtherapie bei Ihnen nicht durchgeführt werden.

Die o.g. Risiken sind nicht spezifisch für die Studie und bestehen auch, wenn die Wachtherapie außerhalb der Studie bei Ihnen durchgeführt wird.

Risiken, die durch zusätzliche Maßnahmen der Studie entstehen

Blutentnahmen gehören zum klinischen Alltag. Für diese Studie erfolgen jedoch insgesamt sechs zusätzliche Blutentnahmen innerhalb von 5 Tagen (insgesamt eine Menge von ca. 112 ml, also etwas mehr als in ein Weinglas „0,1“ passt). Die Blutentnahmen werden aus einer Armvene durchgeführt. Dies kann mitunter schmerzhaft sein, zu einem blauen Fleck und extrem selten auch zu lokalen Infektionen führen.

Wenn Sie an Blutarmut („Hb-Wert“ < 10g/dl) leiden, können Sie nicht an der Studie teilnehmen. Zur Beurteilung, ob eine Blutarmut vorliegt, werden von uns Ihre Routinelaboruntersuchungen eingesehen und ggf. ergänzt.

Die neuropsychologische Untersuchung kann für Sie unterschiedlich anstrengend sein, auch kann das Ergebnis besser oder schlechter ausfallen, als sie selbst annehmen. Wir sprechen mit Ihnen diese Punkte nach den Testungen kann.

Ausschlusskriterium Schwangerschaft

Wenn bei Ihnen eine Schwangerschaft besteht, oder bestehen könnte, können Sie nicht an der Studie teilnehmen. Deshalb müssen wir bei Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht vollständig unmöglich ist, wie z.B. nach der Menopause, einen Schwangerschaftstest im Urin durchführen. Wir fragen Sie dazu nach Ihrem Einverständnis, ohne das wir solchen Test nicht durchführen.

Nutzen der Untersuchung

Durch Ihre Studienteilnahme leisten Sie einen Beitrag zur Erforschung von Ursache und Therapie der Depression, was Ihnen selbst in eventuell später auftretenden erneuten depressiven Episoden von Nutzen sein kann. Ihr unmittelbarer persönlicher Nutzen aus der Studienteilnahme ist, dass Sie an einem zugelassenen und erprobt wirksamem Therapieverfahren der Depression, der Wachtherapie, teilnehmen. Wir legen allerdings Wert auf die Feststellung, dass Ihnen kein Nachteil daraus entsteht, wenn Sie einer Teilnahme an der Untersuchung nicht zustimmen und Sie auch in diesem Fall die für Sie notwendigen und sinnvollen Behandlungen erhalten.

8 Danksagung

Ich bedanke mich

bei Frau Prof. Dr. Dunja Hinze-Selch für die Bereitstellung des Themas,

bei Herrn Dr. Paul Christian Baier für die gute Betreuung und Hilfestellung,

bei Vera Fliegner für die Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung

bei meinem Bruder Martin für die technische Hilfe

bei meinen Eltern

und

bei Armin und Caspar.

9 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Geburtstag: 05.10.1982
Geburtsort: Flensburg
Familienstand: mit Partner zusammenlebend,
ein gemeinsamer Sohn, geb. 01/2009

Schule

1989 – 1993 Grundschule Hanerau-Hademarschen
1993 – 2002 Sophie-Scholl-Gymnasium Itzehoe

Freiwilliges Soziales Jahr

08/2002 – 08/2003 „Diakonisches Jahr im Ausland“ in Stockholm/Schweden
Kranken-, Alten- und Palliativpflege

Studium

10/2003- 07/2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Kiel
08/2005 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08-12/2008 Innere Medizin, Universitätsklinikum Greifswald
12/2008-06/2009 Mutterschutz und Elternzeit
06-10/2009 Chirurgie, Universitätsklinikum Greifswald
10/2009-01/2010 Pädiatrie, Universitätsklinikum Greifswald
05/2010 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruf

Seit 09/2010 Weiterbildungsassistentin Pädiatrie KKH Demmin,
Abteilung für Kinder – und Jugendmedizin