

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

**ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN SCHLAF UND KOGNITION  
UNTER AMINERGER, SEROTONERGER UND PSYCHO-  
THERAPIE BEI PATIENTEN MIT EINER  
DEPRESSIVEN EPISODE**

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

vorgelegt von

**CORNELIA KROPP**

aus München

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Göder

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Herdegen

Tag der mündlichen Prüfung: 12. April 2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12. April 2012

gez.: Prof. Dr. Aldenhoff

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Grundlagen zur Depression .....	1
1.1.1.	Entstehung der Depression .....	3
1.1.2.	Therapie von Depressionen .....	5
1.1.2.1.	Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor).....	5
1.1.2.2.	Selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (NARI - NorAdrenalin Reuptake Inhibitor).....	6
1.1.2.3.	Interpersonelle Psychotherapie (IPT) .....	7
1.2.	Grundlagen zum Schlaf .....	7
1.2.1.	Schlaf-EEG .....	8
1.2.2.	Schlafregulation .....	11
1.2.2.1.	Zwei-Prozess-Modell.....	12
1.2.2.2.	Reziprokes Interaktionsmodell .....	13
1.3.	Schlaf und Depression .....	14
1.4.	Gedächtnis .....	15
1.4.1.	Grundlagen zur Gedächtnisbildung .....	16
1.4.2.	Depression und Kognition .....	17
1.5.	Ziele und Fragestellung der Arbeit .....	18
2.	Methodik .....	19
2.1.	Studienteilnehmer .....	19
2.2.	Depressionserfassung .....	20
2.2.1.	Beck-Depressions-Inventar (BDI) .....	20
2.2.2.	Hamilton Depressionsskala (HAMD) .....	20
2.3.	Studiendesign.....	21
2.4.	Polysomnographie .....	22
2.4.1.	Erstellung von Hypnogrammen.....	24
2.5.	Neuropsychologische Testung.....	25
2.5.1.	Deklaratives Gedächtnis .....	25
2.5.1.1.	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) .....	25
2.5.2.	Prozeduales Gedächtnis .....	26
2.5.2.1.	Spiegelzeichnen .....	26

2.5.3.	Konzentration / Aufmerksamkeit .....	27
2.5.3.1.	Trail-Making-Test A.....	27
2.5.3.2.	Alertness-Test .....	28
2.5.4.	Kognitive Flexibilität.....	28
2.5.4.1.	Trail-Making-Test B.....	28
2.5.4.2.	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) .....	29
2.5.4.3.	Ruff Figural Fluency Test (RFFT) .....	30
2.5.4.4.	Reaktionswechsel-Test .....	31
2.5.5.	Prämorbide Intelligenz.....	31
2.5.5.1.	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT B) .....	31
2.6.	Statistik .....	32
3.	Ergebnisse .....	33
3.1.	Patientenkollektiv und demographische Daten .....	33
3.2.	Zusammenhang Tiefschlaf und Gedächtnis vor Therapiebeginn .....	38
3.3.	Schlafparameter .....	39
3.4.	Neuropsychologische Testung.....	41
3.5.	Zusammenhang von REM-Schlaf-Veränderungen und kognitiver Flexibilität .....	43
4.	Diskussion .....	45
4.1.	Schlafparameter und Depression .....	45
4.2.	Schlaf und Gedächtnis .....	46
4.3.	Schlaf und kognitive Flexibilität .....	48
4.4.	Limitierungen .....	50
4.5.	Beantwortung der Fragestellung.....	51
5.	Zusammenfassung.....	52
6.	Literaturverzeichnis.....	53
7.	Anhang .....	59
7.1.	Abbildungsverzeichnis .....	59
7.2.	Tabellenverzeichnis .....	59
7.3.	Abkürzungsverzeichnis .....	60
8.	Danksagung.....	62
9.	Curriculum vitae.....	63

# 1. Einleitung

## 1.1. Grundlagen zur Depression

Der Ursprung des Begriffs Depression liegt im Lateinischen verborgen. „Deprimere“ bedeutet „niederdrücken“ und gibt Hinweise auf einen Zustand psychischer Niedergeschlagenheit. Der schottische Arzt William Cullen (1710-1790) bringt zum ersten Mal den Begriff Depression in einen medizinischen Zusammenhang. Er beschreibt eine Theorie zur Nervenmechanik. Der menschliche Körper wird von Nerven durchzogen, die den sogenannten „Nervensaft“ enthalten. Dieser Saft wird durch den Druck in den Hirngefäßen fortbewegt. Eine Depression bedeutet eine Druckerniedrigung und führt zu einem verminderten Tonus der Hirngefäße. Somit kommt es zu einer Verlangsamung der Fließgeschwindigkeit des Nervensaftes und es entsteht eine Melancholie.

Der Begriff Melancholie nimmt bereits in der humoralpathologischen Vier-Säfte-Lehre von Hippokrates (460-377 v. Chr.) eine zentrale Rolle ein. Die vier Körpersäfte Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle befinden sich bei gesunden Menschen in einem Gleichgewicht. Durch Überwiegen eines Körpersaftes entsteht ein Ungleichgewicht und Krankheit kann entstehen. Kommt es zum Überschuss an schwarzer Galle, leidet der Mensch an Melancholie. Der Kranke wird als träge, traurig und missmutig beschrieben (Dörner 1984). Zu Beginn der wissenschaftlichen Psychiatrie werden neue Erklärungen für psychische Krankheiten von dem Psychiater Kraepelin (1856-1921) dargelegt. Er sorgt somit für eine Neuordnung von Geisteskrankheiten, die bis heute in den Grundzügen Bestand hat. Er ist davon überzeugt, dass einem großen Teil der Geisteskrankheiten greifbare Veränderungen im Gehirn zugrunde liegen. Kraepelin untersucht den Stoffwechsel und sucht nach „inneren Giften“.

Er teilt die psychischen Krankheiten in die Gruppe der eindeutig hirnorganischen Geisteskrankheiten, wie Paralyse oder Gehirntumoren, und in die Gruppe der Geistesstörungen aus krankhafter Veranlagung. Als Kraepelin das „manisch depressive Irresein“ beschreibt, verbannt er den Begriff Melancholie und ordnet ihm die Sonderform „traurige Verstimmung des höheren Lebensalters“ zu (Güse, Schmacke 1976).

Die Depression zählt heute weltweit zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und gehört zu den affektiven Störungen. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten und in fundamentaler Weise die Lebensqualität der Betroffenen beeinflussen. Die unipolaren

depressiven Episoden haben ein hohes Lebenszeitrisiko, welches zwischen 15% und 18% angenommen wird (Berger 2004). Die Betroffenen und auch ihre Angehörigen machen großes Leid durch.

Eine depressive Verstimmung kann eine ganz normale Reaktion auf ein trauriges Lebensereignis sein. Sei es der Verlust eines nahestehenden Menschen, eine lebensbedrohliche Erkrankung, der Verlust des Arbeitsplatzes oder andere einschneidende Erlebnisse.

Es gibt allerdings auch Menschen, die ohne erkennbaren Grund in eine Depression verfallen. Kennzeichen einer Depression im Sinne einer psychischen Störung sind eine andauernde Niedergeschlagenheit, eine quälende Antriebslosigkeit, vermindertes Interesse und Freude an fast allen Aktivitäten sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Weitere sekundäre Merkmale die auftreten können sind häufig Gewichtsverlust, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit und Energieverlust, starkes Grübeln, aber auch wiederkehrende Selbstmordgedanken. Die Betroffenen sind häufig unfähig, ihren Alltag zu bewältigen.

Die Depression wird nach ICD-10 oder DSM-IV klassifiziert und diagnostiziert. Neurobiologische Befunde finden bislang keinen Eingang in die Klassifikation (Herwig 2005).

Nach den DSM-IV Kriterien kann eine schwere depressive Episode diagnostiziert werden, wenn mindestens sechs der in Tabelle 1 genannten Symptome länger als zwei Wochen bestehen, wobei eine depressive Stimmung und Interessenverlust nicht fehlen dürfen. Ähnlich verhält es sich bei der ICD-10-Klassifikation. Durch andere körperliche Erkrankungen bedingte depressive Reaktionen gelten als Ausschlusskriterium.

Kommt zu der depressiven Erkrankung eine manische Episode hinzu, spricht man von einer bipolaren Störung. Während einer manischen Episode kehrt sich die Stimmung extrem um. Die Betroffenen haben ein übersteigertes Selbstwertgefühl, Gedankenrasen, Größenideen, ein vermindertes Schlafbedürfnis und sie beschäftigen sich übermäßig mit angenehmen Aktivitäten. Häufig kaufen sich Patienten in einer manischen Phase Luxusartikel, die sie sich eigentlich nicht leisten können und geraten somit in finanzielle Notlagen.

	ICD-10	DMS-IV
	<b>Kriterien für eine schwere depressive Episode</b>	<b>Kriterien für eine schwere depressive Episode</b>
<b>Hauptsymptome</b>	1. depressive Verstimmung	1. depressive Verstimmung
	2. Interessen- und Freudlosigkeit	2. Interessenverlust
	3. Abtriebsminderung / Energieverlust	
<b>Nebensymptome</b>	Schlafstörungen	Schlafstörungen
	Konzentrationsstörungen	Konzentrationsstörungen
	Schuldgefühle	Energieverlust, Müdigkeit
	Appetit- / Gewichtsverlust	Gewichtsabnahme oder -zunahme
	Vermindertes Selbstwertgefühl	Vermindertes Selbstwertgefühl
	Psychomotorische Unruhe / Gehemmtsein	Gefühl der Hoffnungslosigkeit
	Suizidgedanken	psychomotorische Unruhe
		Suizidgedanken
<b>Diagnosestellung</b>	Hauptsymptome für mind. 2 Wochen	Hauptsymptome für mind. 2 Wochen
	+ mind. 4 Nebensymptome	+ mind. 4 Nebensymptome

**Tabelle 1: Diagnosekriterien für Depressionen nach ICD-10 und DMS-IV**

### 1.1.1. Entstehung der Depression

Die genauen Ursachen einer Depression sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Dennoch gibt es einige Hypothesen zur Krankheitsentstehung. Einigkeit herrscht hingegen darin, dass der Ausbruch einer Depression ein multifaktorielles und komplexes Geschehen ist.

Es wurden zahlreiche Zwillings- und Adoptionsstudien an Patienten mit affektiven Störungen durchgeführt. Dabei wiesen eineiige Zwillinge eine Konkordanz von 60 Prozent auf, d.h. beide Zwillinge erkrankten an einer Depression. Während zweieiige Zwillinge eine 15-prozentige Konkordanz zeigten, unabhängig davon ob sie gemeinsam oder getrennt aufgewachsen sind (Winokur 1978). Andere Studien zeigten, dass das Morbiditätsrisiko unter Blutsverwandten eine depressive Episode auszubilden bis zu 30% erhöht ist (Sullivan et al. 2000, Mc Guffin et al. 2003, Leinonen et al. 2005). Dies spricht für einen Einfluss von genetischen Faktoren auf die Entstehung einer Depression. Man geht heute davon aus, dass nicht nur ein Gen, sondern 30-50 Gene für die Entstehung einer Depression verantwortlich sein können (Holsboer 2000).

Die oben genannten Konkordanzstudien zeigen aber auch, dass die Krankheitsentstehung nicht allein durch die Genetik erklärt werden kann.

Zu den klassischen psychologischen Erklärungsansätzen gehört die Theorie der erlernten Hilflosigkeit von Seligman. Die Betroffenen erleben eine Situation, die sie nicht kontrollieren können. Es entsteht ein Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, besonders wenn sich eine Ahnung aufbaut, dass andere die Situation hätten kontrollieren können. Durch das Gefühl des eigenen Versagens wird die Entstehung einer Depression begünstigt (Seligman 1974).

Die kognitive Theorie von Beck geht von kognitiven Verzerrungen der Realität durch den Depressiven aus. Die Betroffenen haben negative Schemata und Überzeugungen, die durch schlechte Lebenserfahrungen ausgelöst werden. Somit kann es zu willkürlichen Schlüssen, Übergeneralisierungen, selektiven Abstraktionen und Fehlinterpretationen kommen. Sind diese kognitiven Schemata gefestigt, verfällt der Betroffene in eine negative Triade und entwickelt eine pessimistische Sichtweise von sich Selbst, seiner Umwelt und der Zukunft (Beck 1987).

Die Verstärker-Verlust-Theorie nach Lewinsohn (1976) beruht auf der behavioristischen Lerntheorie. Der Mangel an verhaltenskontingenter Verstärkung führt zu Interessenverlust und Antriebsmangel und begünstigt somit die Entwicklung einer Depression.

Des Weiteren wird ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Depressivität und Hyperkortisolismus diskutiert. Der Hypothalamus schüttet unter interpsychischen Stress das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) aus, welches wiederum die Bildung und Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) im Hypophysenvorderlappen verstärkt stimuliert. ACTH sorgt für die Synthese und Freisetzung von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde und es entsteht ein Hypercortisolismus, der einen negativen Feedbackeffekt ausübt. Die Entkopplung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN-Achse) ist die Folge und kann zumindestens zur Aufrechterhaltung bzw. Entstehung einer Depression beitragen (Holsboer 2000).

In einer anderen Studie wurden im Liquor depressiver Patienten erniedrigte Werte der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) festgestellt (Petty 1994). GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn. Durch einen GABA-Mangel können Schlafstörungen hervorgerufen werden, wie man sie auch häufig bei depressiven Patienten findet.



Ein weiterer Faktor für die Entstehung einer Depression wird durch die Monoamin-Mangelhypothese beschrieben. Sie geht von einem Mangel an Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt aus (Janowsky et al. 1972).

Dem Noradrenalinungleichgewicht liegen vermutlich Störungen bei der Synthese, der Vesikelspeicherung, der Entleerung im synaptischen Spalt oder der Wiederaufnahme von Noradrenalin zu Grunde. Gestützt wird diese Hypothese durch den erniedrigten Nachweis des Noradrenalinmetaboliten 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) bei Depressiven (Schildkraut 1965, Matussek et al. 1966).

Im Liquor depressiver Patienten liegen erniedrigte Spiegel der 5-Hydroxyindol-Essigsäure (5HIAA) vor, ein Abbauprodukt von Serotonin. Dies deutet auf eine verminderte Serotoninausschüttung im Gehirn hin.

An diesem Punkt können die selektiven Serotonin oder Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer angreifen und liefern beachtliche Erfolge in der Therapie.

### **1.1.2. Therapie von Depressionen**

Für die Behandlung von Depressionen stehen uns die Psychotherapie, Antidepressiva verschiedener Klassen, biologische Verfahren wie die Wachtherapie und physikalische Maßnahmen wie zum Beispiel die Lichttherapie oder progressive Muskelentspannung nach Jacobsen zur Verfügung. Bei therapieresistenten Depressionen kann auch die Elektrokrampftherapie zum Einsatz kommen.

Die medikamentöse Behandlung der Depression zeigt besonders Wirkung, wenn die Kernsymptome Antriebshemmung, innere Unruhe, Durchschlafstörungen und Stimmungseinengungen vorhanden sind.

#### **1.1.2.1. Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)**

Die selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer wirken über eine Hemmung der Serotonin-Transporter und erhöhen somit die Konzentration von Serotonin (5-HAT) im präsynaptischen Spalt. Folglich steht den postsynaptischen Rezeptoren mehr Serotonin zur Verfügung. Im Unterschied zu den klassischen Trizyklika wirken die SSRI nicht oder nur sehr schwach an anderen Monoamin-Transportern oder Rezeptoren, weshalb sie als selektiv bezeichnet werden. Die geringere Affinität zu Histamin-, Muskarin- und  $\alpha$ -Adrenorezeptoren sorgt für ein kleineres Spektrum an Nebenwirkungen der Serotonin Wiederaufnahmehemmer im

Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva. Die SSRI sind heute die am häufigsten verwendeten modernen Antidepressiva. Gängige Substanzen sind Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und in unserem Falle Citalopram.

Citalopram wird rasch resorbiert und hat eine hohe Bioverfügbarkeit von etwa 80%. Die Substanz wird über die zwei Metaboliten Desmethylcitalopram mit einer Halbwertszeit von ca. 50 Stunden und Didesmethylcitalopram mit einer Halbwertszeit von ca. 100 Stunden abgebaut. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg täglich, wobei die zulässige Höchstdosis bei 60 mg liegt.

Im Verlauf der antidepressiven Therapie mit SSRI wurde eine zahlenmäßige Verringerung der Serotonin-(5-HT)<sub>2A</sub>-Rezeptoren und eine Zunahme der Empfindlichkeit postsynaptischer Serotonin-(5HT)<sub>1A</sub> und <sub>2</sub>-Rezeptoren beobachtet (Benkert und Hippus 1996). Diese Zusammenhänge könnten erklären, warum sich die antidepressive Wirkung erst nach wenigen Wochen im vollen Ausmaß entfaltet. Die antidepressive Wirkung wird wahrscheinlich über die Aktivierung der 5 HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vermittelt.

#### 1.1.2.2. Selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (NARI - NorAdrenalin Reuptake Inhibitor)

Noradrenalin ist ebenfalls ein wichtiger Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Über eine Aktivierung der Adrenorezeptoren kommt es zu einer Erhöhung des Sympatikonus. Noradrenalin wird zum einen als Hormon im Nebennierenmark gebildet und zum anderen im Locus coeruleus des Mittelhirns für das ZNS produziert.

Die selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer greifen am Noradrenalin-Transporter an. Durch eine Hemmung blockieren sie die Wiederaufnahme von Noradrenalin und erhöhen dadurch zumindestens initial die Konzentration des Neurotransmitters im synaptischen Spalt. Auf Dauer gesehen findet eine Rezeptoranpassung statt, aufgrund dessen die antidepressive Wirkung erklärt wird.

In unserem Falle wurde Reboxetin (Edronax<sup>R</sup>) verwendet. Es wirkt auch antriebssteigernd und fördert die Konzentration. Aufgrund einer relativen kurzen Halbwertszeit von etwa 12-13 Stunden wird die Tagesdosis von 4-12 mg in der Regel in zwei Einzeldosen gegeben. Als Nebenwirkungen werden vor allem Mundtrockenheit, Obstipation, Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Miktionsstörungen und Hypotonien angegeben (Benkert und Hippus 1996).

### 1.1.2.3. Interpersonelle Psychotherapie (IPT)

Die Interpersonelle Psychotherapie wurde in den 80er Jahren als Kurzzeittherapie für nicht-wahnhaft depressive Störungen von Klermann und Weissmann in den USA entwickelt. Sie basiert auf den Grundlagen interpersoneller Theorien, wie sie zum Beispiel von Harry Stack Sullivan (1892-1949) und Adolph Meyer vertreten wurden. Um die Wirksamkeit zu verbessern, werden Elemente der Tiefenpsychologie, kognitiven Verhaltenstherapie und der Gesprächspsychotherapie kombiniert (Klermann et al. 1984, Sullivan 1980).

Für die Behandlung sind zwischenmenschliche Beziehungen und Erfahrungen sowie der psychosoziale Einfluss der Patienten entscheidend. Bei der Interpersonellen Psychotherapie der Depression wird die Bearbeitung frühkindlicher Einflüsse nicht in die Therapie mit aufgenommen. Vielmehr konzentriert sich der Therapeut auf die Beziehungen und Kommunikationsstörungen im momentanen Patientenalltag. Es werden dabei keine Annahmen über die Ursachen der Depression geäußert. Ziel ist es vielmehr, Hilfe zum Verständnis der Krankheit zu geben und nicht tiefgreifende Veränderungen in der Persönlichkeitsstruktur vorzunehmen.

Der Therapeut erarbeitet sich im Gespräch mit dem Patienten die verschiedenen Problembereiche des Betroffenen und prüft wie schwerwiegend sie sich auf den Alltag und die Erkrankung auswirken. Für die Therapie selbst werden ein bis zwei Bereiche aus den Gebieten Trauer, Rollenkonflikt, interpersoneller Konflikt oder soziale Defizite fokussiert und in durchschnittlich 12-20 Einzelsitzungen tiefer gehend erörtert. Zu Beginn der Therapie steht die Exploration, Beziehungsanalyse und Psychoedukation. Dabei soll dem Patienten ein kompetenter Umgang mit interpersonellen Beziehungen und seiner sozialen Rolle vermittelt werden. Die Reduktion sozialer Stressoren und belastender zwischenmenschlicher Beziehungen wird dabei als Schlüssel zum Weg aus der Depression gesehen. In der Schlussphase der Therapie ist es wichtig, dem Patienten seine eigenen Kompetenzen bewusst zu machen und den Mut zu Veränderungen in der Zukunft aufzubauen.

Es ist wissenschaftlich nachgewiesen, dass die IPT als Therapieverfahren genauso wirksam ist wie eine medikamentöse Behandlung.

## 1.2. Grundlagen zum Schlaf

Der Mensch verbringt etwa ein Drittel seines Lebens mit Schlaf. Warum wird dem Schlaf soviel Zeit gewidmet? Es gibt Hypothesen die den Schlaf als Voraussetzung für das

Funktionieren des Bewusstseins sehen. Durch das „Herunterfahren“ des Bewusstseins während der nächtlichen Ruhephase wird die Bildung von Gedächtnisinhalten essentiell unterstützt (Born et al. 2006).

Anhänger der restaurativen Theorien schreiben dem Schlaf eine Wiederherstellung der inneren Stabilität zu, da das Wachsein destabilisierende Auswirkungen mit sich bringt. Vertreter der circadianen Theorien denken zeitlich weit zurück und sehen den Schlaf als verordnete Ruhezeit, in der die Menschen vor Gefahren bewahrt wurden und die Energiespeicher aufgefüllt werden konnten (Pinel 1997).

### **1.2.1. Schlaf-EEG**

Eine genaue Beurteilung des Schlafes treffen wir über eine polysomnographische Schlafableitung. Hierbei werden Potentialschwankungen, die durch die bioelektrische Aktivität des Gehirns entstehen, an der Schädeloberfläche abgeleitet. Es können 5 Schlafstadien vom Wachzustand unterscheiden werden.

Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch schnelle Augenbewegungen und grenzt sich dadurch von den Non-REM-Schlafstadien I, II, III und IV ab.

Allan Rechtschaffen und Anthony Kales standardisierten 1968 die Terminologie und Auswertekriterien für Schlafstadien und gewährleisteten somit eine wissenschaftliche Kontinuität in der Schlafauswertung (Rechtschaffen und Kales 1968).

Die Kennzeichen der einzelnen Schlafstadien sind wie folgt festgelegt:

#### Stadium W (Wachzustand):

Im entspannten Zustand und bei geschlossenen Augen dominieren Alpha-Wellen (8-12 Hz).

Bei geistiger Anspannung oder Öffnen der Augen zeigen sich vermehrt Beta-Wellen (>13 Hz).

Das EEG wirkt in diesem Stadium eher desynchronisiert, da sich keine eindeutigen Muster zeigen.

#### Stadium I (Einschlaf- / Leichtschlafstadium):

Bei einem gesunden Menschen setzt nach wenigen Minuten das Einschlafstadium ein. Das Kurvenbild wird flacher und die Alpha-Aktivität fällt unter 50% der Epoche ab.

Höheramplitudige Theta-Wellen (4-7 Hz) lösen die Alpha-Wellen ab. Im EOG zeigen sich langsame Pendelbewegungen der Augen und im EMG kann eine Abnahme des Muskeltonus beobachtet werden. Schnelle Augenbewegungen fehlen.

#### Stadium II:

Das Kurvenbild ist geprägt von Theta-Wellen (4-7 Hz). Charakteristisch sind intermittierende Schlafspindeln und K-Komplexe. Schlafspindeln bestehen aus Sigma-Wellen (12-16 Hz) mit regelmäßigem An- und Abstieg der Amplituden, wodurch optisch eine Spindelform entsteht. Diese Spindeln dauern 0,5-1,5 Sekunden. Ein K-Komplex ist eine biphasische Welle, die initial einer negativen Deltawelle gleicht, auf die aber unmittelbar eine langsame positive Komponente folgt. Auch hier sollte der Komplex die Gesamtdauer von 0,5 Sekunden übersteigen. Der Muskeltonus nimmt weiter ab und es finden sich in der Regel keine Augenbewegungen mehr. In diesem Stadium verbringt der Mensch ca. 50% seines Gesamtschlafes.

#### Stadium III:

In diesem Schlafstadium treten zu 20-50% langsame Delta-Wellen ( $< 2$  Hz) auf. Es können sich auch hier Schlafspindeln und K-Komplexe zeigen, allerdings viel seltener.

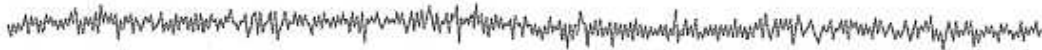
#### Stadium IV:

Mehr als 50% der Epoche besteht aus langsamen Delta-Wellen (maximal 2 Hz) mit einer Amplitude von  $75\mu\text{V}$ . Stadium III und IV bilden zusammen das Tiefschlafstadium. Es wird auch als Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet. Es zeigen sich keine Augenbewegungen mehr. Der Tiefschlaf trägt maßgeblich zur Erholung bei. Dabei wird die Regeneration durch eine hohe Weckschwelle geschützt.

#### REM-Schlaf:

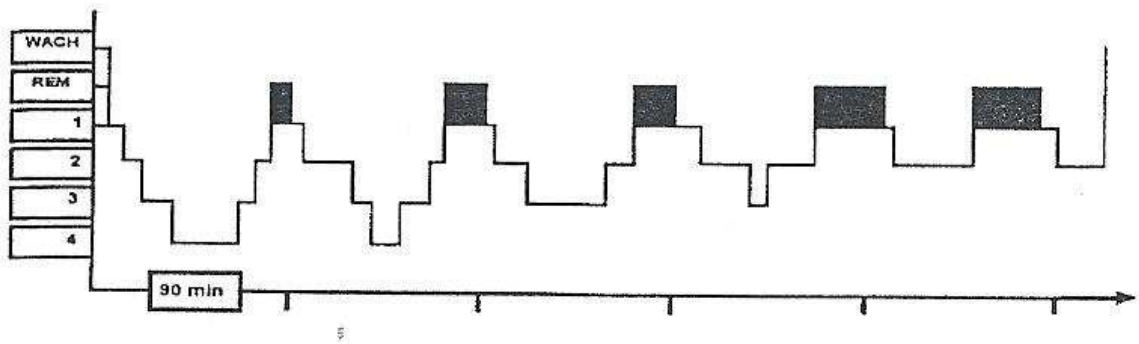
Der Kurvenverlauf ähnelt dem Stadium I, aber es dominieren niederamplitudige Wellen. Charakteristisch zeigen sich Sägezahnwellen und schnelle, konjugierte Augenbewegungen in horizontaler und vertikaler Richtung. Diese gruppierten Augenbewegungen werden „rapid eye movements“ genannt und führten auch zu der Namensgebung REM-Schlaf.

Die quergestreifte Muskulatur unterliegt einer vollständigen Paralyse. Der REM-Schlaf wird auch als Traumschlaf bezeichnet, da Menschen, die in dieser Phase geweckt wurden, berichteten gerade geträumt zu haben.

**aktiver Wachzustand****kurz vor dem Einschlafen****Schlafstadium 1****Schlafstadium 2****Schlafstadium 3****Schlafstadium 4**

**Abbildung 1: EEG im Wachzustand, im Vorschlafstadium und in den vier Schlafstadien**

Ein vollständiger Schlafzyklus umfasst die Stadien I-IV und endet mit dem REM-Schlaf. Ein Zyklus dauert durchschnittlich 90 Minuten. Dieser Schlafzyklus wird von einem gesunden Erwachsenen vier bis fünfmal pro Nacht durchlaufen, wobei die Non-REM-Schlafphasen im Verlauf abnehmen und die REM-Phasen im Laufe der Nacht an Dauer zunehmen. Der längste Tiefschlafanteil befindet sich im ersten Schlafzyklus. Für einen erholsamen Schlaf sind die zeitliche Abfolge und die Dauer der einzelnen Schlafstadien wichtig.



**Abbildung 2: Schlafprofil eines Gesunden**

Im Laufe des Lebens verändert sich das Schlafprofil dahingehend, dass die Gesamtschlafzeit und der Tiefschlafanteil abnehmen. Ein Säugling schläft bis zu 15 Stunden täglich, während ein Erwachsener durchschnittlich nur noch bis zu 8 Stunden täglich schläft. Dabei sinkt der Anteil des REM-Schlafes von 50% auf ca. 20% bis zum 14. Lebensjahr ab und die Stadien I und II beginnen mit zunehmendem Alter den Schlaf zu dominieren.

### 1.2.2. Schlafregulation

Um überhaupt schlafen zu können, sorgt unser Körper für eine Abschirmung von der sensorischen Außenwelt. Der Grund für die verminderte Sinneswahrnehmung ist auf den Thalamus „das Tor zum Bewusstsein“ zurückzuführen.

Eine Gruppe acetylcholinergischer Neurone um den vierten Ventrikel, dem sogenannten aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS), spielt bei der Schlaf-Wach-Regulation eine wichtige Rolle.

Das ARAS projiziert sowohl zum sensorischen Thalamus als auch zum retikulären Nucleus, der den Thalamus umgibt. Stimuliert das ARAS thalamische Neurone, kann es den sensorischen Input erhöhen bis der Wachzustand erreicht wird (Koella 1988), wobei der retikuläre Nucleus generell einen inhibitorischen Effekt auf den sensorischen Thalamus hat.

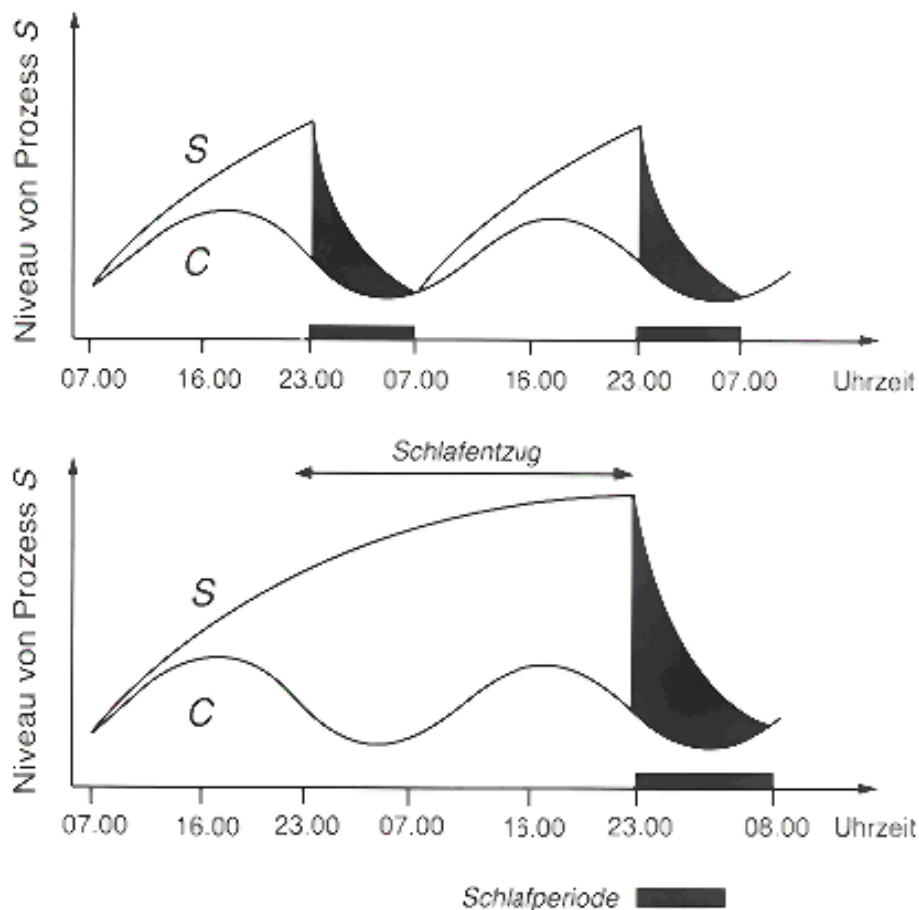
Umgekehrt sorgt die Inaktivierung des ARAS für eine verminderte Weiterleitung von sensorischen Informationen über den Thalamus zum cerebralen Kortex. Die Inhibition des retikulären Nucleus fällt weg. Somit bleibt das Tor zum Bewusstsein geschlossen, und der Mensch kann ruhen.

### 1.2.2.1. Zwei-Prozess-Modell

Borbély formulierte 1984 das „Zwei-Prozess-Modell“ der Schlafregulation. Demnach wird der Schlaf-Wach-Rhythmus durch das Zusammenspiel einer homöostatischen Komponente (Prozess S) und einer circadianen Komponente (Prozess C) bestimmt (Borbély 1984).

Prozess C beschreibt den tageszeitabhängigen Rhythmus der Schlafbereitschaft und gleicht graphisch einem sinuskurvenförmigen Verlauf mit einer maximalen Einschlafneigung um 4 Uhr morgens und einer minimalen um 16 Uhr nachmittags.

Prozess S dagegen stellt die Schlafbereitschaft in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Wachzeit dar. Demzufolge steigt diese Kurve während den Wachphasen an und fällt während des Schlafs wieder ab.



**Abbildung 3: Das „Zwei-Prozess“-Modell der Schlafregulation**

Die Differenz zwischen den beiden Kurven entspricht dem Schlafdruck. Je größer der Abstand der Kurven, desto höher ist die Schlafbereitschaft (Einschlafphase). Nähern sich die beiden Kurven an, kommt es zum Erwachen. Liegt nun ein Schlafentzug vor, wird der Schlaf in der Folgenacht tiefer, und der Betroffene muss sein Schlafdefizit nicht vollständig durch eine längere Schlafdauer kompensieren.

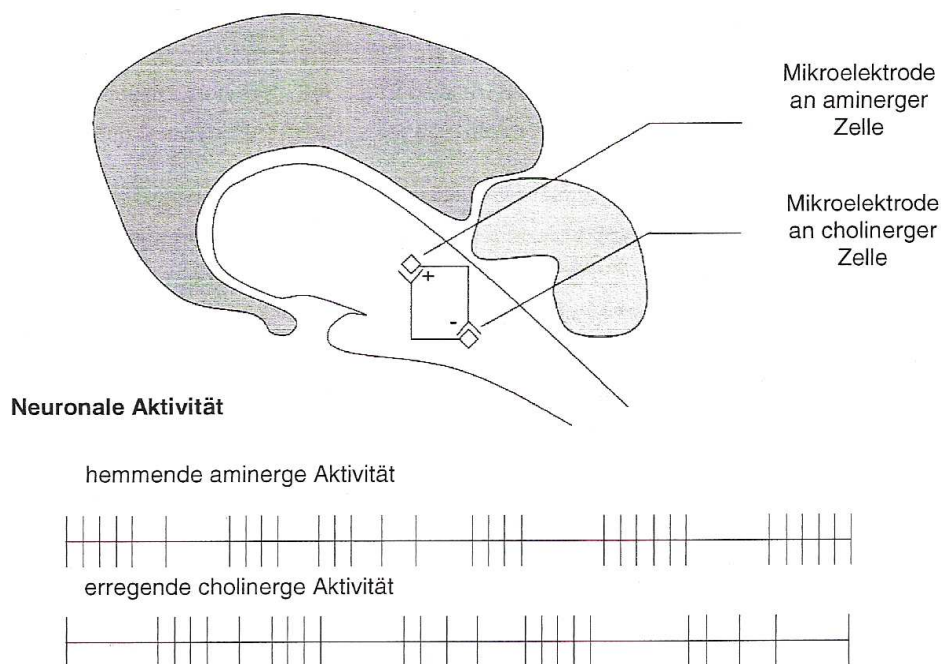


### 1.2.2.2. Reziprokes Interaktionsmodell

Ein bis heute anerkanntes Modell der internen Schlafregulation stellt das reziproke Interaktionsmodell von Hobson & McCarley (1975) dar. Hierbei geht es um das Zusammenwirken zentraler aminergener (Noradrenalin und Serotonin) und cholinergener Neuronenverbände, die durch Inhibition und Induktion die Abfolge von REM- und Non-REM-Schlaf regulieren.

Das zentrale cholinerge System induziert den REM-Schlaf und ist im Tegmentum lokalisiert. Es kann durch die noradrenergen Neurone des Locus coeruleus und die serotonergen Neurone der Raphe-Kerne inhibiert werden. Deswegen werden diese zentralen aminergen Neurone auch REM-off Neurone und die cholinergen REM-on Neurone genannt.

Das Aktivitätsmuster der REM-off und der REM-on Neurone ergibt einen reziproken sinusförmigen Verlauf. Die aktiven REM-off Neurone wirken im Wachzustand inhibitorisch und unterdrücken somit die REM-on Neurone. Während des Non-REM-Schlafes nimmt diese Hemmung wieder ab und die Erregung der cholinergen REM-on Neurone erreicht ein Aktivitätsmaximum, wodurch REM-Schlaf entstehen kann. Durch die selbsterregende Rückkopplung der REM-on Neurone kommt es während des REM-Schlafes zu einer zunehmenden Erregung der aminergen REM-off Neurone, die über das cholinerge System den REM-Schlaf hemmen und den Beginn der nächsten Non-REM Periode fördern. Dieser Mechanismus führt zu der wechselseitigen zyklischen Abfolge von Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf, wie es auch in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt ist.



**Abbildung 4: Non-REM-REM Schlafregulation nach Hobson & McCarley**

### 1.3. Schlaf und Depression

Das subjektive Empfinden eines schlechten Schlafes ist ein häufig geäußertes Problem psychiatrisch erkrankter Patienten. Fast 90% der depressiv Erkrankten geben Ein- und Durchschlafstörungen an und beschreiben besonders das morgendliche Früherwachen als quälend. Bei der Diagnoseerhebung einer Depression stellen Schlafstörungen ein wichtiges Symptom dar.

Bereits Hippokrates versuchte psychisch kranke Personen mittels eines Heilschlafes zu therapieren und Aretaios von Kappadokien schrieb im 2. Jahrhundert vor Christus folgendes zur Melancholie: „...die Patienten sind...niedergeschlagen oder ohne jeden Schwung, und dies ohne erkennbare Ursache. Dazu sind sie launisch, mutlos, sie schlafen nicht oder fahren aus unruhigem Schlaf auf...“ (zitiert nach Lewis, 1934).

Beeinträchtigungen des Schlafes sollen sogar ein Initialsymptom für depressive Erkrankungen darstellen.

Im Jahre 1937 gelang Loomis, Harvey und Hobart die erste elektroenzephalographische Ableitung des Schlafes und somit der Nachweis, dass der Schlaf einen aktiven Verhaltenszustand widerspiegelt. Bereits 1946 konnten Diaz-Guerrero und seine Kollegen polysomnographische Untersuchungen an psychiatrisch Erkrankten veröffentlichen. Sie bestätigten die Durchschlafstörungen und das frühmorgendliche Erwachen bei Depressiven und wiesen einen vermehrten Leichtschlafanteil nach (Diaz-Guerrero et al. 1946).

Die polysomnographische Technik ermöglichte der Schlafforschung ungeahnte Möglichkeiten, nicht zuletzt weil Aserinsky und Kleitman 1953 den REM-Schlaf entdeckten. Die Schlafveränderungen bei depressiven Patienten sind durch eine beeinträchtigte Schlafkontinuität, einen verringerten Tiefschlafanteil im ersten Schlafzyklus, einer verkürzten REM-Latenz und einer erhöhten REM-Dichte sowie eines insgesamt verlängerten REM-Schlafes charakterisiert (Riemann 2005).

Störungen in der Schlafkontinuität werden alterabhängig unterschiedlich angegeben. Bei jungen depressiven Patienten ist oft die Einschlaf Latenz verlängert, während bei älteren Depressiven eher das frühmorgendliche Erwachen im Vordergrund steht (Lauer et al. 1991).

Kupfer publizierte 1976, dass eine verkürzte REM-Latenz ein Hinweis auf die Diagnose einer primären oder auch endogenen Depression sein kann und eine erhöhte REM-Dichte für eine sekundäre oder auch neurogene Depression sprechen kann (Kupfer 1976). Dieser Ansatz konnte in weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen so nicht bestätigt werden. Obwohl

anhand der REM-Dichte zwischen psychiatrisch Erkrankten und Gesunden differenziert werden kann (Riemann et al. 1994).

Neuere Forschungsergebnisse berichten auch über eine Veränderung des Non-REM-Schlafes bei Depressionen. So wies Armitage eine reduzierte Delta-Power im Non-REM-Schlaf Depressiver nach (Armitage et al. 2001)

Die Suche nach verschiedenen Therapieansätzen der Depression setzt häufig beim Schlaf an. Ein Schlafentzug für einen Teil der Nacht bewirkt eine kurzfristige antidepressive Wirkung und wird bis heute in Kombination mit anderen Therapien angewendet (Wu und Bunney 1990). Viele Antidepressiva unterdrücken nachhaltig den REM-Schlaf (Nicholson et al. 1989) und Kupfer sah die initiale REM-Schlaf-Suppression durch Medikamente als wichtigsten Prognosefaktor für eine erfolgreiche Therapie an (Kupfer et al. 1975).

#### **1.4. Gedächtnis**

Die verschiedenen Gedächtnisfunktionen helfen uns, Informationen aufzunehmen, diese zu speichern und bei Bedarf wieder abzurufen. Dabei wird das sensorische Gedächtnis vom Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis anhand der Dauer der Speicherung unterschieden. Während das sensorische Gedächtnis Informationen für Millisekunden bis Sekunden speichert, erlaubt das Arbeitsgedächtnis, welches im präfrontalen Kortex lokalisiert ist, den Datenabruf für wenige Minuten und das Langzeitgedächtnis kann die Informationen sogar über Jahre hinweg halten.

Je nach Art der Gedächtnisinhalte wird das Langzeitgedächtnis in ein deklaratives und prozeduales Gedächtnis unterteilt.

Das deklarative Gedächtnis wird auch Wissensgedächtnis oder explizites Gedächtnis genannt. Es speichert Ereignisse, die der eigenen Biographie zugeordnet werden können, im sogenannten episodischen Gedächtnisanteil ab (z.B. die Erinnerung an den ersten Schultag). Dagegen werden allgemeine Fakten bezüglich des Weltwissens dem semantischen Gedächtnisanteil zugeschrieben (z.B. Rom ist die Hauptstadt von Italien).

Das prozeduale Gedächtnis hilft uns bei der Erinnerung bestimmter Fertigkeiten und wird auch Verhaltensgedächtnis bzw. implizites Gedächtnis genannt. Es speichert motorische Abläufe mit Hilfe von Priming und Konditionierung, und ermöglicht uns den Abruf ohne Einschaltung des Bewusstseins (z.B. Radfahren, Gehen, Schwimmen). Diese Gedächtnisfunktion wird vor allem dem Kleinhirn und den Basalganglien zugeschrieben.

### 1.4.1. Grundlagen zur Gedächtnisbildung

Um Wissen zu einem späteren Zeitpunkt nutzen zu können, müssen unabhängig von der Art des Gedächtnisses folgende drei Prozesse ablaufen.

- Enkodieren: Erstmaliges Einspeichern von Informationen aus der Außenwelt, die zu einer mentalen Repräsentation führen
- Konsolidieren: Die Speicherung und Aufbewahrung des Materials
- Abrufen: Zugang zu vorher abgespeicherten Informationen zu einem späteren Zeitpunkt

Neue Informationen erreichen über die verschiedenen Sinnesorgane zunächst das sensorische Gedächtnis. Man spricht auch von einem ikonischen Gedächtnis für das visuelle System und echoischen Gedächtnis für das auditive System. Allerdings können die aufgenommenen Informationen bereits nach wenigen Millisekunden zerfallen. Deswegen ist das Arbeitsgedächtnis, welches auch Kurzzeitgedächtnis genannt wird, an der bewussten Informationsverarbeitung beteiligt. Es speichert eine kleine Menge an Daten und hält sie zur Weiterbearbeitung bereit. Dabei verfügt das Arbeitsgedächtnis nur über eine begrenzte Kapazität von  $7 \pm 2$  Einheiten bzw. Chunks. Zur langfristigen Speicherung müssen die Daten in das Langzeitgedächtnis überführt werden, wobei eine Begrenzung der Kapazität nicht bekannt ist. Für die Überführung von Daten sind der Hippocampus und seine angrenzenden Gebiete unverzichtbar.

Ebbinghaus formulierte bereits 1885 die sogenannte Vergessenskurve. Demnach wird in den ersten 24 Stunden am meisten vergessen, wenn es nicht mehrfach überlernt wird.

Pavio stellte 1971 die Theorie der dualen Kodierung auf, die besagt, dass Informationen besser erinnert werden, wenn sie nicht nur visuell, sondern auch verbal enkodiert werden. Die vergangene Zeit zwischen Lernen und Abruf ist der wichtigste Faktor für das Behalten von Informationen.

Gedächtnisleistung ist abhängig von der Entwicklung des zentralen Nervensystems und ist somit auch Ausdruck der Plastizität von neuronalen Systemen.

Donald O. Hebb konnte als erster nachweisen, dass sich die Übertragungseffizienz von Neuronen bei Erregung verbessert und somit ein Wachstumsprozess entsteht (Hebb 1949). Demnach bilden die verschiedenen Synapsen keine statische Einheit, sondern können durch Aktivierung zu andauernden strukturellen Veränderungen der Neuronenverbindungen führen. Eine gespeicherte und abrufbare Information wird Gedächtnisspur genannt. Die Gesamtheit der Gedächtnisspuren ergibt das Gedächtnis.

### 1.4.2. Depression und Kognition

Depressive Patienten beklagen häufig Störungen der Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung. Diese kognitiven Defizite werden auch als depressive Pseudodemenz bezeichnet, da man von einer Rückbildung der neuropsychologischen Defizite bei einer erfolgreich behandelten Depression ausgeht. Bis heute finden in diesem Bereich zahlreiche neuropsychologische Forschungen statt.

Brand und seine Kollegen stellten anhand von Wortlisten nach dem ersten Lerndurchgang ein Defizit sowohl des freien Abrufs als auch der Wiedererkennung bei depressiven Patienten fest. Nach fünf Lerndurchgängen zeigte sich nur noch der freie Abruf beeinträchtigt (Brand et al. 1992).

Dagegen unterschieden sich bei Rohling und Scogin (1993) die Untersuchungsgruppen zwischen depressiven Probanden und der Kontrollgruppe in Bezug auf eine komplexe kognitive Materialverarbeitung nur unwesentlich. Vielmehr wiesen ältere Patienten eine Beeinträchtigung in den Testverfahren auf. Auch Beblo und Herrmann (2000) stellten nur geringe Einbußen bezüglich Zahlen- und Blockmerkspanne bei depressiv Erkrankten fest.

Bei Patienten mit einer Major Depression wurden Defizite in einer Zehn-Item-Wortliste gefunden (Pálsson et al. 2000). Ebenso wurden Einschränkungen des nonverbalen Gedächtnis in der visuellen Reproduktion von schwergradig Depressiven nachgewiesen (Austin et al. 1999).

Veiel (1997) berücksichtigte in einer Metaanalyse alle relevanten Studien über neuropsychologische Defizite bei Depressionen seit 1975 und bestätigte vor allem eine Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität im Teil B des Trail-Making-Tests.

In einer Studie von Beblo und seinen Kollegen wurden Patienten mit einer Major Depression zu Beginn der antidepressiven Therapie und 4-5 Wochen später untersucht. Im Verlauf zeigte sich eine deutliche Verbesserung in der semantischen und figuralen Wortflüssigkeit, sowie im Bereich der kognitiven Flexibilität (Beblo et al. 1999).

Das Depressionsmodell von Drevets und Raichle (1992) beschreibt pathophysiologische Mechanismen, die kognitive Defizite depressiver Patienten erklären können. Eine zentrale Rolle spielen dabei zwei miteinander verzahnte Schleifensysteme. Die erste Schleife besteht aus Amygdala, dorsomedialen Thalamus und präfrontalen Kortex, welche nach Ansicht der Autoren eine positive Feedback-Schleife darstellt. Sie dient der Aufrechterhaltung emotionaler und kognitiver Erregungen. Wird diese Schleife inhibiert, folgt eine verminderte kognitive Flexibilität. Die zweite Schleife involviert die Amygdala, das Striatum, das ventrale

Pallidum sowie den mediodorsalen Thalamus. Als Ursache einer beeinträchtigten kognitiven Flexibilität depressiver Patienten wird die Enthemmung der ersten Schleife vermutet. Diese Inhibition kann von dopaminergen Projektionen aus der Substantia nigra und dem ventralen Tegmentum ausgehen, welche die Aktivität des Striatums reduzieren, oder über die zweite Schleife erfolgen.

Untersuchungen, in denen testpsychologische Verfahren und funktionelle Bildgebung zum Einsatz kommen, weisen auf pathophysiologische Korrelate kognitiver Beeinträchtigungen im Bereich des präfrontalen Kortex hin.

## **1.5. Ziele und Fragestellung der Arbeit**

In den letzten Jahren wurde immer wieder eine gestörte Neuroplastizität als pathophysiologische Grundlage der Depression diskutiert (Duman 1999).

In dieser Arbeit sollen die unterschiedlichen Auswirkungen einer aminergen, serotonergen und Psycho-Therapie der Depression auf die kognitive Flexibilität und Gedächtnisfunktion genau untersucht und miteinander verglichen werden. Ebenso sollen die Auswirkungen der REM-Schlaf-Suppression durch SSRI und NARI auf kognitive Funktionen betrachtet werden.

### **Es ergibt sich folgende Fragestellung:**

#### Frage 1:

Unterscheiden sich eine aminerge, serotonerge und interpersonelle antidepressive Therapie bezüglich ihres Effekts auf den Schlaf?

#### Frage 2:

Wirken sich die verschiedenen Therapien unterschiedlich auf das Gedächtnis und die kognitive Flexibilität von depressiven Patienten aus?

#### Frage 3:

Wirkt sich eine Verminderung des REM-Schlafes auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus?

## 2. Methodik

### 2.1. Studienteilnehmer

An der Studie haben 45 depressive Patienten teilgenommen, die sich in stationärer oder ambulanter Behandlung im Zentrum für Integrative Psychiatrie und Psychotherapie in Kiel befanden. Es fand eine neuropsychologische und polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor der psychiatrischen Klinik statt.

Die Diagnosestellung der Patienten erfolgte über eine strukturierte Diagnoseerfassung für eine depressive Episode nach DSM IV. Eine ausführliche psychiatrische Erhebung ermittelte den Schweregrad der Depression mittels BDI und HAMD. Das Patientenkollektiv wurde randomisiert drei Behandlungsgruppen mit jeweils n=15 zugeteilt. Behandlungsgruppe I wurde mit Citalopram, einem selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) behandelt. Gruppe II erhielt den selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (NARI) Reboxetin. Gruppe III galt als Kontrollgruppe und wurde mit einer störungsspezifischen Interpersonellen Psychotherapie (IPT) behandelt.

Die Studie wurde über einen Gesamtzeitraum von ca. 26 Monaten durchgeführt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 26 Frauen und 19 Männern im Alter von 19 und 44 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 32 Jahren und von 45 Patienten wurden 26 ambulant in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie betreut.

#### Einschlusskriterien:

- Diagnose einer depressiven Episode nach DSM IV über eine strukturierte Diagnoseerfassung (SKID IV)
- Alter 18-45 Jahre
- HAMD  $\geq$  15 (21 items)
- Die Patienten sind in der Lage an dem Versuchsdesign teilzunehmen
- Zustimmung der Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung („informed written consent“)

#### Ausschlusskriterien:

- Psychotische Symptomatik
- Akute Suizidalität
- Demenzen

- Drogeneinnahme und andere psychotrope Medikation
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit im Sinne eines „written informed consent“
- Früheres schlechtes Ansprechen auf alleinige Psychotherapie

Es erfolgten regelmäßige Blutentnahmen und Urinuntersuchungen zur Kontrolle wichtiger klinischer Laborparameter bezüglich internistischer Erkrankungen, Drogenscreening und medikamentöser Nebenwirkungen im Verlauf.

Für die Studie liegt eine Genehmigung von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor und sie entspricht den Vorschriften der Deklaration von Helsinki. Jeder Teilnehmer wurde vor Beginn der Studie ausführlich aufgeklärt und erteilte sein schriftliches Einverständnis.

## **2.2. Depressionserfassung**

### **2.2.1. Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer Depression. Der Patient füllt selbständig einen Bogen aus, auf dem die 21 häufigsten Symptomkomplexe einer Depression angeführt werden (z.B. Traurigkeit, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, sozialer Rückzug, Schlafstörungen, Appetitverlust etc.). Zu jedem Item sind 4 Antwortmöglichkeiten vorgegeben, welche durch unterschiedliche Punktegewichtung das Ausmaß der depressiven Symptomatik anzeigen. Maximal sind 63 Punkte zu erreichen, wobei der Patient ab 11 Punkten als auffällig gilt. Das BDI ist auch gut geeignet für Verlaufskontrollen.

### **2.2.2. Hamilton Depressionsskala (HAMD)**

Die Hamilton Depressionsskala ist eine weit verbreitete klinische Fremdbeurteilungsskala, die von Marx Hamilton zur Schweregraderfassung einer Depression entwickelt wurde. Der Fragebogen besteht aus 21 Items, die von einem Untersucher mit 0 bis 2 bzw. 0 bis 4 Punkten anhand der Symptomschilderungen der Patienten beurteilt werden können. Ab einem Punktwert von 15 wird der Patient als leichtgradig depressiv eingestuft. Erzielt ein Patient an 2 Erhebungszeitpunkten hintereinander einen Punktwert < 8 wird er als remittiert angesehen.



### 2.3. Studiendesign

Die Studienteilnehmer wurden für zweimal zwei Nächte über einen Zeitraum von einer Woche einbestellt. Ein Untersuchungsabschnitt bestand immer aus einer Adaptationsnacht und einer Studiennacht und fand vor Therapie ( $t_0$ ) und eine Woche nach Therapiebeginn ( $t_1$ ) statt. Die Studienteilnehmer wurden in jeder Nacht an einen Polysomnographen angeschlossen und in einem Einzelzimmer mit Videoüberwachung und Gegensprechanlage untergebracht.

Die Patienten wurden in der Adaptationsnacht um 21:00 Uhr verkabelt und gingen entsprechend ihren Schlafgewohnheiten ab circa 22:00 Uhr zu Bett. Geweckt wurde um circa 6:30 Uhr. In der Studiennacht fanden abends vor dem Verkabeln und morgens nach dem Wecken zusätzlich neuropsychologische Testungen statt. Die Reihenfolge der Testungen sah wie folgt aus:

#### Abends:

- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) zum Beispiel Version A, C oder D, Lernen
- Spiegelzeichnen
- Trail-Making-Test (TMT) A + B

Im Anschluss füllte der Patient den **Pittsburgher Schlafqualitätsindexbogen (PSQI)** aus und bewertete dadurch subjektiv seine Schlafqualität und Befindlichkeit während der letzten beiden Wochen. Des Weiteren erhielt der Patient einen **Verlaufsbogen** auf dem er seine Stimmung und Müdigkeit beurteilen konnte. Nach dem Anlegen des Polysomnographen füllte der Patient das **Abendprotokoll der DGSM** (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) aus und machte dabei subjektive Angaben zu seinem Wohlbefinden, Leistungsfähigkeit, Belastungen und Genussmittelkonsum.

#### Morgens:

Direkt nach dem Aufstehen füllte der Patient das **Morgenprotokoll der DGSM** aus und machte dabei rein subjektive Zeiteinschätzungen zu seinem Schlaf in der letzten Nacht. Die Stimmung und Müdigkeit wurde erneut im sogenannten Verlaufsbogen abgefragt. Im Anschluss fanden folgende neuropsychologische Testungen statt.

- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Abruf
- Spiegelzeichnen
- Trail-Making-Test (TMT) A + B
- Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B), nur  $t_0$
- Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), zum Beispiel formallexikalische Wortflüssigkeit **P oder M**, semantisch-kategorielle Flüssigkeit **Vornamen oder Tiere**, semantischer Kategorienwechsel **Sportarten/Früchte oder Kleider/Blumen**, formal-lexikalischer Kategorienwechsel **G-R oder H-T**
- Ruff figural fluency test (5-Punkte-Test)
- TAP (Alertness und Reaktionswechsel)
- Erhebung BDI und HAMD

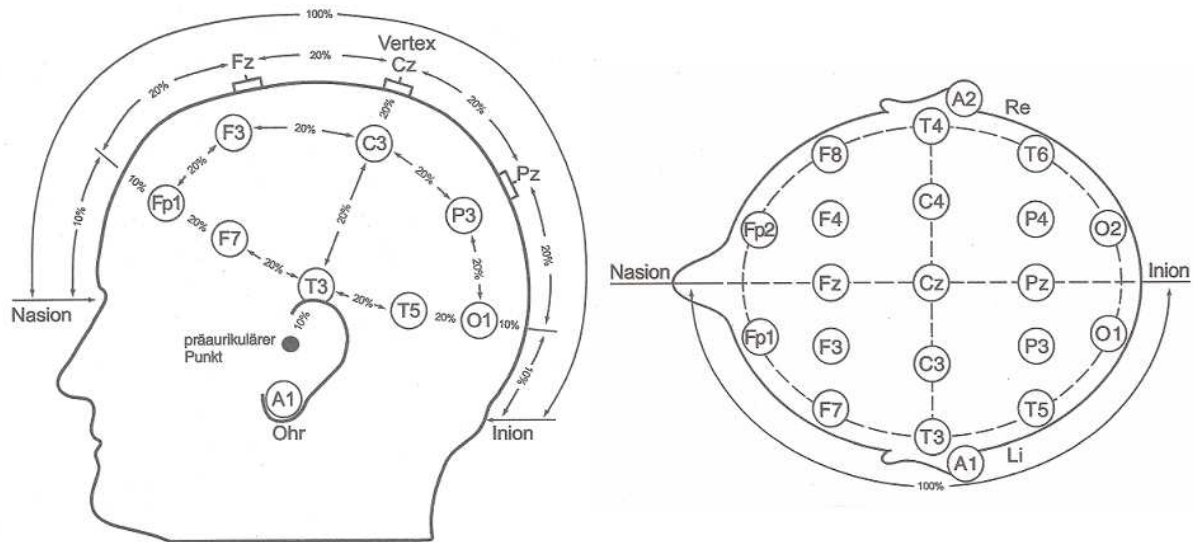
## 2.4. Polysomnographie

Die Schlafableitung und dessen Auswertung erfolgten nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales. Die Studienteilnehmer wurden dazu wie folgt verkabelt:

Die Patienten erhielten 6 Kopfelektroden (F3, F4, C3, C4, P3, P4). Auf der Stirn wurden FP1 und FP2 sowie die beiden Referenzelektroden Z and Ground zur Erdung der Elektroden positioniert.

Lateral des linken und rechten Auges wurden die beiden EOG-Elektroden PG1 und PG2 platziert. Die Augenbewegungen konnten aufgrund von Potentialschwankungen zwischen Kornea und Retina sichtbar gemacht werden, indem sie jeweils gegen eine Referenzelektrode A1 oder A2 auf dem linken und rechten Mastoid abgeleitet wurden. Zur Überwachung der Herzaktivität wurden zwei EKG-Elektroden angebracht. Im Kinnbereich wurden zwei EMG-Elektroden zur Messung der Muskelspannung bipolar gegeneinander abgeleitet.

In der ersten Adaptationsnacht wurde durch zwei zusätzliche EMG-Beinelektroden ein Restless-Legs-Syndrom als mögliche Ursache von Schlafstörungen ausgeschlossen. Zudem erhielten die Patienten in der ersten Nacht eine Überwachung ihrer Atmung mit Flow, Sauerstoffsättigungsmessung, Schnarchmikrofon und Bauchgurten zum Ausschluss eines Schlaf-Apnoe-Syndroms.

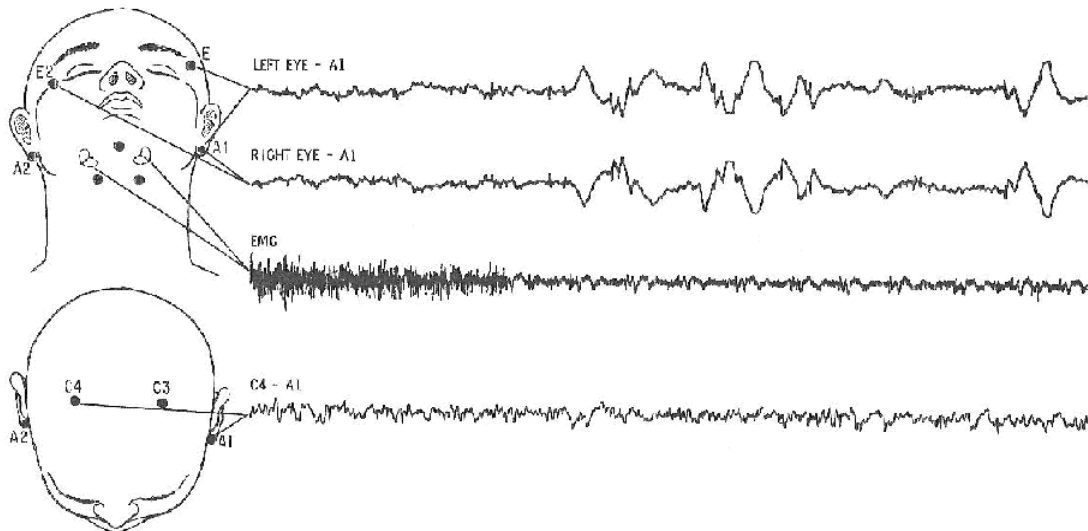


**Abbildung 5: EEG-Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System**

Da die Schädelform und die Schädelgröße von Mensch zu Mensch variiert, erfand Herbert Jasper das 10-20-System zur Elektrodenpositionierung. Die Entfernung von Nasion zu Inion wurde als 100 Prozent angenommen und aufgeteilt. Vom Nasion ging man zunächst 10 Prozent in Richtung Inion, dann viermal einen 20 Prozent Schritt und zum Schluss erneut einen 10 Prozent Schritt. Ebenso wurde mit der Linie zwischen beiden präaurikulären Punkten verfahren. Somit legte man die Punkte Fp1, Fp2, C3, C4 direkt fest. Die F- und P-Punkte erhielt man über Mittelung der bereits vermessenen Punkte.

Um die Schlafdaten und auch lokale Hirnaktivitäten auswerten zu können wurden die Elektroden nach einem festen Plan miteinander verschalten:

C3 - A2, C4 - A1, FP1 - F3, FP2 - F4, F3 - C3, F4 - C4, C3 - A1, C4 - A2, C3 - P3, C4 - P4

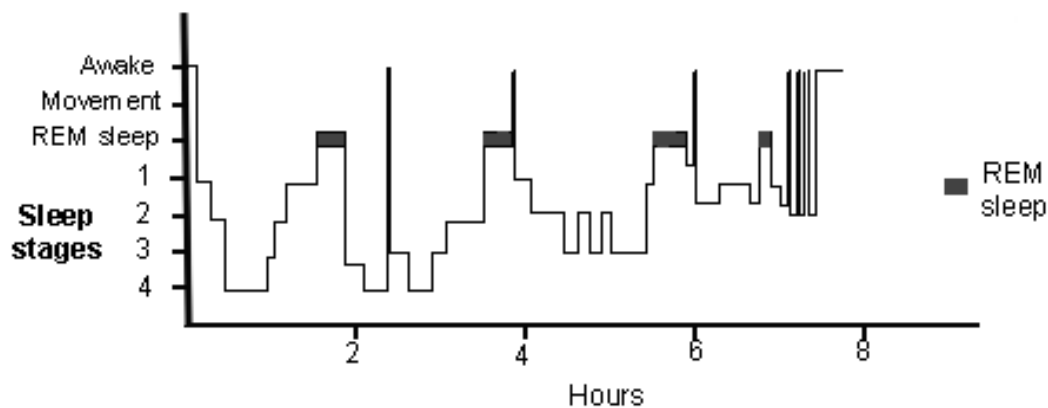


**Abbildung 6: Rechtschaffen und Kales: Beispiele der Kurvenverläufe für EOG-, EMG- und EEG-Ableitungen**

### 2.4.1. Erstellung von Hypnogrammen

Alle erfassbaren Daten wurden über einen 21-Kanal-Polysomnographen aufgezeichnet und in gleich lange Epochen von 30 Sekunden eingeteilt. Die Sensitivität betrug  $7 \mu\text{V}/\text{mm}$ . Zur Unterdrückung technischer Störfrequenzen wurden ein Hochpass von 0,35 Hz, ein Tiefpass von 70 Hz und ein Notch-Filter von 50Hz eingesetzt. Die EEG Signale wurden mit einer Frequenz von 200 Hz registriert und bei einer 12 Bit-Auflösung mittels Digital-Wandler auf einem PC gespeichert.

Eine qualifizierte Mitarbeiterin des Schlaflabors wertete die aufgezeichneten Schlafdaten nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales aus und erstellte ein sogenanntes Hypnogramm.



**Abbildung 7: Schematisiertes Hypnogramm**

Das Hypnogramm lieferte einen kompakten Überblick über den Schlafverlauf der gesamten Nacht. Die Schlafstadien wurden auf der Ordinate und die Zeit auf der Abszisse aufgetragen. Anhand dieser Auswertungen konnten folgende standardisierte Schlafparameter errechnet werden:

Gesamtschlafzeit, Schlafeffizienz (Verhältnis von Gesamtschlafzeit zu der im Bett verbrachten Zeit in Prozent), Einschlaf Latenz (Zeitpunkt vom Löschen des Lichtes bis zum Beginn von Schlafstadium 2 in Minuten), REM-Latenz (Zeit vom Einschlafen bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf in Minuten), Tiefschlaf-Latenz (Zeit vom Einschlafen bis zum erstmaligen Auftreten von Schlafstadium 3 in Minuten), Anzahl der Wachphasen, jeweilige Dauer des Tiefschlafs (Stadium 3+4) und des REM-Schlafs in Minuten, REM-Dichte (Verhältnis von 3s Epochen mit schnellen Augenbewegungen, zur absoluten Anzahl von 3s Epochen des REM-Schlafes im ersten Schlafzyklus), Schlafspindeln zur Klassifizierung des Schlafstadiums 2.

## **2.5. Neuropsychologische Testung**

### **2.5.1. Deklaratives Gedächtnis**

#### **2.5.1.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Der Test umfasste eine Lernliste von 15 Wörtern und diente der Erfassung der Gedächtnisleistung. Diese Liste wurde dem Studienteilnehmer abends rein verbal und auditiv dargeboten, d.h. die Wörter wurden ihm im zwei Sekunden Rhythmus vorgelesen. Dabei war auf die reguläre Betonung der Wörter zu achten. Danach sollte der Proband die Wortliste frei reproduzieren, wobei die Reihenfolge der dargebotenen Begriffe keine Rolle spielte. Konnte der Patient nicht alle 15 Wörter wiedergeben, wurde ihm erneut und in gleicher Weise die Lernliste präsentiert. Anschließend mussten alle Wörter, d.h. auch vorher bereits genannte Begriffe reproduziert werden. Diese Präsentation der Lernliste endete, wenn der Proband alle 15 Wörter frei wiedergeben konnte oder 5 Durchgänge durchlaufen waren.

Die Summe der reproduzierten Wörter aus den Lerndurchgängen 1-5 (Dg 1-5) wurde als Gesamtleistung bezeichnet.

Am nächsten Morgen wurde der Studienteilnehmer aufgefordert, sich spontan an die Wortliste des Vorabends zu erinnern (Dg 6). Aus der Differenz zwischen der Lernleistung in

Durchgang 5 und den richtigen Reproduktionen in Durchgang 6 ergab sich der Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg 5-Dg 6).

Zudem wurde dem Patienten eine Wiedererkennensliste mit 45 Wörtern vorgelesen. Dabei musste er durch Ja-/ Nein- Antworten die Wörter der Lernliste wieder erkennen. Die Anzahl der wieder erkannten Wörter abzüglich der dabei verzeichneten Fehler ergab die korrigierte Wiedererkennensleistung (W-F).

Liste A	Dg 1	Dg 2	Dg 3	Dg 4	Dg 5
Trommel					
Vorhang					
Glocke					
Kaffee					
Schule					
Eltern					
Mond					
Garten					
Hut					
Bauer					
Nase					
Truthahn					
Farbe					
Haus					
Fluss					

**Abbildung 8: VLMT Version A**

Der VLMT sollte grundsätzlich nicht als Einzeltestverfahren angewendet werden, da Aufmerksamkeits- oder Sprachstörungen die Leistungen beeinträchtigen können.

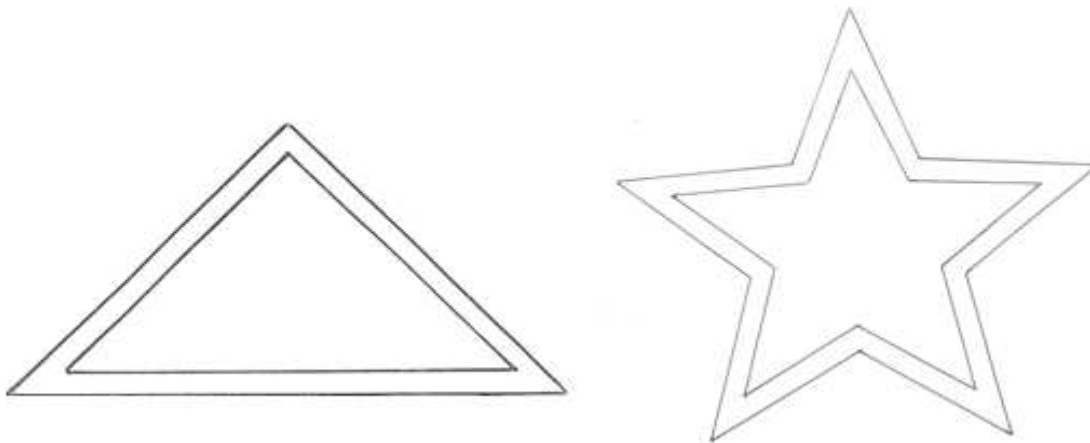
Die Wortlisten unterschieden sich in jeder Testwoche in der Version, die Vorgehensweise war aber die gleiche.

## **2.5.2. Prozeduales Gedächtnis**

### **2.5.2.1. Spiegelzeichnen**

Die Studienteilnehmer sollten ein Dreieck und einen Stern in möglichst kurzer Zeit nachzeichnen. Allerdings sahen sie ihre Hand dabei nur über einen Spiegel. Beim Nachzeichnen sollten sie zwischen den beiden Linien der Vorgaben bleiben und diese möglichst nicht mit dem Stift übermalen. Zu Beginn sollte das Dreieck gezeichnet werden. Erst wenn weniger als 6 Übertritte vorhanden waren, wurde der Stern nachgezeichnet. Zur Auswertung wurden die Übertritte gezählt und die Zeit gestoppt.

Beim Spiegelzeichnen kam es zu Widersprüchen zwischen der optischen Wahrnehmung und der Stellungswahrnehmung hinsichtlich der Lage und der Bewegung der eigenen Hand. Bewegte man die Hand vom eigenen Körper weg, so sah man im Spiegel, wie sie dem Körper näher kam. Bewegungen von rechts nach links wurden umgekehrt wahrgenommen. Diagonale Bewegungen wichen in die sagittale Gegenrichtung ab und es konnten schwere Bewegungsstörungen entstehen. Die Studienteilnehmer zeichneten beide Figuren abends und morgens an allen Testtagen nach.



**Abbildung 9: Figuren des Spiegelzeichnen-Tests: Dreieck und Stern**

### **2.5.3. Konzentration / Aufmerksamkeit**

#### **2.5.3.1. Trail-Making-Test A**

Die Studienteilnehmer erhielten ein DIN A4 Blatt mit 25 zufällig angeordneten Zahlen. Die Teilnehmer sollten die Zahlen der Reihe nach aufsteigend so schnell wie möglich verbinden. Die benötigte Zeit wurde gestoppt und diente zur Auswertung.

Mit dem Testteil A konnte die Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung erfasst werden. Der Trail-Making-Test wurde von den Studienteilnehmern abends vor dem Schlafen und morgens nach dem Aufstehen an beiden Testtagen absolviert.

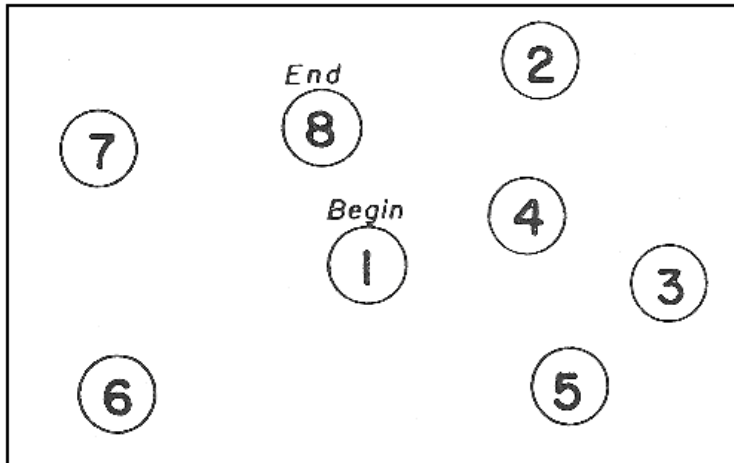


Abbildung 10: Ausschnitt aus Trail-Making-Test A

### 2.5.3.2. Alertness-Test

Der Alertness-Test ist Teil der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) und ist von Zimmermann und Fimm 1992 entwickelt worden. Das Testverfahren wurde an Stichproben normiert und es liegen altersentsprechende T-Werte vor.

In der Bildschirmmitte erschien in unterschiedlichen Zeitabständen ein Kreuz. Der Studienteilnehmer musste bei Erscheinen dieses Kreuzes so schnell wie möglich eine Taste betätigen. Die Hand lag schon vorher auf der Taste, so dass nur eine minimale Bewegung durchgeführt werden musste. Ein vorzeitiger Tastendruck führte zu einem Fehlersignal.

In einer zweiten Serie erklang vor dem Erscheinen des Kreuzes ein Warnton, wobei das Kreuz mit unterschiedlicher Zeitverzögerung auftauchte. Der Tastendruck sollte erst beim Erblicken des Kreuzes erfolgen.

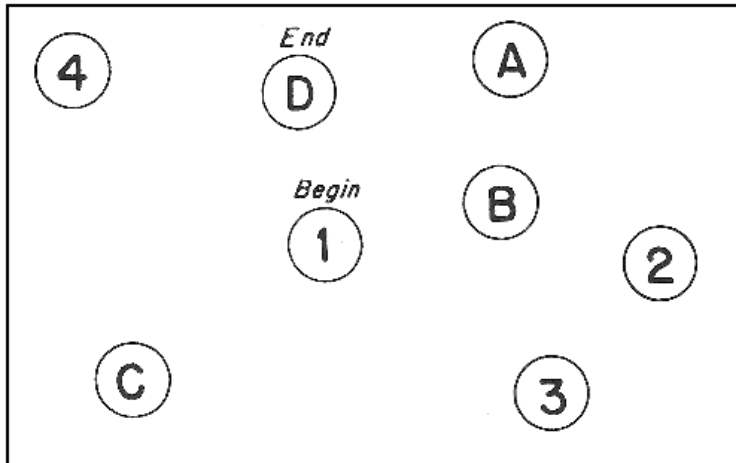
Bei diesem Test ging es um die Fähigkeit der Reizerwartung standzuhalten und das Aufmerksamkeitsniveau aufrecht zu erhalten oder sogar zu steigern.

## 2.5.4. Kognitive Flexibilität

### 2.5.4.1. Trail-Making-Test B

Beim Trail-Making-Test B befanden sich Zahlen (1-13) und Buchstaben (A-L) auf einem DIN A4 Blatt verteilt. Die Studienteilnehmer sollten abwechselnd eine Zahl mit einer Ziffer verbinden (Beispiel: 1-A-2-B-3-C etc.). Es wurde erneut die Zeit gemessen.





**Abbildung 11: Ausschnitt aus Trail-Making-Test B**

Der Trail-Making-Test setzte das Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und Buchstaben voraus. Im Testteil B wurde zusätzlich ein gewisses Maß an kognitiver Umstellfähigkeit nötig, da nun auch Buchstaben mitberücksichtigt werden mussten.

#### 2.5.4.2. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest diente der Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit und bestand aus mehreren Untertests, die einzeln durchgeführt und ausgewertet werden konnten. Es wurde jeweils eine Testdauer von 2 Minuten empfohlen, da Minderleistungen oft erst in der 2. Minute der Bearbeitungszeit auftraten (Varley, 1995). Wortflüssigkeitsaufgaben gehören zum Divergenten Denken. Minderleistungen können durch Defizite kognitiver Basisleistungen verursacht sein.

##### Formallexikalische Wortflüssigkeit:

Die Studienteilnehmer sollten innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Wörter nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen, beispielsweise P oder M. Beide Buchstabengruppen haben einen großen Suchraum, das bedeutet die Worthäufigkeit mit diesen Anfangsbuchstaben liegt sehr hoch.

##### Semantisch-kategorielle Flüssigkeit:

Die Probanden wurden aufgefordert innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Mitglieder einer bestimmten Kategorie zu finden, ohne dabei ein Wort zu wiederholen, zum Beispiel Vornamen oder Lebensmittel. Der Suchraum ist auch hier groß gehalten.

Semantischer-Kategorienwechsel:

Bei dieser Aufgabe sollten Wörter genannt werden, die abwechselnd zu zwei verschiedenen, semantisch weit entfernten Kategorien gehören. Wir haben die Kategorien Sportarten / Früchte und Kleider / Blumen verwendet.

Beispiel:

Fußball – Ananas – Tennis – Banane – Handball – Apfel...

Formallexikalischer Kategorienwechsel:

Die Testpersonen sollten möglichst viele verschiedene Wörter nennen, die abwechselnd mit zwei verschiedenen Anfangsbuchstaben beginnen. Die Anfangsbuchstaben lauteten entweder G und R oder H und T.

Beispiel:

Gras – Richter – Garten – Rennwagen – Gans – Radfahrer...

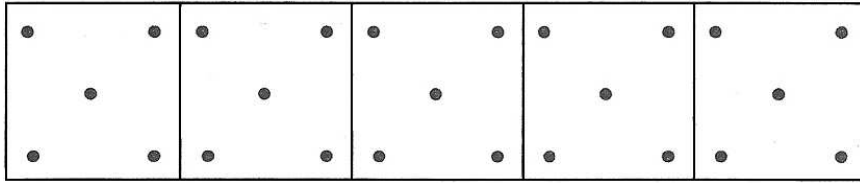
Dieser Buchstabenwechsel forderte zusätzlich die kognitive Flexibilität, und steigerte die Anforderung an die Testperson.

Bei der Auswertung der Wortflüssigkeitsleistungen wurden die gemachten Fehler von den korrekt produzierten Wörtern abgezogen. Als Fehler wurden Wortwiederholungen, Wortneuschöpfungen, Wörter mit falschem Anfangsbuchstaben und Wörter mit gleichem Wortstamm gewertet. In der Kategorie Früchte wurden auch Gemüsesorten als richtig akzeptiert. Das Ergebnis wurde durch ein normorientiertes Verfahren verglichen und in Prozentränge transformiert. Der RWT wurde nur morgens bei allen Testterminen durchgeführt.

## 2.5.4.3. Ruff Figural Fluency Test (RFFT)

Der RFFT ist ein Fünf-Punkte-Test und dient der Erfassung der Kapazität für nonverbales fluides und divergentes Denken. Mit der Messung der nonverbalen Flüssigkeit entsteht ein besseres Maß für exekutive Kontrollfunktionen als mit der Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit, da diese stärker von sozialen und kulturellen Faktoren beeinflusst werden. Der Proband erhielt ein Blatt mit quadratischen Feldern, in denen jeweils 5 Punkte in gleicher Anordnung abgedruckt wurden. In jedem Muster sollten mindestens 2 Punkte miteinander verbunden werden. Ziel war es in 3 Minuten so viele verschiedene Muster wie möglich zu erzeugen. Eine Musterwiederholung wurde als Perseverationsfehler bezeichnet. Die Anzahl

der Unikate sowie die gemachten Fehler waren Grundlage für die Auswertung und boten eigenständige Informationen.



**Abbildung 12: Fünf-Punkte-Test**

#### 2.5.4.4. Reaktionswechsel-Test

Der Reaktionswechsel-Test wird an einem Computer durchgeführt. Der Proband hat zwei nebeneinander angeordnete Tasten zur Verfügung. Die linke Taste stand für den linken Teil des Bildschirms und die rechte Taste für den rechten Bildschirmteil. Beide Hände lagen den Tasten bereits zu Testbeginn auf.

Zunächst erschien eine Zahl in unregelmäßiger Reihenfolge links oder rechts auf dem Bildschirm. Der Proband sollte so schnell wie möglich die Taste betätigen, auf deren Seite die Zahl erschien. Es wurde ein motorisches Umschalten abverlangt.

Im weiteren Verlauf erschienen eine Zahl und ein Buchstabe auf dem Bildschirm. Nun sollte die Testperson zuerst die Taste auf der Seite des Buchstabens bestätigen, im nächsten Durchgang die Taste auf der Seite der Zahl und daraufhin wieder die Seite des Buchstabens und so weiter. Dieser Test erforderte einen Kriterienwechsel und ein motorisches Umschalten.

### 2.5.5. Prämorbid Intelligenz

#### 2.5.5.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT B)

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version B wurde morgens zum Zeitpunkt  $t_0$  durchgeführt. Mit diesem Testverfahren sollte das Niveau der kristallisierten Intelligenz gemessen werden. Der Testperson wurden jeweils 5 Wörter in einer Zeile präsentiert. Der Studienteilnehmer sollte herausfinden, ob es eines dieser Wörter gibt und es gegebenenfalls durchstreichen. In jeder Zeile stand ein bekanntes Wort unter vier fiktiven Neukonstruktionen.

Beispiel:

Sukiff – Fasek – Siuke – Fiskus – Fuske

Die insgesamt 37 Wortzeilen waren nach steigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet. Für jedes richtig markierte Wort wurde ein Punkt vergeben. Die Anzahl der richtig angekreuzten Wörter wurde mit Normwerten verglichen.

## **2.6. Statistik**

Um Patienten mit hoher und niedriger Tiefschlaflänge zu vergleichen wurde bei gegebener Normalverteilung der zweiseitige t-Test bei unabhängigen Stichproben angewendet. Die Unterschiede innerhalb und zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen SSRI, NARI und IPT wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Falls die Analyse signifikante Ergebnisse hervorgebracht hat, wurde anschliessend ein t-Test durchgeführt. Die Verteilung der Geschlechter sowie stationärer und ambulanter Patienten wurde mittels dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Zur Datenanalyse wurde das Statistikprogramm SPSS Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt, also  $p \leq 0,05$ . Eine Anpassung der Fehlerwahrscheinlichkeit bei multiplem Testen wurde wegen des explorativen Charakters der Studie nicht durchgeführt. Deswegen müssen die Ergebnisse mit Achtsamkeit und im Kontext mit anderen Studien betrachtet werden.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Patientenkollektiv und demographische Daten**

Das Patientenkollektiv stellte sich ursprünglich aus 45 Patienten mit einer depressiven Episode zusammen. Die Studienteilnehmer bestanden aus 26 Frauen und 19 Männern im Alter von 19 bis 44 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei 32 Jahren lag. Die Studie wurde über einen Zeitraum von etwa 26 Monaten durchgeführt. Die Behandlung erfolgte sowohl stationär (n = 19) als auch ambulant (n = 26) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Kiel.

Von 45 Patienten verfügten 26 über eine Allgemeine Hochschulreife und 4 über eine Fachhochschulreife. 11 Studienteilnehmer erlangten die Mittlere Reife und 4 Patienten schlossen die Schule nach der 9. Klasse ab.

Nach der Basisuntersuchung erfolgte die Zulosung in drei Therapiearme mit jeweils n=15. Behandlungsgruppe I wurde mit Citalopram (=SSRI), Gruppe II mit Reboxetin (=NARI) und Gruppe III mit einer störungsspezifischen Interpersonellen Psychotherapie (=IPT) behandelt. 2 Patienten brachen die Studie innerhalb der ersten Woche aufgrund mangelnder Belastbarkeit ab.

Vom Gesamtkollektiv waren 39 Patienten vor Studieneinschluss für mindestens 4 Wochen ohne psychopharmakologische Behandlung. Bis eine Woche vor Studienbeginn nahm ein Patient Opipramol (Halbwertszeit 6-9 Stunden) und ein anderer Patient Trimipramin (Halbwertszeit 20-23 Stunden) ein. Zwei Patienten standen während der Studie unter Einfluss von Zolpidem. Davon nahm einer dieser Patienten das Zolpidem 6 Tage vor, während und 1 Tag nach der ersten Studiennacht zum Zeitpunkt  $t_0$  ein, während der andere Patient das Zolpidem 4 Tage vor, während und 1 Tag nach der ersten Studiennacht zum Zeitpunkt  $t_0$  einnahm.

Zur Schweregradabstufung der Depression wurden das Beck-Depressions-Inventar (BDI) und die Hamilton Depressionsskala (HAMD) zur Hilfe genommen.

Zur Intelligenzabschätzung wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest in der Version B (MWTB) verwendet, wobei eine Spannweite von 21,0 bis 34,0 vorlag. Der Fragebogen Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) diente den Patienten zur subjektiven

Beurteilung ihrer Schlafqualität und erbrachte eine Spannweite von 3,0 bis 18,0, wobei der Wert im Mittel bei 11,5 lag.

Zu Beginn der Studie lag die HAMD im Durchschnitt bei 20,4 Punkten. Das BDI stellt ein Selbstbeurteilungsinstrument dar, wonach ab einem Wert von 11 von einer leichten Depressivität gesprochen wird. Bei Aufnahme beurteilten sich die teilnehmenden Patienten im Mittel mit 21,8 Punkten.

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
<b>HAMD</b>	20,4	4,1	15,0 - 29,0
<b>BDI</b>	21,8	9,6	8,0 - 55,0
<b>PSQI</b>	11,5	3,6	3,0 - 18,0
<b>MWTB</b>	30,2	3,1	21,0 - 34,0

**Tabelle 2 : Gesamtpatientenkollektiv zum Zeitpunkt  $t_0$  (HAMD, BDI, PSQI, MWTB)**

HAMD = Hamilton Depressionsskala

BDI = Beck-Depressions-Inventar

PSQI= Pittsburgher Schlafqualitätsindex

MWTB = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version B

Um einen Überblick über den Gesamtverlauf zu bekommen, wurden die beiden Untersuchungszeitpunkte in den Tabellen jeweils nebeneinander zusammengefasst.

( $t_0$  = Studiennacht vor Therapiebeginn,  $t_1$  = Studiennacht eine Woche nach Therapiebeginn)

	$t_0$	$t_1$
<b>HAMD</b>	20,7 ± 3,7	17,7 ± 5,0 *
<b>BDI</b>	22,8 ± 11,9	22,0 ± 11,0

**Tabelle 3 : Depressionsparameter der IPT-Gruppe im Gesamtverlauf**

t-Test (vgl. mit  $t_0$ ) \* =  $p < 0,05$

HAMD = Hamilton Depressionsskala

BDI = Beck-Depressions-Inventar

In der IPT-Gruppe konnte für die HAMD eine signifikante Verkleinerung des Depressionsscores verzeichnet werden. Während die Patienten zu Beginn bei einem Wert von 20,7±3,7 Punkte auf der HAMD lagen, waren es nach einer Woche nur noch 17,7±5,0 Punkte. Die Studienteilnehmer selbst fühlten sich in ihrer subjektiven Einschätzung nur wenig geringer depressiv.

	$t_0$	$t_1$
<b>HAMD</b>	21,9 ± 4,1	16,3 ± 6,3 *
<b>BDI</b>	21,1 ± 9,6	17,1 ± 10,5 *

**Tabelle 4 : Depressionsparameter der SSRI-Gruppe im Gesamtverlauf**

t-Test (vgl. mit  $t_0$ ) \* =  $p < 0,05$

HAMD = Hamilton Depressionsskala

BDI = Beck-Depressions-Inventar

Die Patienten der SSRI-Gruppe lagen zu Beginn auf der HAMD 1,2 Punkte über dem Wert der IPT-Gruppe und erzielten im Verlauf ebenso einen niedrigeren Punktwert. Auch in der subjektiven Selbsteinschätzung fühlten sich die mit Citalopram behandelten Patienten nach einer Woche weniger depressiv.

	$t_0$	$t_1$
<b>HAMD</b>	19,9 ± 2,5	16,9 ± 3,2 *
<b>BDI</b>	21,1 ± 8,1	20,8 ± 8,7

**Tabelle 5 : Depressionsparameter der NARI-Gruppe im Gesamtverlauf**

t-Test (vgl. mit  $t_0$ ) \* =  $p < 0,05$

HAMD = Hamilton Depressionsskala

BDI = Beck-Depressions-Inventar

Die Therapiegruppe, die mit dem Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer Reboxetin behandelt wurde, konnte auch in der objektiven Beurteilung ihrer Depression ein signifikantes Nachlassen ihrer Erkrankung im Studienverlauf verzeichnen.

Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung kann in Tabelle 6 eingesehen werden, ebenso wie die Schulbildung der Studienteilnehmer und die einzelnen Punktwerte auf der Hamilton Depressionsskala zu Beginn der Behandlung.

Patient	Alter	Geschlecht	Schulbildung	HAMD $t_0$	Therapie	Abbruch nach
1	27	M	13	16	SSRI	
2	31	M	13	18	SSRI	
3	31	M	13	22	SSRI	< 1 Woche
4	22	W	10	19	IPT	
5	40	M	10	18	NARI	
6	33	W	10	24	IPT	
7	24	M	12	18	IPT	
8	28	W	12	19	SSRI	
9	26	M	13	19	NARI	
10	40	W	10	18	IPT	
11	33	W	10	18	NARI	
12	24	M	13	18	IPT	
13	26	W	10	27	SSRI	
14	42	M	13	21	NARI	
15	25	W	13	27	IPT	
16	19	W	13	22	NARI	
17	22	W	13	16	SSRI	
18	21	M	13	24	NARI	
19	34	W	13	19	NARI	
20	39	W	9	18	NARI	
21	43	W	13	20	NARI	
22	39	W	9	21	NARI	< 1 Woche
23	21	W	12	20	IPT	
24	27	M	13	20	NARI	
25	44	M	13	22	SSRI	
26	30	W	12	24	SSRI	
27	29	W	13	25	SSRI	
28	37	W	13	16	IPT	
29	40	M	13	23	SSRI	
30	41	M	13	22	SSRI	
31	36	M	13	21	IPT	
32	22	M	10	23	NARI	
33	37	W	10	19	IPT	
34	43	W	10	17	IPT	
35	26	W	13	22	NARI	
36	36	W	9	25	SSRI	
37	25	M	9	15	NARI	
38	44	W	13	22	NARI	
39	38	M	10	19	SSRI	
40	39	M	13	22	IPT	
41	26	W	13	19	SSRI	
42	41	W	13	25	IPT	
43	28	M	10	18	IPT	
44	32	W	13	28	IPT	
45	28	W	13	29	SSRI	

**Tabelle 6 : Alters- u. Geschlechtsverteilung, Schulbildung, HAMD, Therapie, Abbruch ( $t_0$ )**

13=Allgemeine Hochschulreife, 12=Fachhochschulreife, 10=Mittlere Reife, 9=Hauptschule M=männlich; W=weiblich, SSRI=Serotonin Reuptake Inhibitor, NARI=Noradrenalin Reuptake Inhibitor, IPT=Interpersonelle Psychotherapie; HAMD=Hamilton Depressionsskala



Patient	Erkrankungs- dauer	Anzahl früherer Episoden	Frühere antidepressive Behandlung	Begleitdiagnosen
1	9 Monate	subjektiv 4, therapiert 1	IPT	0
2	5 Wochen	1	Escitalopram	0
3	3 Monate	2	0	Sehnenscheidenentzündung
4	2 Monate	1	0	0
5	2 Monate	1	0	0
6	5 Monate	1	0	0
7	4 Monate	1	0	0
8	6 Monate	0	Johanniskraut 10/06	0
9	4 Monate	0	0	0
10	11 Monate	2 (1991, 2000)	0	0
11	1 Jahr	0	0	0
12	4 Wochen	0	0	0
13	6 Monate	1(2004)	2004 Mitrazapin, Citalopram	0
14	4 Wochen	1	Trimipramin	Kopfschmerzen
15	2 Monate	2	Mirtazapin	Psychosomatische Beschwerden
16	4 Monate	0	Citalopram 10/06	Hypothyreose
17	9 Monate	1 (2001)	IPT	0
18	2 Monate	0	0	0
19	1,5 Jahre	3(1991,1993,1997)	0	0
20	2 Jahre	0	0	0
21	15 Monate	0	0	Reizdarmsyndrom
22	3 Monate	3(1993,1994,1999)	Trimipramin	0
23	1 Jahr	0	0	0
24	4 Monate	0	IPT	0
25	6 Monate	2 (1987, 1999)	0	0
26	3 Wochen	0	0	0
27	2 Monate	0	0	0
28	2 Wochen	0	0	Migräne
29	3 Wochen	2 (2002, 2007)	Opipramol	0
30	4 Monate	0	0	0
31	4 Wochen	1 (2008)	0	Rücken-/Kopfschmerzen
32	6 Monate	mehrfach	0	0
33	1-1,5 Jahren	1 (2000)	0	0
34	10 Monate	2 (1998, 2003)	IPT/Kur	0
35	1 Monat	2	0	0
36	9 Monate	1	Imap-Spritzen, Trimipramin	0
37	9 Monate	1	IPT abgebrochen	0
38	10 Monate	1 (1999)	0	0
39	1 Jahr	1 (2006)	0	0
40	2 Wochen	1	IPT abgebrochen	0
41	1,5-2 Jahre	0	0	0
42	8 Monate	0	IPT	Trigeminusneuralgie
43	1 Woche	0	0	0
44	3 Monate	1	Psychotherapie	Hypothyreose
45	1 Monat	1	Paroxetin für 6 Monate	0

**Tabelle 7 : Darstellung der Patienten nummeriert mit Angaben über die Erkrankungsdauer, Häufigkeit früherer Episoden, vorherige Therapie und Begleitdiagnosen ( $t_0$ )**

Die Erkrankungsdauer der momentanen depressiven Episode reichte von zwei Wochen bis hin zu zwei Jahren. Bei 17 Patienten lag die Erstmanifestation einer Depression vor. 16 Patienten waren schon einmal in einer antidepressiven Behandlung vor Beginn der Studie.

Es fanden sich insgesamt wenige Begleitdiagnosen. Häufiger wurden Schmerzproblematiken, wie Kopfschmerzen bzw. Migräne, Rückenschmerzen, Sehenscheidenentzündung oder eine Trigeminalneuralgie angegeben. Aber auch ein Reizdarmsyndrom und substituierte Hypothyreosen lagen vor.

### 3.2. Zusammenhang Tiefschlaf und Gedächtnis vor Therapiebeginn

	Patienten mit > 43,5 Min SWS (N=21)	Patienten mit ≤ 43,5 Min SWS (N=22)	p-Wert
Alter (Jahre)	29,1 ± 7,0	34,3 ± 7,4	<b>0,03*</b>
SWS (Min)	79,6 ± 19,4	19,3 ± 15,3	-
HAMD	20,8 ± 5,1	20,2 ± 3,3	0,7
Intelligenz (MWTB)	113 ± 10	110 ± 11	0,3
Trail-Making-Test A morgens (sec.)	29,2 ± 11,8	25,6 ± 4,8	0,2
Trail-Making-Test A abends (sec.)	30,2 ± 12,4	29,5 ± 8,1	0,8
<b>Kognitive Flexibilität</b>			
Trail-Making-Test B morgens (sec.)	59,6 ± 18,0	60,2 ± 17,8	0,9
Reaktionswechsel (ms)	771 ± 254	789 ± 173	0,8
Fünf-Punkte-Test (n)	37,3 ± 8,7	34,7 ± 8,2	0,3
Verbale Flüssigkeit (Wörter)	55,0 ± 9,5	64,3 ± 13,7	<b>0,013*</b>
<b>Deklaratives Gedächtnis</b>			
VLMT Durchgang 5 abends (Wörter)	14,4 ± 1,5	14,6 ± 1,0	0,6
VLMT Abruf morgens (Wörter)	13,3 ± 2,1	12,3 ± 1,7	0,09 (*)
VLMT Retention (Wörter)	-1,1 ± 1,3	-2,4 ± 1,5	<b>0,007**</b>
<b>Spiegelzeichnen</b>			
Bearbeitungszeit abends (sec.)	108 ± 60	150 ± 68	<b>0,045*</b>
Bearbeitungszeit morgens – abends (sec.)	-48,9 ± 39,6	-71,1 ± 59,0	0,17
Übertritte abends (n)	6,2 ± 6,8	14,2 ± 15,4	<b>0,038*</b>
Übertritte morgens - abends (n)	-3,8 ± 6,4	-10,0 ± 13,4	0,06 (*)

**Tabelle 8 : Zusammenhang Tiefschlaf und Gedächtnis vor Therapiebeginn, Slow wave sleep 43.5 min = Median**

Vergleich mit Hilfe des t-Tests: (\*) = p< 0.1; \* = p< 0.05; \*\* = p< 0.01;

SWS = Slow Wave Sleep

HAMD = Hamilton Depressionsskala

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Retention = Anzahl der Wörter in Durchgang 5 am Abend subtrahiert von den erinnerten Wörtern am Morgen

Tabelle 8 zeigt bei Patienten ohne antidepressive Behandlung zum Zeitpunkt  $t_0$  einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen Anteil von SWS (=Slow Wave Sleep) (>43,5 min) und besserer verbaler Gedächtnisleistung. Die Zahl der gelernten Wörter am

Abend vor der Polysomnographie war bei beiden Gruppen gleich. Die Patienten mit mehr SWS vergaßen jedoch signifikant weniger Wörter bis zum Abruf am Morgen nach der Polysomnographie. Bezüglich des Spiegelzeichnens haben die Patienten mit hohem SWS-Anteil bessere Leistungen am Abend erzielt. Die Leistungsunterschiede zwischen Abend und Morgen ergaben allerdings bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei den Aufgaben zur kognitiven Flexibilität gab es keine Differenzen zwischen beiden Gruppen mit Ausnahme der verbalen Flüssigkeit. Die Patienten mit wenig SWS konnten mehr Wörter bilden als die Patienten mit mehr SWS. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit hohem oder niedrigem Anteil von SWS im Bezug auf die Intelligenz oder Aufmerksamkeit, jedoch waren die Patienten mit hohem SWS-Anteil im Schnitt etwa 5 Jahre jünger, als die Patienten mit weniger SWS.

### 3.3. Schlafparameter

Aus den Hypnogrammen der ersten Studiennacht ( $t_0$ ) ergaben sich die in Tabelle 9 dargestellten Schlafparameter für die Gesamtgruppe.

	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	31,9	7,5	19,0 - 44,0
<b>Bettzeit (Min)</b>	446,6	44,5	264,5 - 560,5
<b>Einschlaflatenz (Min)</b>	26,2	19,3	3,5 - 101,0
<b>Gesamtschlaf (Min)</b>	386,0	57,1	262,0 - 495,0
<b>Schlafeffizienz (%)</b>	86,5	9,6	53,4 - 98,8
<b>REM-Latenz (Min)</b>	78,9	34,9	0,0 - 187,5
<b>REM-Dichte (%)</b>	4,1	3,4	0,1 - 13,8
<b>Stadium I (Min)</b>	43,2	28,0	12,5 - 168,5
<b>Stadium II (Min)</b>	215,3	37,6	150,5 - 273,5
<b>SWS (Min)</b>	48,8	34,1	0,0 - 131,5
<b>REM (Min)</b>	78,9	27,3	5,5 - 129,0
<b>Anzahl Wachperioden</b>	9,8	5,4	1,0 - 26,0
<b>Anzahl Spindeln C3</b>	391,4	284,8	41,0 - 1231,0
<b>Anzahl Spindeln C4</b>	384,2	334,7	29,0 - 1722,0
<b>Anzahl Spindeln F3</b>	228,1	179,2	8,0 - 1018,0

**Tabelle 9 : Schlafparameter des Gesamtpatientenkollektives bei  $t_0$**

Die Teilnehmer verbrachten zu Beginn durchschnittlich 446,6 Minuten der Nacht im Bett, während die Gesamtschlafzeit lediglich 386,0 Minuten betrug. Die Einschlaflatenz lag im Mittel bei 26,3 Minuten. Auf die einzelnen Schlafstadien entfielen durchschnittlich 43,2 Minuten auf Schlafstadium I, 215,3 Minuten auf Stadium II, 48,8 Minuten auf den Tiefschlaf (=SWS, slow wave sleep) und 78,9 Minuten auf den REM-Schlaf. Die Patienten erwachten im Durchschnitt 9,8 Mal in der Nacht.

	IPT (n=15) Psychotherapie		SSRI (n=14) Citalopram		NARI (n=14) Reboxetin		Zeit	Zeit x Behandlung	Between- subject
	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>			
<b>Bettzeit = TIB (Min.)</b>	455 (20)	482 (39)	447 (61)	462 (35)	436 (48)	455 (46)	0.006	0.75	0.24
<b>Gesamtschlafzeit = TST (Min.)</b>	402 (39)	404 (62)	395 (64)	402 (39)	359 (64)	382 (64)	0.69	0.26	0.23
<b>Einschlafzeit (Min.)</b>	23.5 (24.5)	37.8 (44.0)	31.3 (16.9)	47.0 (29.8)	26.8 (15.5)	19.5 (13.5)	0.13	0.12	0.14
<b>Schlafeffizienz (%)</b>	88.3 (7.4)	84.2 (13.8)	88.3 (6.4)	81.4 (9.9)	82.4 (13.4)	84.0 (11.7)	0.15	0.28	0.61
<b>Anzahl der Wachperioden (n)</b>	9.4 (4.7)	9.7 (4.4)	9.1 (6.9)	10.7 (5.5)	10.6 (4.9)	20.5 ** (9.0)	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	<b>0.02</b>
<b>Stadium I (Min.)</b>	38.2 (20.6)	42.2 (24.1)	41.7 (21.7)	45.1 (18.9)	50.1 (40.6)	79.9 ** (45.6)	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	0.05
<b>Stadium II (Min.)</b>	222 (28)	229 (60)	226 (41)	243 (46)	197 (46)	219 (71)	0.07	0.76	0.26
<b>Tiefschlaf SWS (Min)</b>	57.3 (38.3)	47.8 (34.1)	45.5 (30.8)	36.1 (28.9)	42.8 (36.1)	32.5 (34.8)	0.06	0.99	0.43
<b>REM-Schlaf (Min.)</b>	84.9 (19.2)	84.8 (24.8)	81.4 (31.1)	56.3 ** (28.2)	68.6 (30.7)	50.5 (*) (22.0)	<b>0.001</b>	<b>0.032</b>	<b>0.017</b>
<b>REM-Latenz (Min.)</b>	88.7 (38.0)	111.1 (90.9)	57.9 (19.7)	188.1 ** (59.8)	91.3 (37.0)	182.1(*) (90.1)	<b>0.001</b>	<b>0.006</b>	0.09
<b>REM-Dichte (%)</b>	4.2 (3.3)	3.6 (4.0)	3.8 (2.6)	3.1 (2.0)	4.1 (4.0)	3.1 (3.6)	0.08	0.94	0.91
<b>Spindeln über C4 (n)</b>	358 (283)	468 (449)	482 (467)	452 (420)	314 (239)	375 (302)	0.21	0.31	0.64

**Tabelle 10 : Schlafparameter vor und eine Woche nach Therapiebeginn**

Berücksichtigt wurden alle 43 Patienten, die sich zum Zeitpunkt t<sub>1</sub> noch in der Studie befanden  
Standardabweichung in Klammern

Die rechten Spalten enthalten p-Werte aus der Varianzanalyse. Im Falle eines signifikanten Wertes wurde ein gepaarter post-hoc t-Test durchgeführt.

(\*) = p < 0.1; \* = p < 0.05; \*\* = p < 0.01; für t-Tests vor und nach Behandlungsbeginn zwischen den mit Antidepressiva behandelten Patientengruppen ( SSRI oder NARI) und der IPT-Gruppe  
TIB=time in bed, TST=total sleep time, SWS= Slow wave sleep

Die Patienten der IPT-Gruppe verbrachten in der 1. Studiennacht durchschnittlich 455±20 Minuten im Bett, während sich dieser Wert in der 2. Studiennacht auf 482±39 Minuten steigerte. Hinsichtlich der Schlafparameter ergaben sich im Studienverlauf in dieser Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

In der SSRI-Therapiegruppe konnten wir signifikante Unterschiede bezüglich der REM-Latenz finden. Während zu Studienbeginn die REM-Latenz 57,9±19,7 Minuten betrug, verlängerte sich diese nach einer Woche auf 188,1±59,8 Minuten.

Der REM-Schlaf hingegen nahm im Verlauf signifikant von anfänglich 81,4±31,1 Minuten auf 56,3±28,2 Minuten in der 2. Studiennacht ab.

In der NARI-Gruppe kam es zu einer Verlängerung der REM-Latenz von  $91,3 \pm 37,0$  Minuten in der 1. Studiennacht auf  $182,1 \pm 90,1$  Minuten in der 2. Studiennacht.

Auch der Anteil von Schlafstadium I am Gesamtschlaf erhöhte sich im signifikanten Bereich von anfänglich  $50,1 \pm 40,6$  Minuten auf  $79,9 \pm 45,6$  Minuten zum Zeitpunkt  $t_1$ .

Dagegen verkürzte sich der REM-Schlaf im Mittel von  $68,6 \pm 30,7$  Minuten in  $t_0$  auf  $50,5 \pm 22,0$  Minuten in  $t_1$ . Für die restlichen Schlafparameter zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

### 3.4. Neuropsychologische Testung

In Tabelle 11 können die Ergebnisse des Gesamtpatientenkollektivs in Form von Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite bezüglich der neuropsychologischen Testungen zu Studienbeginn eingesehen werden.

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
<b>Fünf Punkte Test</b>	35,9	9,0	17,0 - 55,0
<b>Wortschatztest semantisch</b>	23,4	5,6	16,0 - 40,0
<b>Wortschatztest lexikalisch</b>	9,9	3,5	14,0 - 22,0
<b>Wortwechsel formal</b>	15,1	2,6	8,0 - 22,0
<b>Wortwechsel lexikalisch</b>	11,4	3,1	2,0 - 21,0
<b>Alertness (ms)</b>	268,3	76	205,0 - 702,0
<b>Reaktionswechsel (ms)</b>	785,2	210,4	442,0 - 1565,0
<b>VLMT Durchgang 5 abends (Wörter)</b>	14,6	1,2	9,0 - 15,0
<b>VLMT Abruf morgens (Wörter)</b>	12,8	1,9	9,0 - 15,0
<b>VLMT Retention (Wörter)</b>	1,8	1,5	0,0 - 5,0
<b>VLMT Wiedererkennung (Wörter)</b>	14,4	0,9	12,0 - 15,0
<b>Spiegelzeichen abends (sec.)</b>	130,5	66,3	32,0 - 297,0
<b>Spiegelzeichen morgens (sec.)</b>	73,7	42,4	28,0 - 226,0
<b>Spiegelzeichen Übertritte abends</b>	5,6	7,2	0,0 - 31,0
<b>Spiegelzeichen Übertritte morgens</b>	2,2	4,1	0,0 - 26,0
<b>Trail-Making-Test B abends (sec.)</b>	69,3	21,5	33,0 - 113,0
<b>Trail-Making-Test B morgens (sec.)</b>	59,1	17,9	26,0 - 96,0
<b>Trail-Making-Test A abends (sec.)</b>	30,4	10,8	16,0 - 74,0
<b>Trail-Making-Test A morgens (sec.)</b>	27,1	9,0	14,0 - 62,0

Tabelle 11 : Neuropsychologie der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt  $t_0$

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Bezüglich den Neuropsychologischen Testungen ergaben sich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen vor und eine Woche nach Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede.

	IPT (n=15) Psychotherapie		SSRI (n=14) Citalopram		NARI (n=14) Reboxetin		Zeit	Zeit x Behandlung	Between- subject
	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>			
TMT A abends (s)	28.9 (6.6)	22.5 (4.8)	32.6 (14.2)	24.6 (7.9)	28.1 (7.2)	21.9 (6.0)	0.001	0.78	0.43
TMT A morgens (s)	25.6 (5.2)	20.9 (3.4)	29.9 (11.0)	25.6 (8.5)	26.7 (10.0)	22.4 (7.8)	0.001	0.99	0.27
<b>Kognitive Flexibilität</b>									
TMT B morgens (s)	57.7 (16.6)	44.5 (12.1)	65.6 (16.8)	55.8 (20.5)	56.5 (19.4)	45.1 (15.1)	0.001	0.84	0.15
Reaktionswechsel (ms)	726 (121)	613 (157)	844 (208)	774 (212)	776 (284)	620 (127)	0.001	0.37	0.09
5-Punkte-Test (Anzahl)	39.1 (7.7)	45.5 (9.0)	34.2 (8.9)	40.0 (10.6)	34.5 (8.5)	41.0 (8.2)	0.001	0.96	0.18
Verbale Flüssigkeit (Wörter)	62.6 (10.0)	63.0 (11.5)	54.4 (10.6)	57.6 (8.2)	62.0 (15.8)	63.9 (17.2)	0.17	0.68	0.22
<b>Deklaratives Gedächtnis</b>									
VLMT Durchgang 5 abends (Wörter)	14.8 (0.8)	14.9 (0.3)	14.4 (1.3)	14.6 (0.9)	14.4 (1.6)	14.6 (0.9)	0.18	0.92	0.50
VLMT Abruf morgens (Wörter)	13.0 (1.6)	12.5 (2.0)	12.9 (2.3)	11.9 (2.6)	12.4 (1.9)	12.6 (2.0)	0.23	0.40	0.85
VLMT Retention (Wörter)	-1.8 (1.4)	-2.5 (2.0)	-1.4 (1.5)	-2.8 (2.5)	-2.1 (1.7)	-2.1 (2.1)	0.11	0.42	0.99
<b>Spiegelzeichen</b>									
Bearbeitungszeit abends (sec.)	109 (63)	62 (65)	147 (74)	47 (18)	127 (58)	55 (25)	0.001	0.27	0.37
Veränderung Bearbeitungszeit morgens – abends (sec.)	-53 (56)	-20 (45)	-73 (48)	-10 (9)	-51 (47)	-10 (9)	0.001	0.52	0.44
Übertritte abends (n)	5.8 (6.2)	5.2 (8.8)	12.2 (16.4)	1.8 (2.8)	12.6 (11.8)	2.6 (2.6)	0.001	0.14	0.53
Veränderung Übertritte morgens-abends (n)	-2.8 (5.6)	-3.4 (7.4)	-8.0 (12.8)	+0.6 (3.6)	-9.8 (11.8)	-1.8 (2.4)	0.003	0.13	0.32

**Tabelle 12 : Neuropsychologische Testungen vor und eine Woche nach Therapiebeginn**

Standardabweichung in Klammern

Die rechten Spalten enthalten p-Werte aus der Varianzanalyse.

TMT A oder B = Trail-Making-Test Version A oder B

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Retention = Anzahl der Wörter in Durchgang 5 am Abend minus der erinnerten Wörter am Morgen

### 3.5. Zusammenhang von REM-Schlaf-Veränderungen und kognitiver Flexibilität

	Patienten mit erhöhtem oder vermindertem REM Schlaf < 16.5min (n=21)	Patienten mit vermindertem REM-Schlaf nach Behandlungsbeginn (t <sub>1</sub> ) ≥ 16.5min (n=22)	p-Wert
Alter (Jahre)	32,1 ± 8,1	31,4 ± 7,2	0,8
Intelligenz (MWTB)	111 ± 11	111 ± 11	0,97
Patienten mit IPT/SSRI/NARI	11/4/6	4/10/8	
REM-Schlaf t <sub>0</sub> (min)	72,5 ± 29,3	84,1 ± 25,3	0,2
REM-Schlaf t <sub>1</sub> (min)	79,8 ± 25,7	49,5 ± 24,1	<0,001**
Veränderung REM-Schlaf t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub> (min)	+7,3 ± 17,2	-34,5 ± 16,9	^
HAMD t <sub>0</sub>	20,5 ± 3,4	20,5 ± 4,9	0,99
HAMD t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	-4,4 ± 2,7	-2,9 ± 5,1	0,2
<b>Kognitive Flexibilität</b>			
Trail-Making-Test B (sec.) t <sub>0</sub>	56,1 ± 18,3	63,5 ± 16,7	0,2
t <sub>1</sub>	43,7 ± 11,9	52,8 ± 19,4	0,07 (*)
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	-12,4 ± 9,6	-10,7 ± 19,9	0,7
Reaktionswechsel (ms) t <sub>0</sub>	685 ± 117	872 ± 246	<b>0,003**</b>
t <sub>1</sub>	579 ± 87	752 ± 207	<b>0,001**</b>
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	-106 ± 75	-120 ± 214	0,8
5-Punkte-Test (n) t <sub>0</sub>	37,6 ± 8,5	34,5 ± 8,4	0,2
t <sub>1</sub>	46,4 ± 8,9	38,2 ± 8,2	<b>0,003**</b>
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	+8,8 ± 6,9	+3,8 ± 6,5	<b>0,02*</b>
verbale Flüssigkeit (Wörter) t <sub>0</sub>	62,8 ± 11,3	56,9 ± 13,4	0,13
t <sub>1</sub>	65,5 ± 10,7	57,8 ± 13,8	<b>0,049*</b>
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	+2,7 ± 10,5	+1,0 ± 6,2	0,5
<b>Deklaratives Gedächtnis</b>			
Abruf morgens t <sub>0</sub>	13,0 ± 1,8	12,5 ± 2,1	0,5
t <sub>1</sub>	12,2 ± 2,2	12,4 ± 2,2	0,7
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	-0,8 ± 2,7	-0,1 ± 2,3	0,4
<b>Spiegelzeichen</b>			
Bearbeitungszeit morgens (sec.) t <sub>0</sub>	65,6 ± 35,9	71,3 ± 33,4	0,6
t <sub>1</sub>	38,7 ± 16,9	42,2 ± 20,1	0,5
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	-26,9 ± 30,5	-25,6 ± 43,4	0,9
Übertritte morgens (n) t <sub>0</sub>	3,0 ± 3,2	3,8 ± 4,2	0,5
t <sub>1</sub>	1,2 ± 1,6	2,2 ± 3,0	0,16
Veränderung t <sub>1</sub> -t <sub>0</sub>	-1,8 ± 3,2	-1,8 ± 4,2	0,9

**Tabelle 13 : Zusammenhang von REM-Schlaf-Veränderungen und kognitiver Flexibilität verglichen zum Zeitpunkt t<sub>1</sub> und t<sub>0</sub>**

Vergleich mit Hilfe eines t-Tests: (\*) = p < 0.1; \* = p < 0.05; \*\* = p < 0.01;

REM = Rapid Eye Movement

HAMD = Hamilton Depressionskala

Im Durchschnitt reduzierte sich der REM-Schlaf nach einwöchiger Therapie im Vergleich zu Therapiebeginn um 16,5 Minuten. Die Patientengruppe mit einer höheren REM-Schlafverminderung wies im Mittel 34,5 Minuten weniger REM-Schlaf im Vergleich zum Zeitpunkt  $t_0$  auf.

Zur Gruppe mit einer hohen REM-Schlafverminderung gehörten 18 von 28 Patienten mit medikamentöser Therapie und 4 von 15 Patienten mit IPT. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alter, ihrer verbalen Intelligenz, ihrem Depressionsgrad und ihrer REM-Schlafdauer zu Therapiebeginn und zeigten keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen kognitiven Testungen zum Zeitpunkt  $t_0$ , mit Ausnahme im TAP-Untertest „Reaktionswechsel“.

Allerdings zeigte sich nach einwöchiger Behandlung in der Patientengruppe mit REM-Schlafverminderung eine Verschlechterung in den Tests zur kognitiven Flexibilität im Vergleich zu Patienten mit ungefähr gleich bleibender REM-Schlafdauer. Diese schlechteren Leistungen der Gruppe mit der REM-Schlaf Verminderung fanden sich allerdings in der Regel nur in den Testergebnissen genau zum Zeitpunkt  $t_1$ . In der Betrachtung der Entwicklung der Leistungen von  $t_0$  zu  $t_1$  zeigte sich nur im 5-Punkte-Test eine signifikant geringere Verbesserung bezogen auf die Basisnacht in der Gruppe mit REM-Schlaf Verminderung. Bezüglich deklarativer und prozeduraler Gedächtnisleistungen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden.



## 4. Diskussion

Zahlreiche Studien haben sich in der Vergangenheit mit den Themen Schlaf und Gedächtnis beschäftigt. In dieser Arbeit wurden neuropsychologische Leistungen in der Depression und ihre Korrelation zu Schlafauffälligkeiten vor Therapiebeginn analysiert und unter aminergem, serotonerger und interpersoneller Therapie miteinander verglichen.

Es konnte eine signifikante Verminderung des REM-Schlafes unter der Einnahme von Antidepressiva gezeigt werden. Der geringere REM-Schlaf Anteil führte aber nicht zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistungen.

Belegt werden konnte, dass die Tiefschlafänge mit deklarativen Gedächtnisleistungen vor Therapiebeginn assoziiert ist.

Diese Ergebnisse werden nun mit den Daten anderer Arbeitsgruppen verglichen und diskutiert.

### 4.1. Schlafparameter und Depression

Die in der vorliegenden Studie aufgezeichneten Schlafparameter sind größtenteils typisch für die bereits in der Literatur beschriebenen Schlafveränderungen in einer Depression (Benson 1993, Lauer 1991 und 1997, Riemann 2005).

Die Gesamtschlafdaten aller Patienten zu Beginn der Behandlung zeigten eine beeinträchtigte Schlafkontinuität und eine verlängerte Einschlafzeit. Ebenso fielen ein verringerter Tiefschlafanteil und ein verfrühter REM-Schlaf auf.

Depressive Patienten berichten häufig von Durchschlafstörungen und frühmorgendlichen Erwachen. Wissenschaftlich gesehen ging Webb von einer verkürzten Schlafdauer bei < 6,5 Stunden Schlafzeit pro Nacht aus (Webb 1979). In unserer Studie lag der Mittelwert der Schlafzeit somit an der Grenze zur verkürzten Schlafdauer.

Ein Prozentsatz von > 85 % wird als Richtwert für eine gesunde Schlafeffizienz herangezogen. Alle drei Gruppen wichen kaum von diesem Richtwert ab. Allerdings zeigte sich in der SSRI-Gruppe eine signifikante Abnahme der Schlafeffizienz um circa 8 Prozentpunkte im Verlauf der Behandlung.

Dagegen fiel eine Erhöhung der Einschlafzeit mit ständiger Zunahme vor allem in der SSRI-Gruppe auf. Aber auch die IPT-Gruppe bewegte sich im Grenzbereich von 30 Minuten und benötigte im Verlauf mehr Zeit zum Einschlafen. Lediglich in der NARI-Gruppe konnte keine Beeinträchtigung des Einschlafens unter medikamentöser Therapie gefunden werden.

Normabweichungen der REM-Latenz und des REM-Schlafes fielen bislang insbesondere während des ersten Schlafzyklus in der psychiatrischen Forschung auf (Riemann 2005, Buysse et al. 2001).

Die Wechselwirkungen zwischen den cholinergen Zellen des Tegmentum und den aminergen Raphekernen bzw. des Locus coeruleus sorgen für den Wechsel zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Dabei sorgen die aminergen Anteile für eine Hemmung des REM-Schlafes, die cholinergen Anteile dagegen lösen den REM-Schlaf aus. Die Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der cholinergen Zellen sorgt wahrscheinlich für eine typische REM-Schlaf Desinhibition einer Depression (Riemann et al 2004). Es wurde weiter diskutiert, ob diese Desinhibition des REM-Schlafsystems ein Risikofaktor für die Entstehung depressiver Störungen sein könnte (Lauer et al. 2004). Bereits Kupfer sah die initiale REM-Schlaf Suppression durch Medikamente als wichtigsten Prognosefaktor für eine erfolgreiche Therapie bei depressiven Störungen an (Kupfer et al. 1975).

Wie erwartet haben Citalopram und Reboxetin den REM-Schlaf nach einer Behandlungswoche im Vergleich zu Studienbeginn und zu der Gruppe der Patienten mit einer interpersonellen Gesprächstherapie reduziert. In Übereinstimmung mit der Publikation von Künzel und Kollegen steigerte Reboxetin signifikant die Anzahl von nächtlichen Wachperioden (Künzel et al. 2004).

## **4.2. Schlaf und Gedächtnis**

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass besonders der REM-Schlaf und der Tiefschlaf eine bedeutende Rolle in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung spielten. Karni und seine Kollegen untersuchten die Auswirkungen eines REM-Schlaf-Entzugs auf das prozedurale Gedächtnis und stellten eine verminderte Lernleistung fest, wohingegen ein Tiefschlafentzug zu keiner Beeinträchtigung für prozedurale Gedächtnisleistungen führte (Karni et al. 1994).

Plihal und Born untersuchten das deklarative Gedächtnis anhand von Wortlisten und das prozedurale Gedächtnis mit Hilfe des Spiegelzeichnens. Sie teilten die Nacht in zwei Hälften

und testeten die Teilnehmer nach jeweils vier Stunden ungestörten Schlaf zunächst bezüglich der erinnerbaren Wortpaare aus der Liste und später ihre Leistung im Spiegelzeichnen und umgekehrt. Da in der ersten Nachthälfte der Tiefschlaf gegenüber dem REM-Schlaf überwiegt und die zweite Nachthälfte vom REM-Schlaf dominiert wird, wurde anhand der Ergebnisse angenommen, dass deklarative Gedächtnisleistungen vom Tiefschlaf und prozedurale Leistungen vom REM-Schlaf abhängen (Plihal & Born 1997).

Neuere Studien, die junge gesunde Probanden untersucht haben, hinterfragten die Hauptfunktion des REM-Schlafes zur Gedächtniskonsolidierung. Demnach hatte eine Verkürzung der REM-Schlaf-Dauer bis auf 15% durch Aufwecken oder Einnahme von Antidepressiva keine Auswirkungen auf die Leistungen im Spiegelzeichnen, Wortlisten lernen und auf einfache motorische Fertigkeiten (Saxvig et al. 2008, Rasch et al. 2009). Weil die REM-Schlaf-Unterdrückung durch wiederholtes Wecken der Probanden in die Kritik geraten war, da dies zu emotionalem Stress und Irritationen führte, wurde in aktuelleren Studien die Anwendung von Antidepressiva untersucht, welche eine REM-Schlaf-Verkürzung bei gesunden sowie schwer depressiven Probanden gezeigt haben (Rasch et al. 2009).

Ähnlich wie bei der Studie von Rasch mit gesunden Probanden hatte sich in unserer Studie nach einer Woche Behandlung gezeigt, dass keine Verschlechterung in der verbalen und prozeduralen Gedächtnisbildung stattgefunden hat. Dies haben auch Langzeitstudien über die Auswirkungen der Antidepressivaeinnahme auf Gedächtnisleistungen depressiver Patienten bewiesen (Amado Boccaro et al. 1995, Gorenstein et al. 2006).

In der vorliegenden Studie wurden die kognitiven Prozesse vor Therapiebeginn und im Behandlungsverlauf untersucht. Das Spiegelzeichnen diente zur Überprüfung des prozeduralen Gedächtnisses. In allen drei Gruppen konnten sich die Patienten im Verlauf ihrer Therapie steigern, wobei in der morgendlichen Testung nach dem Schlafen immer bessere Leistungen erzielt werden konnten, als am Abend zuvor. Im Vergleich zwischen den verschiedenen Therapiearmen unterschieden sich die Leistungen jedoch nicht.

Dementsprechend kann gefolgert werden, dass die Verminderung des REM-Schlafs unter einer SSRI- bzw. NARI-Therapie zu keiner Verschlechterung der prozeduralen Gedächtnisleistung führte.

Das deklarative Gedächtnis wurde anhand des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) beurteilt.

Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen Behandlungsarten.

Die Resultate eines signifikanten Zusammenhangs von der Tiefschlafdauer mit der verbalen Gedächtnisbildung vor Therapiebeginn entsprechen aktuellen Studienergebnissen zur Bedeutung der Gedächtniskonsolidierung während des Tiefschlafs (Born 2009). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Studien mit verschiedenen psychiatrischen Störungen gefunden, welche zeigten, dass eine Verminderung von SWS (slow wave sleep) einen Einfluss auf die verbale Gedächtnisleistung dieser Patienten hatte (Göder 2008). Allerdings fanden Göder und seine Kollegen in einer früheren Studie bei Patienten mit einer Major Depression einen Zusammenhang zwischen den visuospatialen Gedächtnisleistungen und der REM-Schlafdauer, aber nicht mit der Tiefschlafdauer (Göder et al. 2007). Die Hauptunterschiede zur aktuellen Studie mit depressiven Patienten war ein geringerer Grad an Depressivität (HAMD 20.4 vs 23.9) und ein geringeres Durchschnittsalter (19-44 vs 20-64 Jahre). Dies könnte die Diskrepanz erklären, weil es mit der Änderung des Alters zu Veränderungen im Schlaf und in der Gedächtniskonsolidierung kommt (Born 2009, Hornung 2007).

### **4.3. Schlaf und kognitive Flexibilität**

Die exekutiven Funktionen der kognitiven Flexibilität wurden in der vorliegenden Studie mit dem Fünf-Punkte-Test, dem Trail-Making-Test (TMT), dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) und den computergestützten Testverfahren bezüglich Reaktionszeiten und Aufmerksamkeit überprüft.

Um die mögliche Rolle des REM-Schlafs auf die kognitiven Funktionen zu untersuchen, haben wir die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe zeigte eine Verminderung der REM-Schlafdauer nach einwöchiger Therapie von mehr als 16,5 Minuten, mit einer durchschnittlichen Verminderung von etwa 35 Minuten REM-Schlaf. Die andere Gruppe zeigte im Durchschnitt eine Zunahme von etwa 7 Minuten nach einwöchiger Therapie. Die Patientengruppe mit einer REM-Schlaf Verminderung zeigte eine schlechtere Leistung in verschiedenen Parametern der kognitiven Flexibilität, besonders in der verbalen und nonverbalen Flüssigkeit nach einwöchiger Behandlung.

Diese schlechteren Leistungen der Gruppe mit der REM-Schlaf Verminderung fanden sich jedoch überwiegend nur in den Testergebnissen genau zum Zeitpunkt  $t_1$ . In der Betrachtung

der Veränderung der Leistungen von  $t_0$  zu  $t_1$  zeigte sich nur im Fünf-Punkte-Test eine signifikant geringere Verbesserung bezogen auf die Basisnacht in der Gruppe mit REM-Schlaf Verminderung.

Wagner und seine Kollegen behaupteten, dass Schlaf die kognitive Flexibilität erleichtern könnte, ohne zwischen REM- und Non-REM-Schlaf zu unterscheiden (Wagner et al. 2004). In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurde gezeigt, dass REM-Schlaf aber nicht Non-REM-Schlaf das kreative Problemlösen in einem „Remote Associates Test“ erhöht (Cai 2009). Walker und Kollegen benutzten ein Wort-Puzzle-Anagramm und fanden heraus, dass Studienteilnehmer bessere Leistungen nach dem Erwachen aus dem REM-Schlaf erzielten als nach Erwachen aus dem Non-REM-Schlaf (Walker et al. 2002).

Deshalb wurde angenommen, dass der REM-Schlaf das Gehirn beim flüssigen und flexiblen Denken, sowie bei der Kreativität unterstützt (Walker 2002, 2009). Dies ist wahrscheinlich auf den hohen Acetylcholinespiegel während des REM-Schlafs zurückzuführen, welcher die Rückkopplung vom Hippocampus zum Neocortex unterdrückt, was zu einer Erleichterung der Aktivitätsregulation in neocorticalen Regionen führen könnte (Hasselmo 2006). Zusätzlich wurde bei Tierversuchen gezeigt, dass eine reduzierte noradrenerge Aktivität des Locus Coeruleus, ein typisches Charakteristikum des REM-Schlafs, zu einem Zustand von hoher Verhaltensveränderung führte (Ashton-Jones 2000).

Die vorliegende Studie über Zusammenhänge zwischen reduziertem REM-Schlaf und verringerter kognitiver Leistung vor allem in der figuralen Flüssigkeit lassen einen Einfluss der REM-Schlaf-Dauer auf die kognitive Flexibilität am nächsten Tag vermuten. Der Zusammenhang zwischen der kognitiven Flexibilität und REM-Schlaf ist wahrscheinlicher als eine Erklärung durch die direkten Effekte der aminergen Wiederaufnahmehemmung, da es keine Unterschiede im Bezug auf neuropsychologische Fertigkeiten in den mit Antidepressiva behandelten Gruppen im Vergleich zur Psychotherapiegruppe gab.

#### **4.4. Limitierungen**

Das Patientenkollektiv gestaltete sich nicht so homogen wie erhofft. So erhielten von 45 Patienten 17 Studienteilnehmer die Erstdiagnose einer depressiven Episode, während die anderen Patienten an einer bereits rezidivierenden depressiven Störung litten und somit ein schlechteres Ansprechen auf die Behandlung gezeigt haben könnten.

Auch war die Stichprobe mit 45 Teilnehmern verhältnismäßig klein und es gab keine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden.

Insgesamt stellte die Studie eine hohe Belastung für die depressiven Patienten dar. Jeder Patient verbrachte mehrere Nächte im Schlaflabor und musste sich jeweils einer ausführlichen neuropsychologischen Testung stellen. Einigen Patienten mangelte es an Durchhaltevermögen und der nötigen Kraft, sich diesen Aufgaben zu stellen. Sie brachen deswegen die Teilnahme an der Studie aus eigenem Wunsch heraus ab, da sie sich dem Druck nicht mehr gewachsen fühlten. Von den 45 teilnehmenden Patienten wurden 26 ambulant betreut. Einige dieser Patienten setzten sich der Doppelbelastung einer Therapie und ihrer Arbeitstätigkeit aus, während sich die stationären Patienten komplett ihrer Genesung widmen konnten.

Hinzu kamen die veränderten Bedingungen zum Schlafen in einem Schlaflabor, die der gewohnten Umgebung des eigenen Bettes nicht entsprechen konnte. Um diesen Störfaktor so klein wie möglich zu halten, wurden alle Patienten in einem Einzelzimmer untergebracht. Vor jeder Studiennacht wurde eine Adaptionnacht ohne neuropsychologische Testung durchgeführt, sodass sich die Patienten an das Schlafen und die Verkabelung des Polysomnographen gewöhnen konnten.

Ein Vorteil dieser Studie war, dass zur REM-Schlaf-Unterdrückung die Studienteilnehmer während der Nacht nicht geweckt wurden und somit kein zusätzlicher Stress entstand. Auch wurde auf eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden verzichtet, um ihnen mögliche Nebenwirkungen bei der Einnahme von Antidepressiva zu ersparen.

Alle Patienten entsprachen vollständig den Ein- und Ausschlusskriterien. Die vorhandenen Nebendiagnosen waren für die Studie nicht störend.

## **4.5. Beantwortung der Fragestellung**

### **Frage 1:**

**Unterscheiden sich eine aminerge, serotonerge und interpersonelle antidepressive Therapie bezüglich ihres Effekts auf den Schlaf?**

Unter der Einnahme von Citalopram und Reboxetin kam es zu einer verminderten Schlafkontinuität, einem verkürzten REM-Schlaf und einer deutlich verlängerten REM-Latenz.

### **Frage 2:**

**Wirken sich die verschiedenen Therapien unterschiedlich auf die kognitive Flexibilität von depressiven Patienten aus?**

In der Testbatterie zur kognitiven Flexibilität konnten sich alle drei Therapiegruppen in den meisten Kategorien im Verlauf verbessern. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

### **Frage 3:**

**Wirkt sich eine Verminderung des REM-Schlafes auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus?**

Die durch Antidepressiva bewirkte signifikante REM-Schlaf Verminderung wirkte sich möglicherweise negativ auf Leistungen der kognitiven Flexibilität, aber nicht negativ auf die untersuchten Gedächtnisleistungen aus.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die neuropsychologischen Leistungen im Verhältnis zur Schlafarchitektur bei Patienten mit depressiver Episode untersucht. Ziel war es, die Auswirkungen unterschiedlicher antidepressiver Therapien auf Veränderungen der Schlafarchitektur und auf kognitive Leistungen zu untersuchen.

Für die Studie wurde ein Patientenkollektiv von 45 depressiven Patienten in drei Therapiearme mit jeweils  $n = 15$  zugeteilt (Durchschnittsalter 32 Jahre, 26 weibliche und 19 männliche Teilnehmer). Behandlungsgruppe I wurde mit Citalopram, einem selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) behandelt. Gruppe II erhielt den selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (NARI) Reboxetin. Gruppe III galt als Kontrollgruppe und wurde mit einer störungsspezifischen Interpersonellen Psychotherapie (IPT) behandelt. Die Studienteilnehmer wurden für zweimal zwei Nächte jeweils vor Therapiebeginn ( $t_0$ ) und eine Woche nach Therapiebeginn ( $t_1$ ) untersucht. Die Studienteilnehmer wurden in jeder Nacht an einen Polysomnographen angeschlossen und in der eigentlichen Studiennacht fanden abends vor dem Verkabeln und morgens nach dem Wecken neuropsychologische Testungen statt.

Die neuropsychologische Testbatterie bestand für das prozedurale Gedächtnis aus dem Spiegelzeichnen, das deklarative Gedächtnis wurde über den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) geprüft. Die kognitive Flexibilität wurde anhand des Fünf-Punkte-Test, dem Trail-Making-Test Version B und den verschiedenen Kategorien des Regensburger Wortflüssigkeitstest überprüft. Der Trail-Making-Test Version A und der Alertness-Test aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) diente zur Konzentrations- und Aufmerksamkeitsprüfung.

In der Basisnacht zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer des Tiefschlafs und der deklarativen Gedächtnisleistung.

Betrachtet man die differenziellen Effekte der verschiedenen antidepressiven Therapien fiel in der SSRI- und NARI-Gruppe eine verminderte Schlafqualität auf, während sich in der IPT-Gruppe keine Auswirkungen zeigten. Die Dauer des REM-Schlafes verminderte sich unter Einnahme von Citalopram oder Reboxetin.

Die Verminderung des REM-Schlafes insbesondere durch Citalopram oder Reboxetin führte nicht zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistungen.



## 6. Literaturverzeichnis

- Amado-Boccaro I**, Gougoulis N, Poirier Littré MF, Galinowski A, Lôo H (1995): Effects of antidepressants on cognitive function: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* Fall;19(3):479-93
- Armitage R**, Hoffmann R, Fitch T, Trivedi M, Rush AJ (2001): Delta sleep EEG in depressed adolescent females and healthy controls. *J.Affect. Disord*, 63,139-148
- Aserinsky E**, Kleitman N (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118 (3062): 273-4
- Aston-Jones G**, Rajkowski J, Cohen J. (2000) Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res.* 126, 165 -82
- Austin MP**, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hicki I, Brodaty H, Chan J, Eyers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D (1999): Cognitive function in depression: A distinct pattern of frontal impairment in melancholia. *Medicine*, 29: 73-85
- Beblo T**, Baumann B, Bogerts B, Wallesch CW, Hermann M (1999) Neuropsychological Correlates of Major Depression: A Short-term Follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry* 4, 333-341
- Beblo T**, Herrmann M (2000): Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatrie* 68: 1-11
- Beck AT** (1987): Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1, 5-3
- Benkert und Hippus** (1996): Psychiatrische Pharmakotherapie
- Benson KL**, Zarcone VP (1993): Rapid eye movements in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry* 50: 474-482
- Berger** (2004): Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag
- Borbély A**, (1984): Das Geheimnis des Schlafes, neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. DVA, Stuttgart
- Born J**, Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. Nov 30;444(7119):610-3.
- Born J**, Diekelmann S, Wilhelm I, (2009): The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med. Rev.* 13: 309-321
- Brand AN**, Jolles J, Gispen-de Wied C (1992) Recall and recognition memory deficits in depression. *J Affect Dis* 25: 77-86

- Buysse DJ**, Hall M, Begley A, Cherry CR, Houck PR, Land S, Ombao H, Kupfer DJ, Frank E (2001): Sleep and treatment response in depression: new findings using power spectral analysis. *Psychiatry Research* 103, 51-67
- Cai D**, Mednick S, Harrison E, Kanady J, (2009): REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *PNAS* 106: 10130-10134
- Craik FIM**, Lockart RS (1972): Level of processing: A framework for memory research. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 11, 671 – 684
- Diaz-Guerrero R**, Gottlieb JS, Knott JR (1946): The sleep of patients with manic-depressive psychosis, depressive type an electroencephalographic study. *Psychosom. Med.* Nov-Dec;8(6):399-404.
- Dörner K**, (1984): Bürger und Irre. Zur Sozialgeschichte und Wissenschaftssoziologie in der Psychiatrie. Frankfurt, 50–55
- Drevets WC**, Raichle ME (1992): Neuroanatomical circuits in depression: Implications for treatment mechanisms. *Psychopharm Bull* 28: 261-273
- Duman RS**, Malberg J, Thome J (1999): Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 46, 1181–91
- Ebbinghaus H** (1885): Über das Gedächtnis. In Duncker und Humboldt, *Untersuchung der experimentellen Psychologie*
- Göder R**, Fritzer G, Hinze-Selch D et al (2007): Sleep in major depression: Relation to memory performance and outcome after interpersonal psychotherapy. *Neuropsychobiology* 55: 36-42
- Göder R**, Fritzer G, Gottwald B et al. (2008): Effects of olanzapine in slow wave sleep, sleep spindles and sleep related memory consolidation in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 41: 92-99
- Gorenstein C**, de Carvalho SC, Artes R, Moreno RA, Marcourakis T (2006): Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. *Psychopharmacology* 185(1):84-92.
- Güse HG**, Schmacke N (1976): *Psychiatrie zwischen bürgerlicher Revolution und Faschismus*, Kronberg-Verlag, 106 – 133
- Hasselmo ME**, Giocomo LM (2006): Cholinergic modulation of cortical function. *J Mol Neurosci.* 30 (1-2): 133-5. Review.
- Hebb DO** (1949): *The organization of behavior. A neuropsychological theory.* Wiley, New York
- Herwig U** (2005): Pathophysiologische Aspekte der Depression, *Nervenheilkunde* 24, 584-90

- Hobson JA**, McCarley RW, Wyzinski PW (1975): Sleep cycle oscillation, Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189: 55-58
- Holsboer F** (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropharmacology*: 477 – 501 Review
- Hornung O**, Fegen F, Danker-Hopfe H, Schredl M, Heuser I (2007): The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biol. Psychiatry* 61: 750-757
- Janowsky DS**, el Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJA (1972): A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 23, 632 - 635
- Karni A**, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJM, Sagi D (1994): Dependence on REM-Sleep of overnight improvement of perceptual skills. *Science* 265: 679-682
- Klerman GL**, Weissman MM (1984): Interpersonal psychotherapy for depression. New York: Basic Books
- Koella WP** (1988): Die Physiologie des Schlafes. Eine Einführung. G. Fischer Verlag, NY
- Künzel H**, Murck H, Held K, Ziegenbein M, Steiger A (2004): Reboxetine induces similar sleep-EEG changes like SSRIs in patients with depression. *Pharmakopsychiatrie* 37: 193-195
- Kupfer DJ**, Foster FG, Reich L, Thompson KS, Weiss B (1975): EEG, sleep changes as predictors in depression, *Am. J. Psychiatry* 133: 622-626
- Kupfer DJ**: REM latency (1976): A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 11:159
- Lauer CJ**, Riemann D, Wiegand M, Berger M (1991): From early to late adulthood: Changes in EEG sleep for depressed patients and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 29, 979
- Lauer CJ** (1997): Der Schlaf bei psychiatrischen Erkrankungen. Der Beitrag der Polysomnographie zum Verständnis der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen. Medizin-Verlag, München
- Lauer CJ**, Modell S, Schreiber W, Krieg JC, Holsboer F (2004): Prediction of the development of a first major depressive episode with a rapid eye movement sleep induction test using the cholinergic agonist RE 86. *J Clin Psychopharmacol.* Jun;24(3):356-7
- Lautenbacher S**, Gauggel S (2004): Neuropsychologie psychischer Störungen, Springer Verlag Berlin, Heidelberg; 178 – 196
- Leinonen R**, Kaprio J, Jylhä M, Tolvanen A, Koskenvuo M, Heikkinen E, Rantanen T (2005): Genetic influences underlying self-rated health in older female twins. *J Am Geriatr Soc.* Jun;53(6):1002-7.

- Lewinsohn M** (1974): A behavioral approach to depression. In: Friedman, RJ, Katz M (Hrsg.) The psychology of depression: contemporary Theory and research, S. 88 – 102, Wiley, New York
- Lewis A** (1934): Melancholia: A historical review. *J. Ment. Sci*, 80, 1-50
- Loomis AL**, Davis H, Davis PA, Harvey EN, Hobart G (1937): Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 21, 1387-1392
- Matussek N**, Pohlmeier H, Rütger E (1966): The effects of dopa on inhibited depressions. *Klin Wochenschr.* Jun 15;44(12):727-8
- McGuffin P**, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A (2003): The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. May;60(5):497-502.
- Nicholson AN**, Belyavin AJ, Pascoe PA (1989): Modulation of rapid eye movement sleep in humans by drugs that modify monoaminergic and purinergic transmission. *Neuropsychopharmacology* 2:131-143
- Pålsson S**, Johansson B, Berg S, Skoog I (2000): A population study on the influence of depression on neuropsychological functioning in 85-year-olds. *Acta Psychiatr Scand* 101: 185 – 193
- Pavio A** (1971): Imagery and verbal processes. New York: Holt, Rinehart & Winston
- Petty F** (1994): Plasma concentrations of gamma-aminobutyric acid (GABA) and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? *Clin Chem.* Feb;40(2):296-302. Review.
- Pinel J** (1997): Biopsychologie, eine Einführung. Spektrum –Akademischer Verlag
- Plihal W**, Born J (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 9: 534-547
- Rasch B**, Pommer J, Diekelmann S, Born J (2009): REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat.Neuosci.* 12: 396-397
- Rechtschaffen A**, Kales A (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems für sleep stages of human subjects. Brain information service, University of California, Los Angeles
- Riemann D**, Hohagen F, Bahro M, Berger M (1994): Sleep in depression. The Influence of age, gender and diagnostic subtypes on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243, 279
- Riemann D**, Gann H, Dressing H, Müller WE, Aldenhoff JB (1994): The influence of the cholinesterase inhibitor galanthamine hydrobromicum on normal sleep. *Psychiatry Res* 51, 253

- Riemann D**, Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, Jungnickel J, Kirschbaum C, Berger M (2004): Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *Am J Psychiatry*. Aug;161(8):1404-10.
- Riemann D** (2005): Schlafbefunde bei affektiv erkrankten Patienten, DGSM-Kompendium Schlafmedizin, Kapitel VIII
- Rohling ML**, Scogin F (1993) Automatic and effortful memory processes in depressed persons. *J Gerontol* 48: 97 – 95
- Saxvig I**, Lundervold A, Gronli J, Ursin R, Bjorvatn B, Portas C (2008): The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans. *Psychophysiology* 45: 309-317
- Schildkraut JJ** (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122, 509 – 522
- Seligman M** (1974): Depression and learned Helplessness. In Fireman & Katz: *The psychology of depression*, 83-113
- Strauß B**, Berger U, Troschke J, Brähler U (2004): *Lehrbuch Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie*, Hogrefe Verlag Göttingen, S. 195 – 200
- Sullivan HS** (1980): *Die Interpersonale Theorie der Psychiatrie*. Fischer-Verlag, Frankfurt
- Sullivan PF**, Neale MC, Kendler KS (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552-62.
- Varley R** (1995): Lexical-semantic deficits following right hemisphere damage: evidence from verbal fluency tasks. *Eur J Disord Commun*. 30 (3): 362-71
- Veiel HOF** (1997): A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 587 – 603
- Wagner U**, Born J (2004): Awareness in memory: being explicit about the role of sleep. *Trends Cogn Sci* 8(6): 242-4
- Walker M**, Liston C, Hobson JA, Stickgold R (2002): Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM sleep enhancement of anagram problem solving. *Brain Res. Cogn.* 14: 317-324
- Walker M**, van der Helm E (2009): Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull*. 2009 Sep;135(5):731-48. Review.
- Webb WB** (1979): Are short and long sleepers different? *Psychol Rep*. Feb;44(1):259-64
- Wiegand** , von Spreiti, Fröstl (2006): *Schlaf & Traum, Neurobiologie, Psychologie, Therapie*, Schattauer Verlag

**Winokur G**, Behar D, Vanvalkenburg C, Lowry M (1978): Is a familial definition of depression both feasible and valid? *J Nerv Ment Dis.* Nov;166(11):764-8.

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

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EEG im Wachzustand, im Vorschlafstadium und in den vier Schlafstadien.....	10
Abbildung 2: Schlafprofil eines Gesunden .....	11
Abbildung 3: Das „Zwei-Prozess“-Modell der Schlafregulation.....	12
Abbildung 4: Non-REM-REM Schlafregulation nach Hobson & McCarley .....	13
Abbildung 5: EEG-Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System .....	23
Abbildung 6: Rechtschaffen und Kales: Beispiele der Kurvenverläufe für EOG-, EMG- und EEG-Ableitungen .....	24
Abbildung 7: Schematisiertes Hypnogramm .....	24
Abbildung 8: VLMT Version A.....	26
Abbildung 9: Figuren des Spiegelzeichnen-Tests: Dreieck und Stern.....	27
Abbildung 10: Ausschnitt aus Trail-Making-Test A.....	28
Abbildung 11: Ausschnitt aus Trail-Making-Test B.....	29
Abbildung 12: Fünf-Punkte-Test .....	31

### 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Depressionen nach ICD-10 und DMS-IV.....	3
Tabelle 2 : Gesamtpatientenkollektiv zum Zeitpunkt $t_0$ (HAMD, BDI, PSQI, MWTB).....	34
Tabelle 3 : Depressionsparameter der IPT-Gruppe im Gesamtverlauf .....	34
Tabelle 4 : Depressionsparameter der SSRI-Gruppe im Gesamtverlauf.....	35
Tabelle 5 : Depressionsparameter der NARI-Gruppe im Gesamtverlauf .....	35
Tabelle 6 : Alters- u. Geschlechtsverteilung, Schulbildung, HAMD, Therapie, Abbruch ( $t_0$ )	36
Tabelle 7 : Darstellung der Patienten nummeriert mit Angaben über die Erkrankungsdauer, Häufigkeit früherer Episoden, vorherige Therapie und Begleitdiagnosen ( $t_0$ ).....	37
Tabelle 8 : Zusammenhang Tiefschlaf und Gedächtnis vor Therapiebeginn, Slow wave sleep 43.5 min = Median .....	38
Tabelle 9 : Schlafparameter des Gesamtpatientenkollektives bei $t_0$ .....	39
Tabelle 10 : Schlafparameter vor und eine Woche nach Therapiebeginn.....	40
Tabelle 11 : Neuropsychologie der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt $t_0$ .....	41
Tabelle 12 : Neuropsychologische Testungen vor und eine Woche nach Therapiebeginn .....	42
Tabelle 13 : Zusammenhang von REM-Schlaf-Veränderungen und kognitiver Flexibilität verglichen zum Zeitpunkt $t_1$ und $t_0$ .....	43

### 7.3. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adreno-Corticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
ARAS	Aszendierendes retikuläres aktivierendes System
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
Dg	Durchgang
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
Hz	Hertz
ICD 10	International Classification of Diseases
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NARI	NorAdrenalin Reuptake Inhibitor
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid Eye Movement
RFFT	Ruff Figural Fluency Test
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SWS	Slow wave sleep
$t_0$	Testzeitpunkt vor Studienbeginn
$t_1$	Testzeitpunkt nach einer Woche Therapie
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TIB	Total time in bed
TMT	Trail-Making-Test
TST	Total sleep time



VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
$\mu\text{V}$	Mikrovolt
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. J.B. Aldenhoff für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und der Förderung meiner Dissertation herzlich danken. Er hat durch seine hervorragenden Vorlesungen mein Interesse an der Psychiatrie geweckt.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. R. Göder, der sich stets Zeit für die Betreuung dieser Arbeit genommen hat, und mit seiner Geduld unschätzbare Hilfe bei der Durchführung der klinischen Studie und der Korrektur dieser Arbeit geleistet hat.

Frau Dr. med. M. Seek-Hirschner und Frau Dr. med. K. Stingele danke ich für die Patientenrekrutierung, sowie für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Studie.

Ich möchte mich bei N. Wendisch, S. Dardemann und allen anderen Mitarbeitern des Schlaflabors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Kiel für die gute Zusammenarbeit und ihre Auswertungsarbeiten in Rahmen dieser Studie bedanken.

S. Kell danke ich für die Vorbereitung der Testungsunterlagen und die Verwaltung der klinischen Datenbank.

Herrn Dr. G. Fritzer verdanke ich die Einführung in das mathematische und technische Gebiet.

Vor allem aber danke ich von ganzem Herzen meiner Studienkollegin und Freundin Milena Braun, geb. Palaschewski, die mit ihrem unermüdlichen Enthusiasmus und ihrer Zuverlässigkeit diese Studie vorangetrieben hat. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit und Freundschaft!

Und zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Bruder. Sie haben mich in den letzten Jahren immer wieder unterstützt und motiviert. Ihre aufmunternden Worte haben mir die nötige Kraft zum Abschluss des Medizinstudiums und dieser Arbeit gegeben. Vielen herzlichen Dank!

## 9. Curriculum vitae

### Persönliche Daten

**Name:** Cornelia Kropp  
**Adresse:** Masansertrasse 174  
 7000 Chur  
 Schweiz

**Geburtsdatum:** 06. September 1980  
**Geburtstort:** München  
**Nationalität:** Deutsch

### Schulbildung

1987 – 1991 Grundsule Bächingen / Brenz  
 1991 – 1994 Albertus – Gymnasium Lauingen / Donau  
 1995 – 1997 Staatliche Realschule Lauingen / Donau  
 Abschluss: Mittlere Reife  
 2000 – 2002 Staatliche Berufsoberschule Neu – Ulm  
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Berufsbildung

1997 – 2000 Ausbildung zur staatlich examinierten  
 Krankenschwester, KKH Wertingen  
 2002 – 2005 Medizinstudium Vorklinik, Universität Ulm  
 2005 Ärztliche Vorprüfung  
 2005 – 2009 Medizinstudium Klinik, CAU Kiel  
 2009 Abschluss: 2. Ärztliche Prüfung / Staatsexamen

### Famulaturen

08 / 2005 Innere Medizin (Notaufnahme I. Medizin in Kiel)  
 03 / 2006 Psychiatrie ( ZIP Kiel, Depression )  
 08 / 2006 Neurologie ( Neurozentrum Kiel )  
 02-03 / 2007 Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Sportmedizin  
 ( Praxis Drs. Schulz und Lück in Rendsburg )

08 / 2007

Psychiatrie ( ZIP Kiel, Schlafmedizin )

**Praktisches Jahr**

02 / 2008 – 06 / 2008

Allgemein- / Herz- und Unfallchirurgie im  
Universitätsklinikum Schleswig Holstein / Campus Kiel

06 / 2008 – 10 / 2008

Innere Medizin in der Ostseeklinik Damp / Schleswig -  
Holstein

10 / 2008 – 01 / 2009

Psychiatrie in der Klinik Beverin, Cazis  
Psychiatrische Dienste Graubünden / Schweiz**Berufliche Tätigkeit**

06/2009 – 06/2010

Assistenzärztin / Bereich Akutpsychiatrie

07/2010 – 06/2011

Assistenzärztin / Bereich Suchtmedizin

07/2011 – 12/2011

Assistenzärztin / Bereich Gerontopsychiatrie

Klinik Beverin, Cazis

Psychiatrische Dienste Graubünden / Schweiz

ab 01/2012

Assistenzärztin Neurologie

Zürcher Höhenklinik Wald, Faltigberg-Wald / Schweiz

**Veröffentlichung**

„Sleep and cognition at baseline and the effects of REM sleep diminution after 1 week of antidepressive treatment in patients with depression.“

Göder R, Seeck-Hirschner M, Stinglele K, Huchzermeier C, Kropp C, Palaschewski M,  
Aldenhoff J, Koch J.

J Sleep Res. 2011 Dec;20(4):544-51.