

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen)
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
An der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Schlafspindeln und Gedächtniskonsolidierung bei Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Felix Ballhausen

aus Essen

Kiel 2014

Referent: Prof. Dr. med. Robert Göder

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Laudien

Vorsitzender des Ausschusses für Promotion: Prof. Dr. Johann Roider

Tag der öffentlichen Disputation und zum Druck genehmigt: 18.04.2016

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	- 1 -
EINLEITUNG	- 1 -
FRAGESTELLUNG	- 2 -
ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	- 3 -
GRUNDLAGEN SCHLAF	- 3 -
<i>Schlafstadien</i>	- 4 -
<i>Schlafspindeln</i>	- 6 -
<i>Schlafarchitektur</i>	- 6 -
<i>Neurophysiologie</i>	- 7 -
GRUNDLAGEN GEDÄCHTNIS	- 8 -
<i>Sensorisches Gedächtnis</i>	- 8 -
<i>Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis</i>	- 8 -
<i>Langzeitgedächtnis</i>	- 8 -
GRUNDLAGEN SCHIZOPHRENIE	- 10 -
<i>Epidemiologie</i>	- 10 -
<i>Ätiologie</i>	- 10 -
<i>Symptomatik</i>	- 11 -
<i>Therapie</i>	- 13 -
<i>Prognose</i>	- 13 -
ZUSAMMENHÄNGE VON SCHIZOPHRENIE, SCHLAF- UND GEDÄCHTNISSTÖRUNGEN	- 14 -
<i>Schlafstörungen bei Schizophrenie</i>	- 14 -
<i>Einflüsse von Schlafstörungen auf das Gedächtnis</i>	- 15 -
<i>Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie</i>	- 16 -
MATERIAL UND METHODIK	- 17 -
STUDIEN TEILNEHMER	- 17 -
<i>Einschlusskriterien</i>	- 17 -
<i>Ausschlusskriterien</i>	- 18 -
STUDIENDESIGN	- 18 -
TESTUNG UNTER SCHLAFBEDINGUNGEN	- 19 -
<i>Abend:</i>	- 19 -
<i>Morgen:</i>	- 20 -
TESTUNG UNTER WACHBEDINGUNGEN	- 20 -
<i>Morgen</i>	- 20 -
<i>Abend</i>	- 20 -
PSYCHOPATHOLOGIE	- 21 -
POLYSOMNOGRAPHIE	- 22 -
<i>EEG</i>	- 23 -
<i>EOG</i>	- 23 -
<i>EMG</i>	- 24 -
<i>EKG</i>	- 24 -
<i>Z, GND</i>	- 24 -
FRAGEBOGEN ZUR ERHEBUNG DEMOGRAPHISCHER DATEN	- 25 -

SCHLAFFRAGEBÖGEN	- 25 -
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</i>	- 25 -
<i>Abend- und Morgenprotokoll</i>	- 25 -
<i>Morgen- und Abendprotokoll</i>	- 26 -
HAWIE-R ZAHLENNACHSPRECHEN	- 26 -
IAPS BILDER-GEDÄCHTNISTEST	- 27 -
SCHLAFFAUSWERTUNG	- 29 -
STATISTIK	- 29 -
ERGEBNISSE	- 30 -
STUDIENKOLLEKTIV	- 30 -
<i>Patientenkollektiv</i>	- 30 -
<i>Kontrollkollektiv</i>	- 33 -
<i>Vergleich des Patienten- und Kontrollkollektivs</i>	- 34 -
SCHLAFFRAGEBÖGEN	- 35 -
HAWIE-R ZAHLENNACHSPRECHEN	- 36 -
SCHLAFPARAMETER	- 38 -
SCHLAFSPINDELAKTIVITÄT	- 40 -
IAPS-BILDER GEDÄCHTNISTEST	- 42 -
KORRELATION ZWISCHEN SCHLAFSPINDELN UND GEDÄCHTNISLEISTUNG	- 43 -
DISKUSSION	- 44 -
SCHLAFPARAMETER UND SCHLAFSPINDELN DES PATIENTEN KOLLEKTIVS	- 44 -
GEDÄCHTNISLEISTUNGEN IM IAPS-BILDERGEDÄCHTNIS-TEST NACH KONSOLIDIERUNG	- 45 -
ZUSAMMENHANG VON SCHLAFSPINDELN UND GEDÄCHTNISLEISTUNGEN	- 46 -
LIMITATION	- 47 -
BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG	- 49 -
ZUSAMMENFASSUNG	- 51 -
LITERATURVERZEICHNIS	- 53 -
ANHANG	- 60 -
SELF-ASSESSMENT MANIKIN	- 68 -
DANKSAGUNG	- 69 -
CURRICULUM VITAE	- 70 -

Einleitung

Aus heutiger Sicht scheint Schlaf eine entscheidende Bedeutung für die neuronale Plastizität und die Abspeicherung von neuen Gedächtnisinhalten zu haben.

Zur Überlegung wie neue Erfahrungen und Gelerntes im Schlaf verfestigt werden (Gedächtniskonsolidierung), werden derzeit zwei Hypothesen diskutiert. In der „Hypothese der synaptischen Homeostase“ wird angenommen, dass die Gehirnzellen im Wachzustand so viel Energie und Ressourcen benötigen, dass es im Verlauf zu einer Sättigung des Lernbaren kommt. Während des Schlafes normalisieren sich die synaptischen Verbindungen wieder und es wird eine zelluläre Homeostase erreicht (Tononi et al., 2013). Es wird also eher von einer passiven Form der Konsolidierung ausgegangen. Die „Hypothese der aktiven Systemkonsolidierung“ geht dagegen davon aus, dass Gedächtnisspuren neuer Erfahrungen während des Schlafes wiederholt aktiviert werden und so ins Langzeitgedächtnis überführt werden (Rasch et Born, 2013).

Bei Patienten die an einer Schizophrenie leiden sind Gedächtnisstörungen und Schlafprobleme zwei bekannte und in der Literatur viel beschriebene Symptome (siehe Zusammenhänge von Schizophrenie, Schlaf- und Gedächtnisstörung). Es sind häufig sogar die ersten Symptome dieser Erkrankung. Insbesondere besagen die jüngsten, EEG gestützten Schlafstudien, dass Patienten mit Schizophrenie deutlich weniger der so genannten Schlafspindeln zeigten als die gesunden Kontrollgruppen (Ferrarelli et al. 2007 und 2010; Manoach et al., 2010; Seeck-Hirschner et al., 2010).

Doch was sind die Ursprünge dieser Veränderungen und wie stehen diese möglicherweise in Verbindung?

Fragestellung

In dieser Studie werden die Zusammenhänge zwischen veränderten Schlafparametern und verminderter schlafbezogener Gedächtniskonsolidierung bei Patienten mit Schizophrenie untersucht. Daraus ergibt sich folgende Fragestellung:

1. Welche Unterschiede gibt es hinsichtlich der Schlafparameter zwischen Gesunden und Patienten mit Schizophrenie in unserer Stichprobe?
2. Unterscheidet sich die Leistung zwischen Gesunden und Schizophrenie-Patienten in einem schlafbezogenen Bildergedächtnistest?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen verminderten Gedächtnisleistungen und bestimmten Schlafparametern bei Patienten mit Schizophrenie?

Allgemeine Grundlagen

Grundlagen Schlaf

Um den Schlaf ranken sich viele Mythen und Hypothesen, welche wohl so alt sind wie die Menschheit selbst. In der griechischen Mythologie wird Hypnos, der Gott des Schlafes und Vater der Träume, häufig mit seinem Zwillingbruder Thanatos, dem Gott des Todes, in der sogenannten Ildefonso-Gruppe dargestellt. Der Schlaf wurde also als ein, dem Tode verwandten Zustand angesehen. Heute weiß man, dass der Schlaf keinesfalls ein todesähnlicher Zustand, oder des Stillstandes ist. 1953 gelang es Aserinsky und Kleitman erstmals ein Enzephalogramm des REM-Schlafes aufzuzeichnen. Es zeigte sich, dass sich trotz der äußeren Inaktivität des Körpers, in den physiologischen Ableitungen der Hirnströme komplexe, sich wiederholende Rhythmen zu finden waren. Der Schlaf ist also nicht, wie lange angenommen, ein Ruhezustand des Gehirns, sondern ein Zustand mit qualitativ anderer Aktivität des Gehirns (Koella 1988).

Heutzutage ist die Polysomnographie das wichtigste Werkzeug in der Schlafforschung. Das hierbei abgeleitete Elektroenzephalogramm registriert Potenzienschwankungen, welche durch die bioelektrische Aktivität des Gehirns zu Stande kommen. Man nimmt an, dass die so gebildeten Summenpotentiale, die postsynaptische Aktivität widerspiegeln (Coenen 1995). Während des Verlaufs des gesunden Schlafes synchronisieren sich die Neurone und feuern ihre Aktionspotentiale in einem bestimmten Takt. Diese speziellen Rhythmen können über das Elektroenzephalogramm sichtbar gemacht werden und liefern Informationen über die Schlaftiefe. Um ein spezielles Schlafstadium zuweisen zu können, werden allerdings zusätzlich Informationen über die zeitgleichen Augenbewegungen und die Muskelspannung am Kinn benötigt, welche über ein Elektrokulogramm (Augenbewegung) und ein Elektromyogramm (Muskelspannung) gewonnen werden.

Über diese drei Biosignale ist es möglich den Schlaf in verschiedene Stadien einzuteilen, welche sich in Hirn- und körperlicher Aktivität unterscheiden.

Schlafstadien

Wach (Stadium W):

Ist der Mensch wach und hat die Augen geöffnet zeigt das Elektroenzephalogramm Aktivität von über 13 Hz. In diesem Zustand nimmt er seine Umgebung wahr und verarbeitet die aufgenommenen Informationen. Ein spezieller, sich wiederholender Rhythmus kann nicht erkannt werden weshalb man auch von einem „desynchronisierten“ Elektroenzephalogramm spricht.

Schließt die Person nun die Augen und entspannt sich nimmt die Frequenz auf 8 bis 12 Hz ab und bildet so den Alpha-Rhythmus.

Stadium 1:

Bei gesunden Schläfern beginnt mit einer Latenz von wenigen Minuten die Einschlafphase. Die bewusste Wahrnehmung der Umgebung nimmt ab und die Alpha-Wellen wandeln sich in langsamere Theta-Wellen mit einer Frequenz zwischen 4 und 7 Hz. Das Elektrokulogramm zeigt pendelförmige, rollende Augenbewegungen. Zum Ende dieser Phase lassen sich im Elektroenzephalogramm Vertex Zacken erkennen, welche 170 bis 180 Millisekunden andauern und eine Amplitude von 100 mV aufweisen; sie stellen den physiologischen Einschlafmoment da.

Das Stadium 1 ist demnach ein Übergangsstadium zwischen Wachen und Schlafen und entspricht dem umgangssprachlichen Dösen.

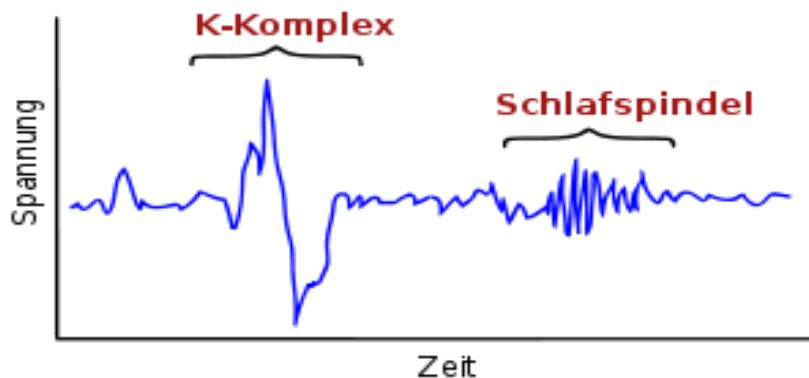
Stadium 2:

Alpha-Wellen treten nun nicht mehr auf. Die Theta-Wellen bestehen weiter und werden zusätzlich von Schlafspindeln (auch Beta-Spindeln genannt) und K-Komplexen begleitet.

Schlafspindeln sind kurze, heftige Entladungen mit einer Frequenz zwischen 11 und 16 Hz und zeigen eine an- und absteigende Amplitude. Sie entstehen durch eine Rückkopplung im thalamocorticalen System (De Gennaro et al., 2000) und lassen eine Hemmung der Wahrnehmung äußerer Reize vermuten. (Näheres siehe unten im Abschnitt: Schlafspindeln).

K-Komplexe sind eine biphasische Wellenform mit einer Amplitude zwischen 75 bis über 200 μV . Sie entstehen durch Entladungen des sensorischen Systems und können durch externe, oder interne Stimuli ausgelöst werden. Sie sind kennzeichnend für den leichten Schlaf.

Abbildung 1: Schematische Darstellung von K-Komplex und Schlafspindel



Stadium 3 und 4 (Tiefschlaf / Slow Wave Sleep):

Diese Stadien sind schwer zu trennen und werden daher heute als „Slow Wave Sleep“, bzw. Tiefschlaf zusammengefasst. Kennzeichnend ist das verstärkte Auftreten von langsamen Delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,5 bis 4 Hz und einer Amplitude von 300 mV. Es handelt sich um die tiefste Schlafphase, dementsprechend ist die Weckschwelle erhöht und der Körper auf Regeneration eingestellt. Deutlich wird dies auch durch eine vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormonen in dieser Schlafphase. Phänomene wie das Schlafwandeln, oder Sprechen im Schlaf treten hier bevorzugt auf.

REM-Schlaf (Rapid Eye Movement-Sleep):

Ein relativ abrupter Wechsel des Elektroenzephalogramms ist der Beginn des so genannten REM-Schlafes. Eingeleitet wird dieser durch eine kurze Bewegungsepisode mit Veränderung der Körperlage. Im Elektroenzephalogramm sind nun wieder überwiegend Theta-Wellen mit hoher Frequenz und niedriger Amplitude zu sehen. Die spinalen Motoneurone sind maximal gehemmt, was sich durch eine Paralyse der Quergestreiften Muskulatur im Elektromyogramm zeigt. Eine Ausnahme bilden die Augenmuskeln, welche im Elektrokulogramm durch schnelle, regelmäßige Augenbewegungen mit einer Frequenz von 1-4 Hz sichtbar werden und

dieser Phase des Schlafes ihren Namen verlieh. Viele Menschen die in dieser Schlafphase erweckt werden, können sich besonders lebhaft an das geträumte erinnern, weshalb synonym auch der Begriff des „Traum-Schlafes“ verwendet wird. Es konnte festgestellt werden, dass es in dieser Phase zu einer gesteigerten vegetativen Funktion des Organismus kommt mit verstärkter Magen-, Darmtätigkeit und Erhöhung von Puls, Atmung, Blutdruck und Durchblutung des Genitals.

Schlafspindeln

Schlafspindeln sind elektroenzephalographische Erscheinungen mit einer Frequenz von 11-16 Hz und einer Dauer ab einer halben Sekunde (AASM 2007), die für eine oszillatorische Aktivität der Neuronen des thalamokortikalen System stehen. Sie erscheinen bevorzugt im Schlafstadium zwei des Non-REM-Schlaf und sind Anzeichen für eine wechselwirkende Stimulation und Inhibition zwischen Nukleus retikularis und Kortex mit einer vermutlich daraus resultierenden Abschirmung vor sensorischen Stimuli, sowie Effekten auf die kortikale Plastizität und das Gedächtnis. Als Beispiel hat eine Studie von Yamadori 1971 belegt, dass es schwerer ist eine Person aus dem Schlaf zu erwecken, wenn diese gerade Schlafspindeln generierte.

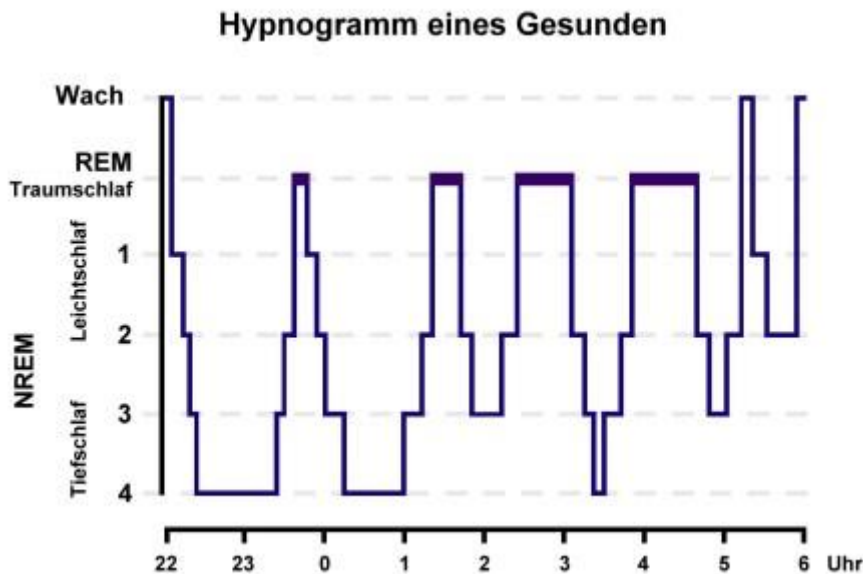
Schlafarchitektur

Entscheidend für einen gesunden Schlaf ist die Abfolge und Verteilung der einzelnen Schlafstadien. Ein Schlafzyklus dauert ca. 90 bis 110 Minuten, besteht aus allen vier Stadien und wird durch eine REM-Phase beendet. Dieser Zyklus wiederholt sich bei einem gesunden Erwachsenen etwa vier bis fünfmal pro Nacht. Insgesamt werden ca. 10% in der Wach-Phase und Stadium 1 verbracht, 50% im Stadium 2 und 20% jeweils im Tiefschlaf und der REM-Phase. Zu den Nachtenden nehmen die Tiefschlafphasen zu Gunsten der REM-Phasen ab und die Weckschwelle sinkt.

Das Schlafbedürfnis des Erwachsenen ist individuell. Die durchschnittliche Schlafdauer heutzutage beträgt, laut einer Studie an der Universität Regensburg etwa 7 Stunden. Im Laufe des Lebens verändert sich aber diese Schlafarchitektur. So schlafen Neugeborene bis zu 16 Stunden über den Tag verteilt, wobei sie davon über 50% im REM-Schlaf verbringen. Bis zum 14. Lebensjahr sinkt dieser REM-Schlaf Anteil und bleibt von da an bei ca. 20%. Im

Gegensatz dazu wird der Anteil von Stadium 1 und 2 im Alter immer höher auf Kosten des Tiefschlafes.

Abbildung 2: Idealtypisches Hypnogramm eines gesunden Erwachsenen;
Wechsel der Schlafstadien während eines achtstündigen Nachtschlafes



Anmerkungen: NREM 1 = N1, NREM 2 = N2, NREM 3 und NREM 4 entsprechen dem heutigen Schlafstadium N3

Neurophysiologie

Der Grund dafür, dass die Sinneswahrnehmung im Schlaf so stark reduziert wird liegt in Nervenfasern, welche von der Formatio reticularis netzförmig zu Thalamus und Cortex Cerebri ziehen, dem so genannten ARAS (Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem). Werden diese Nerven stimuliert ist eine erhöhte Aktivität des autonomen und motorischen Nervensystems die Folge, was wiederum die Aufmerksamkeit fördert. Dies geschieht indem die cholinergen Fasern des ARAS den Thalamus stimulieren und seine Sensitivität gegenüber sensorischen Reizen erhöhen (Koella 1988). Gleichzeitig inhibiert es den Nucleus reticularis, welcher seinerseits den Thalamus hemmen würde.

Im Schlaf ist das ARAS inaktiv, wodurch der Thalamus kaum noch sensorische Informationen weiterleiten kann und Informationen von der Umwelt nicht mehr wahrgenommen werden.

Grundlagen Gedächtnis

Unter dem Gedächtnis versteht man die Fähigkeit aufgenommene Informationen aufzunehmen, zu speichern, zu ordnen und wieder abzurufen. Dies geschieht durch verschiedenste, bewusste, oder unbewusste Lernprozesse. Anhand der zeitlichen Klassifikation lassen sich drei verschiedene Gedächtnissysteme unterscheiden:

Sensorisches Gedächtnis

Das sensorische, oder Ultrakurzzeitgedächtnis speichert die aufgenommenen Informationen für Millisekunden bis Sekunden ab. Es bietet dem Organismus so die Möglichkeit die wahrgenommenen Sinneseindrücke „vor zu sortieren“, um sich in der Informationsflut auf die wichtigen Anteile konzentrieren zu können.

Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

Das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis kann Informationen für 20 bis 45 Sekunden behalten. Es verfügt über eine begrenzte Kapazität von Gedächtniseinheiten, bzw. Chunks (Miller, 1956). Die Informationen werden bewusst wahrgenommen, müssen aber zur längeren Speicherung in das Langzeitgedächtnis überführt werden.

Langzeitgedächtnis

Im Langzeitgedächtnis werden Informationen von Minuten bis Jahre (sekundäres Gedächtnis), oder auch ein Leben lang (tertiäres Gedächtnis) abgespeichert. Eine Kapazitätsgrenze ist bis heute nicht bekannt. Damit eine Information besser behalten wird muss sie regelmäßig abgerufen werden, eine gewisse Relevanz und möglichst viele Assoziationen zeigen und oder eine starke emotionale Verknüpfung aufweisen. Anhand des Informationscharakters unterscheidet man im Langzeitgedächtnis zwei weitere Unterformen, das deklarative und prozedurale Gedächtnis, welche auch in unterschiedlichen Hirnarealen gespeichert werden.

Das deklarative Gedächtnis ist für das Behalten von Fakten und Erlebnissen verantwortlich. Es ist erst ab dem vierten bis fünften Lebensjahr komplett ausgebildet und wird weiter in das

episodische und semantische Gedächtnis unterteilt. Das episodische Gedächtnis bewahrt die persönlichen Erfahrungen auf, während das semantische Gedächtnis für die Speicherung der Bedeutungen von Symbolen, oder Fakten-Wissen zuständig ist. In beiden Fällen werden die Informationen verbalisiert gespeichert, wodurch eine gute und bewusste Wiedergabe des Erlernten ermöglicht wird. Aus neurophysiologischer Sicht ist der gesamte Neocortex am deklarativen Gedächtnis beteiligt, wobei der Hippocampus, eine zentrale Stellung für das Erlernen einnimmt. Die Gedächtnisleistung ist dabei abhängig von der „long term potentiation“ (Langzeitpotenzierung) der NMDA-Rezeptoren.

Das prozedurale Gedächtnis ist dagegen bereits im Säuglingsalter ausgebildet und speichert Erinnerungen daran, wie Dinge getan werden und wie kognitive, wahrnehmungsbezogene und motorische Fähigkeiten erworben, erhalten und genutzt werden (Zimbardo 1995). Es handelt sich dabei um automatisierte Handlungsabläufe und Fertigkeiten, wie zum Beispiel das Laufen, Fahrradfahren oder Schnürsenkel binden. Durch wiederholtes Abrufen dieses Wissens, werden die Handlungsabläufe automatisiert, so dass sie ohne das Eingreifen des Bewusstseins und von diesem unabhängig ausgeführt werden können. Die wichtigsten anatomischen Strukturen für diese Prozesse sind dabei die Basalganglien und das Kleinhirn. Für emotional behaftete Gedächtnisinhalte, wie zum Beispiel bei der Verarbeitung von Angstreaktionen, ist die Amygdalla von herausragender Bedeutung.

Grundlagen Schizophrenie

Das Wort Schizophrenie stammt aus dem Griechischen und bedeutet übersetzt so viel wie „Spaltung der Seele“. Der Begriff wurde 1908 erstmals von dem Schweizer Eugen Bleuler vorgestellt. Es handelt sich dabei um eine häufige und schwere psychiatrische Erkrankung, die sich durch ein Störungsmuster in den Bereichen Denken, Wahrnehmung, Ich-Funktion, Affektivität und Psychomotorik bemerkbar macht. Häufig mitbetroffen sind Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis. Bewusstseinslage und Orientierung sind in der Regel ungestört. Es werden allerdings viele verschiedene Erscheinungsformen unterschieden.

Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit im Leben an einer schizophrenen Psychose zu erkranken wird mit 1% beschrieben. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig, wobei auffällig ist, dass sich die Erstmanifestation bei Männern bevorzugt zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr bemerkbar macht und Frauen im Durchschnitt erst zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr erkranken. Männer sind somit im Durchschnitt früher betroffen als Frauen. Es wird angenommen, dass der Grund für dieses Phänomen in psychosozialen und neurohumoralen Faktoren, wie einer Schutzwirkung des Östrogens liegt.

Ätiologie

Die Frage nach der Entstehung einer Schizophrenie ist nicht eindeutig geklärt. Es wird angenommen, dass verschiedenste biologische, wie zum Beispiel genetische und metabolische Faktoren, sowie psychosoziale Einflüsse zusammen spielen. Dies wird im Diathese-Stress-Modell beschrieben, demnach ein bestimmtes Ausmaß von Stress bei einem vulnerablen Menschen eine Schizophrenie auslösen kann. Die Schwelle zum Ausbruch der Krankheit wird dabei durch Risiko- (z.B. mangelnde Resilienz) und Schutzfaktoren (z.B. soziale Unterstützung) beeinflusst. Die Folge der Stressbelastung ist eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, welche wiederum Einfluss auf den Neurotransmitterhaushalt des Gehirns hat. Auffallend häufig treten akute Schübe nach belastenden Lebensereignissen auf, die zum Beispiel aus einem Auszug aus dem Elternhaus, Heirat, Arbeitsplatzwechsel, oder Todesfälle in der Familie bestehen können.

Zwillingsversuche legten den Verdacht nahe, dass es eine genetische Komponente der Erkrankung gibt. Mittlerweile konnten eine Reihe von „Kandidatengen“ identifiziert werden, welche die Gesamtvulnerabilität leicht erhöhen können.

Untersuchungen der Gehirne von schizophrenen Patienten ergaben eine signifikante Häufung von Anomalien, die sich in einer geringeren Dichte von neuronalen Verknüpfungen in Bereichen des limbischen Systems, dem Temporallappen und der frontalen Hirnregion zeigten. Ebenfalls zeigten sich die Seitenventrikel erweitert.

Auch biochemische Veränderungen in der Verteilung der Neurotransmitter sind wohl für den Ausbruch einer Schizophrenie von Bedeutung. Derzeit stehen das dopaminerge, das serotonerge und das glutamaterge System in der Diskussion. In der „Dopamin Hypothese“ wird angenommen, dass mesolimbische, dopaminerge Neurone überaktiv sind und so die Positiv-Symptomatik der Erkrankung verursachen. Dafür spricht die antipsychotische Wirkung von Neuroleptika auf diese Symptome mittels Dopamin-Rezeptor-Blockade, bzw. die psychotische Wirkung dopaminergischer Substanzen, wie beispielsweise L-Dopa oder Amphetaminen. Das serotonerge System wird diskutiert, da aktivierende Substanzen, wie Lysergsäurediethylamid (LSD) psychotische Zustände hervorrufen können. Bei der Glutamat Hypothese wird davon ausgegangen, dass schizophrene Störungen durch eine Unterfunktion des glutamatergen kortikostriatalen und kortikomesolimbischen Systems hervorgerufen werden (Olney & Farber 1995). Mittlerweile konnten bei einigen Patienten mit Schizophrenie sogar Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren für Glutamat nachgewiesen werden, was zusätzlich eine auto-immune Komponente in Betracht ziehen lässt.

Zurzeit geht man davon aus, dass es wohl ein Zusammenspiel all dieser Ansätze ist, was verantwortlich für die Pathogenese der Schizophrenie ist.

Symptomatik

Bleuler teilte die Symptome in Grund- und akzessorische Symptome, welche heute weitestgehend der Plus- und Minussymptomatik entspricht. Positivsymptome sind starke Fehlinterpretationen und übersteigerte Wahrnehmung des Erlebten. Beispiele dafür sind inhaltliche Denkstörungen (z.B. Wahnbildung), Ich-Störung (z.B. durch Fremdbeeinflussungserleben), Sinnestäuschung (häufig akustische Halluzinationen) und motorische Unruhe. Die Minussymptomatik zeigt sich im Wegfallen vorher vorhandener Persönlichkeitsstrukturen, wie zum Beispiel durch dynamische Entleerung

(Affektverflachung), sozialem Rückzug und motorischen Defiziten (Minderung von Mimik und Gestik). Da viele dieser Symptome auch durch Auslöser, wie andere psychiatrische und strukturelle Hirnerkrankung, oder toxisch verursacht werden können, gestaltet sich die Diagnosestellung schwierig und kann sich vom Beginn der Erstsymptomatik deutlich verzögern. Um eine valide Diagnose treffen zu können, folgt die Klassifikation von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formkreis daher heutzutage den diagnostischen Leitlinien des ICD-10.

1. Symptome ersten Ranges

- a) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
 - b) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
 - c) Kommentierende oder dialogische Stimmen
 - d) Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
- und

2. Symptome zweiten Ranges

- e) Anhaltende Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten, begleitet von flüchtigen Wahngedanken oder überwertigen Ideen
- f) Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
- g) Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor
- h) „Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, verflachte oder inadäquate Affekte (siehe oben)

Für die sichere Diagnose einer Schizophrenie wird mindestens ein eindeutiges Symptom aus der ersten Gruppe benötigt, oder zwei Symptome aus der zweiten Gruppe.

Auch neuropsychologische Auffälligkeiten der Schizophrenie Patienten sind immer mehr ins Interesse der Forschung gerückt. So zeigten sich Defizite im Gedächtnis beim Erinnern an Geschichten, oder optische Designs. Zusätzlich scheint die Schlafarchitektur verändert zu sein.

Therapie

Der Schwerpunkt der Therapie einer Schizophrenie liegt in der Gabe von Neuroleptika. Der Hauptangriffspunkt der atypischen Neuroleptika liegt in der Blockierung der D2- und 5-HT₂-Rezeptoren der kortikalen und striatalen Neurone. Die konventionellen Neuroleptika blockieren dagegen hauptsächlich die D2-Rezeptoren, vermehrt der striatalen Neurone, was zwar zu einer Reduzierung der Positiv-Symptomatik führt, jedoch erhebliche Nebenwirkungen in Form von extrapyramidalen motorischen Störungen verursacht. Die atypischen Neuroleptika zeigen diese Nebenwirkung zwar auch, allerdings schwächer.

Neben der medikamentösen Therapie hat auch die nicht-medikamentöse Therapie in Form von Psychoedukation ihren Stellenwert gewonnen. Hierauf aufbauend können weitere Therapiestrategien, wie zum Beispiel Psycho-, Gruppen-, oder auch Bewegungstherapie angewendet und kombiniert werden um eine Tagesstruktur zu etablieren und die Rückkehr in die soziale Gesellschaft zu ermöglichen.

Prognose

Es existiert keine gute Studienlage zur Prognose einer Schizophrenie, jedoch bemerkte Bleuler bereits, dass eine ausgeprägte Negativsymptomatik einen schwereren Krankheitsverlauf und damit eine schlechtere Prognose zur Folge hat. Als problematisch gelten besonders schleichend beginnende Fälle, in denen die akuten Schübe zwar therapiert werden können, aber häufig eine Residual-Symptomatik in Form von Negativsymptomen zurückbleibt, oder die Psychose chronifiziert und zu schweren psychosozialen Einschränkungen führt. In diesem Zusammenhang ist auch die hohe Suizidrate der Erkrankten zu erwähnen, die in etwa 10 bis 15% beträgt und vor allem junge Männer betrifft.

Zusammenhänge von Schizophrenie, Schlaf- und Gedächtnisstörungen

Im folgenden Abschnitt soll näher auf die Zusammenhänge von Schizophrenie, Schlaf- und Gedächtnisstörungen eingegangen werden.

Schlafstörungen bei Schizophrenie

Das Schizophrenie-Patienten unter unterschiedlichsten Schlafstörungen leiden ist in der Literatur viel beschrieben. Einige Patienten gingen erst spät zu Bett und standen spät auf, wodurch sich der Tag-Nacht-Rhythmus verschob. Einige Patienten zeigten sogar einen völlig aufgehobenen Tag-Nacht-Rhythmus. In einer Studie von Haffmans und Kollegen 1994 klagten 37,6% der befragten Schizophrenie Patienten generell unter Schlafstörungen zu leiden, 26% hatten Einschlafprobleme und 16% litten am frühmorgendlichen Erwachen. Mit Hilfe der Polysomnographie wurden viele verschiedene Veränderungen der Schlafarchitektur entdeckt. Es wird über verminderte Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz, erhöhte Einschlaflatenz, vermehrte und verlängerte Wachperioden und damit verbundene Unterbrechung der Schlafkontinuität berichtet (Tandon, 1992; Keshavan, 1998; Maixner, 1998) und dass die Tiefschlafanteile vermindert sind (Hiatt et al., 1985; Keshavan et al., 1998; Göder et al., 2004). Verschiedene Arbeitsgruppen sahen auch Unterschiede in der Ausprägung der Schlafspindeln. Hier ging man früher von einer erhöhten Schlafspindeldichte aus (Hiatt et al., 1985), später von einer unveränderten (Poulin et al., 2003) und heute eher von einer erniedrigten (Ferrarelli et al., 2007 und 2010; Manoach et al., 2010; Seeck-Hirschner et al., 2010). Es gibt auch Vermutungen, dass die Schlafarchitektur durch die chronische Einnahme von Neuroleptika generell beeinflusst wird (Lauer, 1997). Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Verminderung des Tiefschlafanteils für die Schizophrenie nicht spezifisch ist und auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie der Major Depression beobachtet werden konnte (Keshavan et al, 1990; Benca et al, 1992). Obwohl es auch Berichte über Störungen des REM-Schlafes gab, in Form verringerter REM-Latenz (Tandon et al., 1992; Poulin et al., 2003) und erhöhter REM-Dichte (Yang und Winkelman, 2006), konnten diese in Meta-Analysen nicht bestätigt werden (Benca et al., 1992; Chouinard et al., 2004).

Einflüsse von Schlafstörungen auf das Gedächtnis

Viele Untersuchungen haben ergeben, dass der Schlaf einen großen Einfluss auf die Verfestigung von Gedächtnisinhalten hat, was zusammengefasst als Gedächtniskonsolidierung bezeichnet wird. Dabei wurde herausgefunden, dass durch selektiven REM-Schlafentzug das prozedurale Gedächtnis negativ beeinflusst wird, jedoch selektiver Tiefschlafentzug im Gegensatz zum ungestörten Schlaf, keinen Einfluss auf dieses zeigte (Karni et al., 1994). Für das deklarative Gedächtnis verhält es sich genau anders herum. In einer Studie in der sich Patienten Wortpaare merken mussten, wurde eine bessere Gedächtnisleistung registriert, wenn die Patienten die Worte vor der ersten, Tiefschlaf reichen Nachthälfte gelernt haben, als vor der zweiten, eher REM-Schlaf haltigen Nachthälfte (Philal und Born, 1997). Daraus wurde gefolgert, dass der Tiefschlaf entscheidend für das deklarative Gedächtnis ist und der REM-Schlaf für das prozedurale Gedächtnis. In jüngster Zeit sind auch die Effekte der Schlafspindeln auf das Gedächtnis in den Fokus der Forschung gerückt. Studien belegten, dass Probanden, welche vor dem Schlafen Wortpaare wiederholen sollten, eine erhöhte Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2 zeigten (Gais 2002; Schabus 2004). Es konnte außerdem beobachtet werden, dass speziell über denen durch Lernleistung geforderten Hirnarealen, vermehrt Schlafspindeln abgeleitet werden konnten (Johnson 2012) und das die Anzahl der Schlafspindeln linear positiv mit einer höheren Merkfähigkeit und Intelligenztestung korrelierten (Fogel 2007).

Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie

Kognitive Funktionsstörungen werden oft bei Schizophrenie Erkrankungen beschrieben (Goldberg et al., 1993; Kenny und Meltzer, 1991; Randolph et al., 1993; Saykin et al., 1991). Besonders scheinen das deklarative Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Sprache betroffen zu sein (Goldberg et al., 1988; Elvevag et al., 2002). Häufig sind es die ersten Symptome und können die Prognose der Patienten beeinflussen (Greene, 2000; Schéerer, 2003; Hofer, 2006). Es wurde zuerst vermutet, dass die Ursache dieser kognitiven Funktionsstörungen in der Positiv-Symptomatik liegt. Dies konnte allerdings in einer Studie von Nuechterlein und Kollegen, 1986 widerlegt werden, in welcher psychotische und nicht-psychotische Patienten untersucht wurden. Es wurde festgestellt, dass die kognitiven Beeinträchtigungen stabil waren und unabhängig von dem Vorhandensein einer Positiv-Symptomatik auftauchten. Ebenfalls wurde nachgewiesen, dass diese Gedächtnisstörungen nicht von Alter, Medikation, Dauer der Erkrankung oder Schwere der Psychopathologie abhängig waren (Aleman et al., 1999). Der Anteil des REM-Schlaf abhängigen, prozeduralen Gedächtnis scheint dagegen bei Schizophrenie Patienten nicht so stark beeinträchtigt zu sein (Scherer et al., 2003).

Material und Methodik

Studienteilnehmer

Es wurden für die Studie insgesamt 34 Personen getestet.

16 von ihnen sind an einer Schizophrenie erkrankt, welche unter anderem mit einer Untersuchung durch einen erfahrenen Psychiater und mit Hilfe der PANSS-Beurteilung verifiziert wurde. Diese 16 Schizophrenie-Patienten bilden die Patienten-Gruppe und sind im Zentrum für Integrative Psychiatrie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) in stationärer oder ambulanter Behandlung gewesen. Sie waren allesamt voll geschäftsfähig und in der Lage den Studienablauf zu verstehen.

Bei den anderen 18 Studienteilnehmern handelt es sich um freiwillige, gesunde Kontrollprobanden. Diese bilden die Kontroll-Gruppe.

Einschlusskriterien

- Patienten (männlich und weiblich) mit einer paranoiden Schizophrenie (Patienten sind mit dem zugelassenen Neuroleptikum Amisulprid oder einem anderen Antipsychotikum stabil behandelt)
- Alter zwischen 18-45 Jahren
- Schriftliche Zustimmung des Patienten
- Gesunde Probanden im Alter von 18-45 Jahren ohne psychiatrische, somatische und neurologische Auffälligkeiten

Ausschlusskriterien

- Aktuelle Einnahme von Drogen
- Demenz nach ICD: 10 oder andere Erkrankungen, die mit einer Störung der Gedächtnisfunktionen einhergehen
- gleichzeitiges Vorliegen chronischer Erkrankungen, konsumierender Erkrankungen
- schwere Blutbildungsstörungen, Vitaminmangelerkrankungen
- Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz
- Allgemein- und Ernährungszustand der Studienteilnahme unverhältnismäßig erscheinen lassen
- Schlafapnoesyndrom, Myasthenia gravis
- Einnahme zusätzlicher Medikamente, welche den Schlaf oder die Gedächtnisleistungen beeinflussen (bspw. Benzodiazepine).

Dem Antrag zur Durchführung dieser klinischen Forschungsarbeit wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der CAU Kiel stattgegeben. Jeder Teilnehmer wurde vor Studienbeginn ausführlich aufgeklärt und hat eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Studiendesign

Für diese klinische Studie erhielt jeder Teilnehmer jeweils eine Gedächtnistestung unter Schlaf- und eine Gedächtnistestung unter Wach-Bedingungen. Welcher Proband mit welcher Testbedingung (Schlaf- oder Wachbedingung) begann wurde randomisiert verteilt, ebenso welches IAPS-Set (s.u.) verwendet wird. Zwischen den beiden Testungen wurde ein zeitlicher Abstand von einer Woche eingehalten.

Die Ergebnisse der Wachbedingung werden in einer anderen Arbeit berichtet.

Testung unter Schlafbedingungen

Für die Testung unter Schlafbedingungen verbringt jeder Studienteilnehmer 2 Nächte in Folge im Schlaflabor des Zentrums für integrative Psychiatrie des UKSH. Die erste Nacht, die Adaptationsnacht, dient hierbei zur Gewöhnung des Probanden an die fremde Umgebung und der Verkabelung durch den Polysomnographen. Zusätzlich werden dadurch im Vorfeld Information zur Qualität des Schlafes gesammelt und bis dahin unbekannte Schlafpathologien erkannt, welche zum Ausschluss aus der Studie führen würden.

Die zweite Nacht, die Testnacht, dient der Datengewinnung. Hier erfolgt die eigentliche Gedächtnistestung unter Schlaf-Bedingungen.

Um den Studienteilnehmern trotz der Montage der Apparatur für die Polysomnographie ihre persönlichen Schlafgewohnheiten zu ermöglichen, wird jeder von ihnen für 20:00 Uhr einbestellt. Zwischen 21:30 Uhr und 23:00 Uhr gehen die Teilnehmer ins Bett und werden gegen 6:30 Uhr wieder geweckt.

Eine Studiennacht hat folgenden Ablauf:

Abend:

Den Studienteilnehmern wird die Apparatur zur Polysomnographie Erhebung montiert. Anschließend füllen sie den Pittsburgh-Schlaffragebogen (PSQI) und das Abendprotokoll aus, welche zur Einschätzung der Schlafgewohnheiten und Befindlichkeit der Studienteilnehmer benötigt werden. Bevor nun die eigentliche Gedächtnistestung beginnt müssen alle Teilnehmer zur Überprüfung ihres Kurzzeitgedächtnisses, Zahlenfolgen nachsprechen, daraufhin startet der erste Teil der Gedächtnistestung unter Schlafbedingungen. Den Teilnehmern werden nun die IAPS-Bilder gezeigt welche sie sich einprägen und auf einer 9-stufigen Skala (SAM siehe Anhang) in puncto Erregtheit (Arousal) bewerten sollen. Geben die Probanden an ins Bett gehen zu wollen wird eine Bioeichung inklusive Kontrolle der Impedanzen des Polysomnographen vorgenommen und das Licht gelöscht.

Morgen:

Am Morgen werden die Probanden gegen 6:30 Uhr geweckt. Nach einer halben Stunde wird das Zahlennachsprechen wiederholt und die Bilderfolge für den Abruf vorgeführt. Neben den Bildern des Vorabends werden randomisiert, gleichviele, ungesehene, denen des Vorabend ähnelnden Bilder vorgeführt. Hier sollen die Studienteilnehmer lediglich entscheiden welche Bilder sie bereits am Vorabend gesehen haben und welche Bilder sie zum ersten Mal sehen. Danach ist die Gedächtnistestung unter Schlaf-Bedingungen abgeschlossen.

Testung unter Wachbedingungen

Für die Tests unter Wachbedingungen wird jeder Studienteilnehmer gegen 9:00 Uhr morgens ins Schlaflabor einbestellt um sich die IAPS-Bilder einzuprägen. Die Teilnehmer sollen nun ihrem gewohnten Alltag Folge leisten. 10 Stunden nach der Präsentation wird die Gedächtnisleistung abgerufen.

Ein Studientag hat folgenden Ablauf

Morgen

Zur Einschätzung des Schlafverhaltens der letzten Tage wird eine Abänderung des Kieler Morgenprotokolls ausgefüllt, das Kurzzeitgedächtnis wird mit Hilfe des Nachsprechens einer Zahlenfolge überprüft. Nun werden die IAPS-Bilder präsentiert, welche sich eingepägt und bewertet werden sollen.

Abend

Zur Einschätzung des verlebten Tages wird eine Abänderung des Kieler Abendprotokolls ausgefüllt, das aktuelle Kurzzeitgedächtnis wird erneut mit Hilfe des Zahlennachsprechens überprüft. Nun wird die Gedächtnisleistung mit Hilfe der IAPS-Bilder überprüft. Danach ist die Testung unter Wachbedingungen abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Wachbedingung werden in einer anderen Arbeit berichtet.

Psychopathologie

Zur Einschätzung der Psychopathologie der schizophrenen Patienten wird die Positiv und Negativ Symptom Skala (PANSS) von Kay et al. (1989) verwendet. Sie setzt sich aus drei Skalen zusammen. Einer Skala der Positiv-Symptome (7 Items), einer Skala der Negativ-Symptome (7 Items) und einer Skala der allgemeinen Psychopathologien (16 Items). Hierbei werden pro Symptom Punkte von 1 bis 7 vergeben, wobei 1 für nicht vorhanden und 7 für extrem ausgeprägt steht. Je höher also die erreichte Punktzahl ist, desto stärker ist auch die Pathologie. Die Summation aller vergebenen Punkte ergibt die PANSS Gesamtpunktzahl und kann Werte zwischen 30 und 210 annehmen.

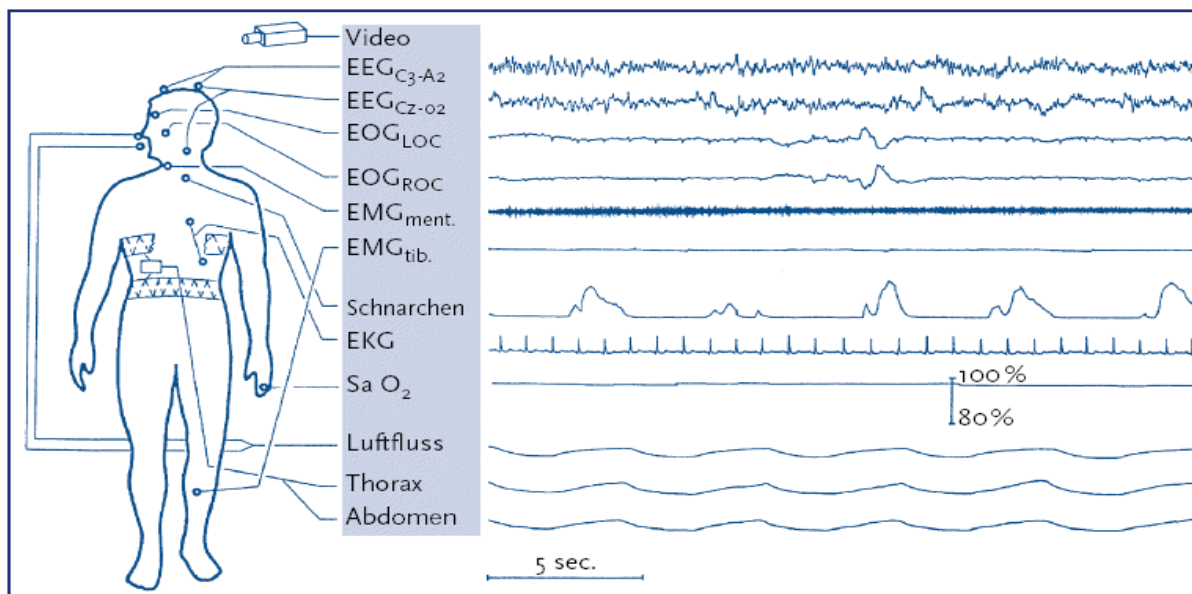
Tabelle 1: Positive and Negative Syndroms Scale (Kay et al., 1989)

Skala der Positiv-Symptome	Skala der Negativ-Symptome	Skala der allgemeinen Psychopathologien
7 Items (7-49 Punkte)	7 Items (7-49 Punkte)	16 Items (16-112 Punkte)
<ul style="list-style-type: none"> • Wahnvorstellung • konzeptionelle Desorganisation • Halluzinationen • Hyperaktivität • Grandiosität • Misstrauen • Feindseligkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Abstumpfung • emotionaler Rückzug • Minderung der Fähigkeit zu Wechselbeziehungen • passiver/apathischer, sozialer Rückzug • Schwierigkeiten im abstrakten Denken • Mangel an Spontanität und Redefluss • stereotypes Denken 	<ul style="list-style-type: none"> • somatische Beschwerden • Ängstlichkeit • Schuldgefühle • Anspannung • Manieriertheit und Gehabe • Depression • motorische Retardierungen • Unkooperativität • ungewöhnliche Gedanken Inhalte • Desorientierung • schlechte Aufmerksamkeit • Mangel an Urteil und Einsicht • Störung des Wollens • schlechte Impulskontrolle • Voreingenommenheit • aktive soziale Vermeidung
PANSS Gesamtpunktzahl: Summation aller vergebenen Punkte (Minimum 30 Punkte; Maximum 210 Punkte)		

Polysomnographie

Die Ableitung des Schlafes und dessen Auswertung geschieht nach den Kriterien des AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) und setzt sich in der Testnacht aus Elektroencephalogramm (EEG), Elektroofukulogramm (EOG), Elektromyographie (EMG) und Elektrokardiographie (EKG) zusammen. Zusätzlich werden in der Eingewöhnungsnacht, zum Ausschluss unerkannter Schlafpathologien, der oronasale Luftfluss sowie die Atemanstrengung abgeleitet, mittels Thermistoren und Staudruckmessung, sowie piezokeramischen Dehnungsgürteln an Thorax und Abdomen. Zur Kontrolle der Sauerstoffsättigung dient ein Pulsoximeter an einem beliebigen Langfinger und die PLMS (periodic limb movements in sleep) werden über zwei EMG's jeweils über den Mm. Tibiales anteriores detektiert.

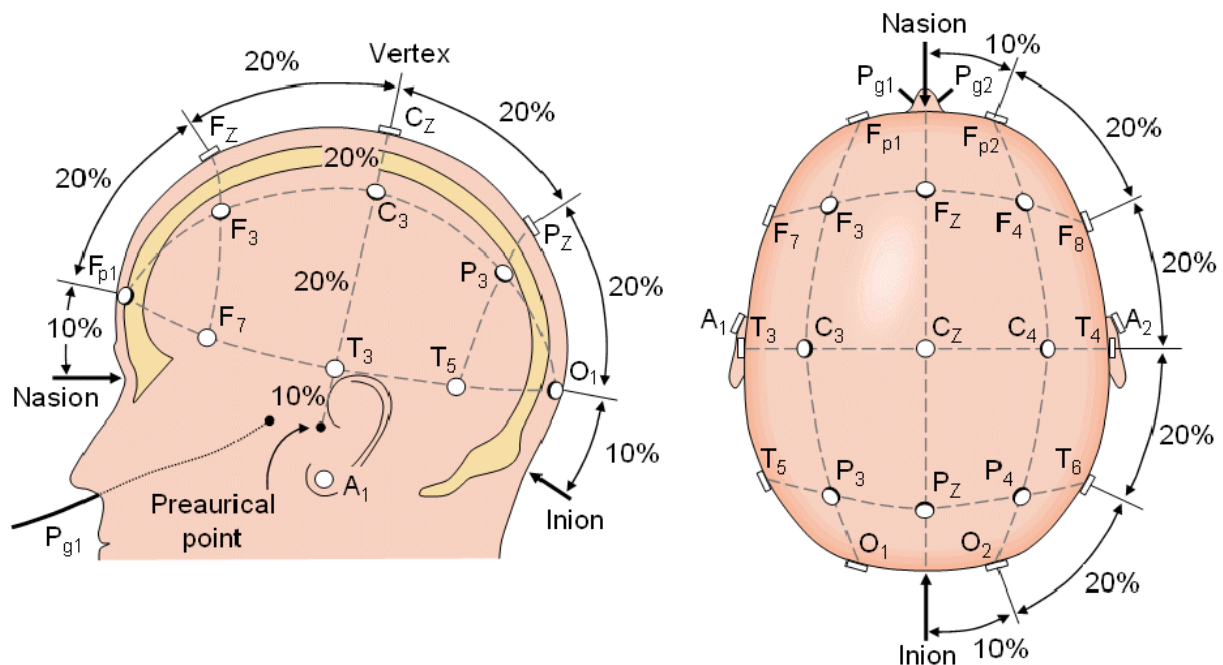
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Ableitungen der Polysomnographie in der Eingewöhnungsnacht



EEG

Es werden nach dem internationalen Ten-Twenty-System sechs Elektroden geklebt (F4, F3, C4, C3, O2, O1) und zwei jeweils links und rechts auf das Mastoid (A1, A2), aus welchen sich folgende Ableitungen ergeben: F4-A1, C4-A1, O2-A1 und als Backup: F3-A2, C3-A2, O1-A2. Die Elektroden auf dem linken und rechten Mastoid A1 und A2 dienen hierbei jeweils als Referenz Elektroden (siehe Abbildung). Es handelt sich dabei um eine Unipolare-Längsreihen-Ableitung, welche ermöglicht bestimmte Graphoelemente (Besondere Muster im EEG) zu erkennen.

Abbildung 4: EEG-Standardableitung-Elektrodenposition nach dem internationalen 10/20 System



EOG

Durch eine Potentialdifferenz zwischen Cornea und Retina ist es möglich die Augenbewegung zu registrieren. Die Elektroden werden hierfür lateral des linken bzw. rechten Auges aufgeklebt, wobei sie in der Vertikalen um 1 cm voneinander versetzt sein müssen. Dadurch ist es möglich die Augenbewegung in horizontaler und vertikaler Richtung zu registrieren. Als Referenz dienen wieder die Elektroden am Mastoid

EMG

Es werden zwei Elektroden auf dem M. submentalis, jeweils links und rechts und eine Elektrode auf dem M. mentalis über der Kinnschuppe geklebt. Hierbei wird eine bipolare Ableitung vom M. mentalis nach M. submentalis vorgenommen. Die verbleibende Elektrode am M. submentalis dient lediglich als Backup-Elektrode. So kann die Atonie der Skelettmuskulatur während des REM-Schlafes und die stadienabhängige Amplitude der Muskelspannung dargestellt werden.

EKG

Zur Erkennung von Herzrhythmusveränderungen in Bezug auf andere PSG-Parameter wird ein einkanaliges EKG aufgezeichnet. Die Elektroden hierfür werden jeweils links und rechts in der Medioklavikularlinie etwa 2-3cm unterhalb der Clavicula befestigt.

Z,GND

Zwei Elektroden werden parallel auf die Stirn geklebt, Sie dienen der Erdung der anderen Elektroden

Für sämtliche Polysomnographien wurde das funkgesteuerte polysomnographische Aufzeichnungssystem SOMNOscreen™ plus und die dazugehörige Analysesoftware DOMINO verwendet (Firma Somnomedics).

Fragebogen zur Erhebung Demographischer Daten

Vor Beginn der Versuche, füllte jede Versuchsperson einen Fragebogen aus, um demographische Daten wie Alter, Geschlecht und Bildungsstand der Versuchspersonen zu erheben. Für den Bildungsstand wurde der höchste erreichte Schulabschluss erfragt. Darüber hinaus wurde hier der für die Versuchspersonen spezifische Code eingetragen, welcher sowohl eine Anonymisierung der erhobenen Daten als auch eine spätere Zuordnung weiterer Daten gewährleistet.

Schlaffragebögen

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI (Buysse, 1989) erfragt retrospektiv für 2 Wochen, die subjektive Empfindung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikationen, sowie die Tagesmüdigkeit. Er besteht insgesamt aus 18 Items, die jeweils einen Wert zwischen 0 und 3 annehmen können. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summation der einzelnen Items und kann einen Wert zwischen 0 und 21 annehmen, wobei ein höherer Wert einer vermindert Schlafqualität entspricht.

Abend- und Morgenprotokoll

Das Abend- und Morgenprotokoll von der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin) erfasst das Schlaf- Wachverhalten der letzten 24 Stunden. Es wird von jedem Studienteilnehmer für jede Nacht die er im Schlaflabor verbringt ausgefüllt. Das Abendprotokoll besteht aus 8 Items zu den Themen Befindlichkeit, Tagesablauf und den Konsum von Genussmitteln. Das Morgenprotokoll erfasst 11 Items und erfragt das aktuelle Befinden, die subjektive Schlafqualität und Einschlafzeit und die Einnahme von Medikamenten. Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto besser fühlt sich der Studienteilnehmer.

Morgen- und Abendprotokoll

Das Morgen- und Abendprotokoll wird von jedem Studienteilnehmer während der Gedächtniskonsolidierung unter Tagesbedingungen ausgefüllt und ist eine kürzere Abwandlung des Abend- und Morgenprotokoll von der DGSM und dient ebenfalls der Erfassung des Schlaf- Wachverhalten der letzten 24 Stunden. Das Morgenprotokoll besteht aus 2 Items, welche das aktuelle Befinden und die subjektive Einschätzung der Schlafqualität der letzten Nacht erfragen. Auch das Abendprotokoll besteht aus 2 Items, welche ebenfalls Aufschluss über das aktuelle Befinden und die Einschätzung der Tagesform liefern.

HAWIE-R Zahlennachsprechen

Dieser Test dient der Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses und der aktuellen Lern- und Merkfähigkeit. Er wird zu Beginn jeder Lern- und Abrufeinheit durchgeführt. Es wird der Versuchsperson eine Abfolge von Ziffern vorgelesen, welche in korrekter Reihenfolge nachgesprochen werden müssen. Es wird mit drei Ziffern begonnen. Bei jeder korrekten Antwort verlängert sich die Reihenfolge um eine Ziffer. Versagt die Versuchsperson wird eine veränderte Zahlenfolge der gleichen Ziffern-Länge vorgetragen. Sollte auch beim 2. Mal die Folge nicht richtig wiederholt werden, ist dieser Teil beendet; der Test geht in den 2. Teil über, bei welchem die Zahlen rückwärts wiederholt werden müssen. Es wird mit zwei Ziffern begonnen, die Abbruchkriterien bleiben die gleichen. Für jede Ziffernfolge, die bei dem ersten Versuch korrekt wiederholt wird gibt es zwei Punkte, beim zweiten Versuch einen Punkt. Je höher die erreichte gesamt Punktzahl, desto besser ist die aktuelle Lern- und Merkfähigkeit.

IAPS Bilder-Gedächtnistest

Es handelt sich hierbei um einen Gedächtnistest, welcher speziell die Leistungen des emotionalen Gedächtnisses überprüft. Die Bilder dafür stammen größtenteils aus dem International Affective Picture System (IAPS), für welches bereits umfassende Daten in Bezug auf die affektive Qualität vorliegen (Lang et al., 2005). Es wurden zwei Bildersets erstellt die sich in Bezug auf Arousal und Valenz gleichen. Jedes Set besteht aus 220 Bildern die sich zu gleichen Anteilen aus emotionalen und neutralen Bildern zusammensetzen. Der Versuchsperson werden zunächst 110 von diesen Bildern (55 neutrale und 55 emotionale Bilder) gezeigt, sie erscheinen jeweils für 1,5 Sekunden auf dem Bildschirm. Sie sollen sich eingepägt und mit Hilfe des Self-Assessment Manikin (SAM), welches sich nach jedem Bild anschließt, in puncto Erregtheit bewertet werden. Diese Bilder bilden die „Targets“. Zum Abruf, ca. 10 Stunden später, werden diese mit den restlichen 110 Bildern (55 neutrale und 55 emotionale Bilder), den Distraktoren, präsentiert. Pro Bilder-Set ähnelt jedem Target ein Distraktor in Hinsicht auf den dargestellten Inhalt, Arousal und Valenz. Die Anordnung der Bilder wurde hierfür randomisiert. Auch hier werden die Bilder für 1,5 Sekunden präsentiert. Die Versuchsperson wird nach jedem Bild aufgefordert sich zu entscheiden ob sie dieses Bild in der Lernsession bereits gesehen hat, oder nicht. Hierdurch konnten die Daten zur Hitrate, False-Alarm-Rate und Accuracy generiert werden. Die Hitrate stellt den prozentualen Anteil der Targets dar, die als „alt“ bzw. bekannt wieder erkannt wurden. Die False-Alarm-Rate ergibt sich aus dem prozentualen Anteil der Distraktoren die fälschlicherweise als „alt“ oder bekannt bezeichnet wurden. Aus der Differenz dieser beiden Werte errechnet sich die Accuracy (Genauigkeit)

Testablauf des IAPS Bilder-Gedächtnistest:

1. Präsentation/Lernsession:

- Instruktion in den Ablauf und die Anforderungen des Test
- Probedurchgang bestehend aus drei zu bewertenden Bildern (Bewertungsskala SAM) (Daten gehen nicht in die Auswertung ein)
- Klärung der ggf. im Probedurchgang aufgetretenen Fragen
- Start der Bilderpräsentation:
Fixationskreuz (0,5 Sec.) → Bildpräsentation (1,5 Sec.)
→ Bewertungsskala (SAM) → Bewertung durch den Probanden

2. Präsentation/Abrufsession

- Instruktion in den Ablauf und die Anforderungen des Test
- Probedurchgang bestehend aus drei Bildern die als „neu“ oder „alt“ eingeteilt werden sollen (Daten gehen nicht in die Auswertung ein)
- Klärung der ggf. im Probedurchgang aufgetretenen Fragen
- Start der Bilderpräsentation:
Fixationskreuz (0,5 Sec.) → Bildpräsentation (1,5 Sec.)
→ Bewertungsaufforderung „neu“ oder „alt“ → Bewertung durch den Probanden

Für diese Bilderpräsentation mit anschließendem Bewertungssystem wurde eine für Psychologen entwickelte Software namens E-Prime (Psychology Software Tools, Inc. Pittsburgh, PH; <http://pstnet.com>) auf einem ASUS X50R Notebook genutzt.

Schlafauswertung

Ein Schlafprotokoll, inklusive Hypnogramm in dem die gewonnen Schlafdaten in Epochen von 30 Sekunden eingeteilt werden erfolgt durch eine erfahrene, medizinisch-technische Assistentin, die gegenüber den anderen Ergebnissen verblindet ist. Es erfolgt eine Einteilung der einzelnen Schlafstadien N1 (Schlafstadium 1), N2 (Schlafstadium 2), N3 (Tiefschlaf) und REM-Schlaf. Daraus gingen die Parameter Gesamtschlafzeit, Gesamtlänge der einzelnen Schlafstadien, die gesamte im Bett verbrachte Zeit und die Einschlaflatenz, welche die bis zum ersten Erreichen von Schlafstadium 1 vergangene Zeit beschreibt, hervor.

Statistik

In der deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte \pm Standardabweichungen (SD) angegeben. Um Unterschiede in den Schlafstadien und Schlafspindeldichten zwischen Schizophrenie-Patienten und Kontrollen zu bewerten, wurden einzelne Mittelwerte bei Vorliegen von Normalverteilung mit dem Student`s t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes wurde geprüft, ob die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen (Patienten und Kontrollen) gleich war. Korrelationen zwischen Erkennungsgenauigkeit (recognition accuracy) und Schlafparameter wurden mit der Pearson`s Korrelationsanalyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die Datenanalyse wurde mit SPSS für Windows, Version 22.0 (IBM Corp Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Studienkollektiv

Von den 34 getesteten Personen wurden lediglich 32 für den Ergebnisvergleich herangezogen. Das zur statistischen Auswertung herangezogene Kollektiv besteht also aus 16 Patienten und 16 Probanden. Ein Proband wurde wegen eines während der Studie diagnostizierten Schlaf-Apnoe-Syndroms (Apnoe-Hypopnoe-Index $>5/h$) aus dem Kontrollkollektiv ausgeschlossen, gleiches gilt für einen anderen Probanden auf Grund einer zu geringen Gesamtschlafzeit in der Testnacht von 4 Stunden und 43 Minuten.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 16 Individuen mit der Diagnose einer Schizophrenie zusammen, 14 mit dem Subtyp einer paranoiden Schizophrenie, zwei mit dem Subtyp einer schizoaffektiven Schizophrenie. Der Großteil von ihnen befand sich zum Zeitpunkt der Testung in einer stationären Behandlung (N = 13), ein kleiner Teil wurde ambulant behandelt (N = 3). Zum Zeitpunkt der Testung wurden zur Quantifizierung der Psychopathologie der Schizophrenie, zu jedem Patienten ein aktueller PANSS-Score ermittelt. Der Mittelwert des Summenscore liegt bei 57,3 (Spannweite: 46-75). Der Mittelwert der Dauer der Erkrankung betrug 6 ± 4 Jahre (Spannweite: 1-10 Jahre; siehe Tabelle 2).

In Tabelle 3 werden die neuroleptische Medikation, sowie die Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Testung dargestellt. Alle Patienten waren medikamentös stabil eingestellt. Die meisten wurden mit atypischen Neuroleptika behandelt (N = 15), ein Patient erhielt das klassische Neuroleptikum Flupentixol (Fluanxol). Fünf Patienten erhielten eine psychopharmakologische Begleitmedikation mit Citalopram (Cipramil; N = 2), Promethazin (Atosil; N = 1), Biperiden (Akineton; N = 1) und Lorazepam (Tavor; N = 1). Aus der Spalte „Studienablauf“ wird erkennbar ob der Patient die Testung mit der Schlaf- oder Wachbedingung begonnen hat und mit welchem IAPS-Bilder Set gestartet wurde.

Tabelle 2: Patientenkollektiv N = 16, Alters- und Geschlechtsverteilung, Testverteilung, Diagnose nach ICD-10, Begleitdiagnose und PANSS

Patienten ID	Dauer der Erkrankung (in Jahren)	Alter (in Jahren)	Geschlecht	PANSS		
				Positiv	Negativ	Allgemein
1p	3	32	m	14	15	29
5p	10	35	m	15	21	39
8p	1	24	m	17	13	30
9p	ca. 10	42	w	14	12	32
10p	ca. 4	20	w	16	19	35
11p	1	37	m	7	14	25
12p	2	24	m	10	17	28
13p	7	26	m	14	17	28
15p	9	40	w	13	11	23
17p	3	21	m	7	17	27
19p	8	25	w	7	20	25
20p	10	29	m	9	15	32
22p	10	29	w	15	11	24
28p	8	31	w	11	15	26
30p	1	29	w	18	15	28
32p	10	27	m	20	15	32

m = männlich

w = weiblich

PANSS: Liste der Positiv- und Negativsymptomatik (Kay, 1989)

Tabelle 3: Medikamente der Patienten während der Nacht- und der Tagetestung, Darstellung, mit welcher Testbedingung (Schlaf/Wach) und mit welchem Bilderset (Set1/Set2) gestartet wurde

Studien- ablauf	P-ID	Medikation
TK/Set1	1p	Fluanxol 10mg
NK/Set2	5p	Seroquel 500mg Cipramil 20mg
NK/Set1	8p	Solian 600mg Ibuprofen 800mg Gastrozepin 50mg Pantozol 40mg Fragmin p Forte 5.000 IE
NK/Set2	9p	Leponex 175mg Gastrozepin 50mg
NK/Set1	10p	Clozapin 225mg Risperdal 4mg
TK/Set1	11p	Aripiprazol 5mg Olanzapin 10mg
TK/Set1	12p	Solian 800mg Zyprexa 10mg
TK/Set1	13p	Solian 800mg Zyprexa 20mg Akineton 4mg
NK/Set2	15p	Zyprexa 15mg Tavor 0,5mg
NK/Set2	17p	Zyprexa 12,5mg Solian 600mg
NK/Set1	19p	Clozapin 5mg Amisulprid 600mg
TK/Set2	20p	Solian 1000mg Zyprexa 5mg
TK/Set1	22p	Olanzapin 5mg Amisulprid 500mg
TK/Set2	28p	Solian 400mg Risperdal 5mg L-Thyroxin 75
NK/Set1	30p	Risperdal 3mg Atosil 25mg Cipramil 20mg
TK/Set1	32p	Clozapin 300mg

Studienablauf = Rotationstyp der Testbedingung
TK = Mit Wachbedingung begonnen
NK = Mit Schalfbedingung begonnen
Set1 = Mit dem IAPS-Test-Set 1 begonnen
Set2 = Mit dem IAPS-Test-Set 2 begonnen
P-ID = Patienten ID

Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv bildet sich aus 16 freiwilligen, gesunden Probanden, welche über Aushänge aus der hiesigen Bevölkerung rekrutiert wurden. Keiner von ihnen litt an psychiatrischen, somatischen, oder neurologischen Krankheiten und alle verneinten die Einnahme von psychoaktiven Substanzen.

Aus Tabelle 4 sind Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden ersichtlich. Es handelt sich um neun weibliche und sieben männliche Testteilnehmer. Der Mittelwert des Alters der Kontrollgruppe beträgt $28,25 \pm 6,07$ Jahre (Spannweite: 22 – 39 Jahre). Die Spalte Studienablauf gibt Aufschluss darüber ob der Test mit Tages- oder Nachtbedingung begonnen und welches IAPS-Bilder Set zuerst verwendet wurde.

Tabelle 4: Gesunde Kontrollgruppe N = 16, Test-, Alters- und Geschlechtsverteilung, Darstellung, mit welcher Testbedingung (Schlaf/Wach) und mit welchem Bilderset (Set1/Set2) gestartet wurde

Probanden ID	Studienablauf	Alter	Geschlecht
2g	NK / Set 1	26	M
3g	TK / Set 1	25	W
4g	NK / Set 1	30	M
7g	NK / Set 1	25	W
16g	NK / Set 2	37	W
18g	TK / Set 2	27	M
21g	NK / Set 2	31	M
24g	TK / Set 2	25	W
25g	TK / Set 2	38	W
26g	NK / Set 1	39	M
27g	TK / Set 1	19	W
29g	TK / Set 1	30	M
34g	NK / Set 1	23	W
35g	NK / Set 2	22	W
36g	TK / Set 2	22	M
37g	TK / Set 1	33	W

- m = männlich
- w = weiblich
- TK = Beginn mit Tagestestung
- NK = Beginn mit Nachttestung
- Set 1 = Beginn mit Bildergedächtnistest Set 1
- Set 2 = Beginn mit Bildergedächtnistest Set 2

Vergleich des Patienten- und Kontrollkollektivs

Tabelle 5 vergleicht das Patienten- mit dem Kontrollkollektiv. Gegenübergestellt sind die Mittelwerte von Lebensalter, Schulbildungsjahren und des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Es wurde bei der Rekrutierung darauf geachtet, dass sich die beiden Gruppen in puncto Alter und Schulbildung möglichst wenig voneinander unterscheiden. Das Alter der erkrankten Studienteilnehmer betrug im Mittel $29,44 \pm 6,45$ Jahre, das der gesunden $28,25 \pm 6,07$ Jahre. Der Mittelwert der Schulbildungsjahre betrug bei den Patienten $10,5 \pm 1,83$ Jahre, bei den Kontrollen $10,75 \pm 1,34$ Jahre. Der durchgeführte zweiseitige, unpaare T-Test lieferte für das Lebensalter einen p-Wert von 0,60 und für die Schulbildung einen p-Wert von 0,66. Es findet sich in diesen Punkten also kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv.

Mittels PSQI wurde die subjektive Schlafqualität der letzten zwei Wochen aller Studienteilnehmer erfragt. Der Mittelwert der Patienten lag hier bei $7,25 \pm 3,21$, der der gesunden Probanden bei $4,38 \pm 2,06$. Es ergibt sich daraus ein p-Wert von 0,005, was auf eine signifikant schlechtere, subjektive Schlafqualitätseinschätzung der Patienten hinweist.

Tabelle 5: Vergleich des Studienkollektivs in Alter, Schulbildung und Schlafqualität der letzten zwei Wochen

	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)		p-Wert
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	
Lebensalter in Jahren	29,4	$\pm 6,5$	28,3	$\pm 6,1$	0,60
Schulbildung (SBJ)	10,5	$\pm 1,8$	10,8	$\pm 1,3$	0,66
Schlafqualität (PSQI)	7,3	$\pm 3,2$	4,4	$\pm 2,1$	0,005
Weiblich/Männlich	N = 7 / 9		N = 9 / 7		0,5 §

Zweiseitig unpaarer T-Test

PSQI: Summenwerte des Pittsburgh Sleep Quality Index

SBJ: Schulbildungsjahre

§: Chi-Quadrat-Test

Schlaffragebögen

Bei den Abend- und Morgenprotokollen werden lediglich die Mittelwerte der Daten aus der Testnacht der Versuchsteilnehmer angegeben.

Der Vergleich der Mittelwerte der Stimmung am Morgen und am Abend von Patienten und Gesunden lieferte p-Werte von 0,55 am Abend und 0,55 am Morgen. Es ergab sich also kein signifikanter Unterschied. Morgens war die Stimmung bei den beiden Gruppen geringfügig schlechter.

Die Patienten fühlten sich im Mittel abends und morgens etwas wacher als die gesunde Kontrollgruppe. Es ergaben sich Mittelwerte bei der abendlichen Müdigkeit von $3,94 \pm 0,85$ auf Seiten der Patienten und $3,44 \pm 1,21$ für die Kontrollgruppe. Die Mittelwerte der morgendlichen Müdigkeit lauten für die Patienten $3,75 \pm 0,86$ und für die Kontrollen $3,69 \pm 1,54$. Die p-Werte von 0,19 (Müdigkeit abends) und 0,89 (Müdigkeit morgens) lassen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Die Mittelwerte der subjektiven Einschätzung der Schlafqualität zeigen, dass die Patienten mit $3,88 \pm 0,81$ die Testnacht als erholsamer empfanden als die gesunden Probanden mit $3,44 \pm 0,89$. Der ermittelte p-Wert von 0,16 lässt allerdings keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen erkennen.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse des Abend-/Morgenprotokolls dargestellt.

Tabelle 6: Befindlichkeit und Schlafqualität

	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)		p-Wert
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	
Stimmung Abends	4,88	± 0,96	5,06	± 0,77	0,55
Stimmung Morgens	4,56	± 0,81	4,75	± 0,93	0,55
Müdigkeit Abends	3,94	± 0,85	3,44	± 1,21	0,19
Müdigkeit Morgens	3,75	± 0,86	3,69	± 1,54	0,89
Schlafqualität	3,88	± 0,81	3,44	± 0,89	0,16

Zweiseitig unpaarer T-Test

Stimmung: 1 = sehr gedrückt 6 = sehr gehoben

Müdigkeit: 1 = matt 6 = frisch

Schlafqualität: 1 = gar nicht erholsam 5 = sehr erholsam

HAWIE-R Zahlennachsprechen

Mit diesem Test wurde die Lern- und Merkfähigkeit von jedem Studienteilnehmer vor Testbeginn bestimmt.

Es zeigte sich das die Patienten hierbei generell schlechter abschnitten als das gesunde Kontrollkollektiv. Insbesondere hatten die Patienten Schwierigkeiten dabei die Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben, die Mittelwerte lagen hier für alle Bedingungen zwischen $6,0 \pm 2,25$ und $6,44 \pm 1,93$. Die Mittelwerte der Kontrollen lagen hierbei zwischen $8,19 \pm 1,91$ und $9,13 \pm 2,66$. Die hierzu ermittelten p-Werte zeigten einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (siehe Tabelle 7).

Auch ohne Umkehr der Reihenfolge liegen die Mittelwerte der Patienten unter denen der Kontrollen, jedoch sind hier bis auf die Abruf-Testung unter Wachbedingungen, keine signifikanten Unterschiede zu bemerken. In der Tabelle 7 werden noch einmal Ergebnisse des HAWIE-R Zahlennachsprechen-Test gegenüber gestellt.

Tabelle 7: Auswertung HAWIE-R Zahlennachsprechen von Schlaf und

Wachbedingung

Zeitpunkt und Art der Testung	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)		p-Wert
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	
LERN ZN - vorwärts (a)	8,13	± 2,06	8,81	± 2,48	0,40
LERN ZN - rückwärts (a)	6,38	± 2,71	8,19	± 1,91	<u>0,04</u>
ABRUF ZN - vorwärts (m)	8,25	± 1,89	9,19	± 2,34	0,22
ABRUF ZN -rückwärts (m)	6,0	± 2,25	8,56	± 2,03	<u>0,002</u>

Zweiseitig unpaarer T-Test

LERN = Lernsession (Encodierungssituation)

ABRUF = Gedächtnisabrufsession

ZN = Zahlennachsprechen

(a) = abends

(m) = morgens

Schlafparameter

In Tabelle 8 werden die Schlafparameter des Patienten- und Kontrollkollektivs gegenüber gestellt. Dargestellt sind die Mittelwerte der beiden Gruppen sowohl in Minuten, als auch der prozentualen Verteilung bezogen auf den Gesamtschlaf der jeweiligen Gruppe. Die Daten dieser Tabelle stammen allesamt aus der Testnacht der einzelnen Studienteilnehmer.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Patienten, trotz einer längeren Einschlafzeit von durchschnittlich 13,61 Minuten gegenüber den Kontrollen, eine signifikant längere Gesamtschlafzeit vorweisen können. Hieraus resultiert zwar auch eine signifikante Verlängerung des Schlafstadium 2 und der REM-Phase bei den Patienten in der Minutenangabe, jedoch nicht in der prozentualen Verteilung.

In puncto Schlafeffizienz unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht. Betrachtet man die gesamte Schlafarchitektur fällt allerdings auf, dass die Patienten zugunsten der anderen Schlafphasen, mit 15,76% weniger Anteile in der Tiefschlafphase (SWS) verbracht haben als die gesunden Studienteilnehmer mit 20,01%, wenn auch für diesen Unterschied keine Signifikanz besteht.

Tabelle 8: Schlafparameter der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Testnacht (2. Nacht)

	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)		p-Wert
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	
Bettzeit (Min.)	498	± 59	442	± 61	<u>0,01</u>
Einschlaflatenz (Min.)	34,56	± 35,34	20,95	± 17,58	0,18
TST (Min.)	428,66	± 72,95	369,75	± 42,24	<u>0,009</u>
Schlafeffizienz (%)	85,84	± 8,95	86,64	± 7,82	0,79
Anzahl der Wachperioden	12,63	± 10,29	15,69	± 4,38	0,28
Stadium 1 (Min.)	50,50	± 31,50	42,09	± 15,11	0,34
Stadium 1 (%)	12,01	± 8,30	11,49	± 4,23	0,82
Stadium 2 (Min.)	223,12	± 55,41	185,55	± 38,36	<u>0,03</u>
Stadium 2 (%)	51,76	± 8,44	49,94	± 7,56	0,53
SWS (Min.)	65,38	± 36,52	72,96	± 23,77	0,49
SWS (%)	15,76	± 9,53	20,01	± 7,16	0,16
REM-Latenz (Min.)	122,31	± 95,51	110,42	± 48,43	0,67
REM (Min.)	89,67	± 31,85	69,17	± 20,46	<u>0,04</u>
REM (%)	20,48	± 5,09	18,57	± 4,63	0,28
REM Dichte gesamt (%)	14,08	± 6,75	11,00	± 4,02	0,13

Zweiseitig unpaarer T-Test

Schlafeffizienz = TST / Gesamtzeit im Bett

TST = Total Sleep Time (gesamte Schlafzeit in Minuten)

SWS = Slow Wave Sleep (= Tiefschlaf)

REM = REM-Schlaf

(%) = in Prozent

(Min.) = in Minuten

Schlafspindelaktivität

In Tabelle 9 werden die Mittelwerte der Schlafspindelanzahl der beiden Testgruppen miteinander verglichen. In die Auswertung gelangten die Daten aus den Hypnogrammen der Testnächte.

Es wird deutlich, dass in der Schlafspindelanzahl zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv signifikante Unterschiede bestehen. Obwohl die Patientengruppe im Durchschnitt sogar mehr Zeit im Schlafstadium 2 verbrachte (siehe Tabelle 8), zeigte sie im Mittelwert doch deutlich weniger, die für dieses Stadium typischen Schlafspindeln. Die Mittelwerte der pro Stunde im Schlafstadium 2 registrierten Schlafspindeln lagen bei den gesunden Studienteilnehmern über allen Ableitungen nahezu doppelt so hoch wie die der Patienten. Es wurden im Mittelwertvergleich (T-Test) p-Werte kleiner als 0,001 ermittelt.

Auch die Schlafspindelanzahl der Gesamtnacht zeigt signifikant niedrigere Mittelwerte bei den Patienten.

Die Tabelle 10 stellt die Schlafspindeldichte von Patienten und Probanden gegenüber. Auch hier zeigen sich signifikant, niedrigere Werte bei der Schizophrenie-Gruppe. Der Mittelwertvergleich (T-Test) liefert ebenfalls p-Werte kleiner als 0,001.

Tabelle 9: Vergleich der Anzahl der Schlafspindeln von Patienten und Kontrollen im Schlafstadium 2

Ableitung	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)		p-Wert
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	
(C3) Anzahl	455,73	± 271,60	768,06	± 294,91	<u>0,005</u>
(C4) Anzahl	419,40	± 281,40	678,25	± 274,98	<u>0,015</u>
(F3) Anzahl	477,27	± 280,58	772,94	± 335,02	<u>0,013</u>
(F4) Anzahl	408,13	± 260,07	739,44	± 335,08	<u>0,005</u>
(C3) Anzahl pro h	120,93	± 54,91	245,73	± 87,80	<u>< 0,001</u>
(C4) Anzahl pro h	110,55	± 62,74	218,48	± 86,84	<u>< 0,001</u>
(F3) Anzahl pro h	126,29	± 61,48	247,75	± 99,12	<u>< 0,001</u>
(F4) Anzahl pro h	109,06	± 59,75	239,01	± 104,29	<u>< 0,001</u>

Zweiseitig, unpaarer T-Test

Tabelle 10: Vergleich der Schlafspindeldichte von Patienten und Kontrollen

Ableitung	Patienten N = 16		Kontrollen N = 16		p-Wert
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	
C3	1,9	± 1,0	4,1	± 1,6	<u>< 0,001</u>
C4	1,7	± 1,1	3,7	± 1,4	<u>< 0,001</u>

Zweiseitig, unpaarer T-Test

Mittelwerte: Die über der jeweiligen Ableitung registrierte durchschnittliche Anzahl der Schlafspindeln pro Stunde im Schlafstadium 2

IAPS-Bilder Gedächtnistest

Die Tabelle 11 zeigt die Auswertung des IAPS-Bilder Gedächtnistests. Dargestellt sind die Mittelwerte der Genauigkeit (accuracy). Unter „Accuracy“ versteht man die Differenz aus „Hit rate“ (=Anteil der richtig zugeordneten alten Bilder an allen alten Bildern) minus „False alarm rate“ (=Rate an fälschlicherweise als neu bezeichneten Bilder an allen neuen Bildern). Die Unterschiede zwischen den emotionalen und neutralen Bildern werden in einer anderen Arbeit diskutiert und sollen hier nicht weiter Beachtung finden.

Insgesamt sieht man, dass das Kontrollkollektiv mit 76% richtiger Antworten unter der Schlafbedingung und 64% unter der Wachbedingung, bei dem Test signifikant besser abgeschnitten hat als das Patientenkollektiv mit 56% richtiger Antworten unter Schlafbedingung und 52% unter Wachbedingung.

Vergleicht man nun den Zuwachs richtiger Antworten unter Schlafbedingungen zu Wachbedingungen wird erkennbar, dass zwar beide Gruppen in ihren Gedächtnisleistungen vom Schlaf profitieren, der Zuwachs der prozentual richtigen Antworten bei den gesunden Studienteilnehmern jedoch signifikant größer ist, diese also einen größeren Benefit durch die Testung unter der Schlafbedingung davon tragen.

Tabelle 11: Treffsicherheit der Bilderwiedererkennung (picture recognition accuracy) in der Schlafbedingung

Emotionaler Bildinhalt	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Neutral	0,53	± 0,10	0,75	± 0,11	<u>< 0,001</u>
Negativ	0,59	± 0,10	0,77	± 0,10	<u>< 0,001</u>
Gesamt	0,56	± 0,09	0,76	± 0,09	<u>< 0,001</u>

Zweiseitig unpaarer T-Test

Treffsicherheit der Bilderwiedererkennung (Trefferquote – Fehlalarmhäufigkeit):

Recognition accuracy (hit rates – false alarm rates)

Neutral: Bilder ohne emotionalen Inhalt

Emotional: Bilder mit negativen emotionalen Inhalten

Gesamt: Alle Bilder

Korrelation zwischen Schlafspindeln und Gedächtnisleistung

In Tabelle 12 wird der Pearson-Korrelationskoeffizient von Schlafspindeldichte im Schlafstadium zwei und der Treffsicherheit (accuracy) bei der Bilderwiedererkennung der Studienteilnehmer dargestellt. Es wurden die Werte getrennt für die Ableitungen C3 und C4 errechnet. Zusätzlich werden die Werte für die emotionalen Inhalte der demonstrierten Bilder (neutral oder emotional) isoliert dargestellt.

In der gesunden Kontrollgruppe werden mit $r = 0,60$ und $0,61$ für die Bilder mit neutralem Inhalt ein signifikanter Zusammenhang gezeigt. Bei den Patienten ist mit den Werten von $r = 0,34$ und $0,35$ ebenfalls ein Trend in diese Richtung erkennbar, jedoch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus. Dies gilt allerdings nicht für die Bilder mit emotional, negativem Inhalt. Hier ist bei keiner der beiden Studiengruppen eine signifikante Korrelation zu erkennen.

Für andere Schlafparameter ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Tabelle 12: Korrelation zwischen der Schlafspindeldichte und Treffsicherheit der Bilderwiedererkennung (recognition accuracy)

Emotionaler Bildinhalt	Patienten (N = 16)		Kontrollen (N = 16)	
	C3	C4	C3	C4
Neutral	0,34	0,35	<u>0,60</u>	<u>0,61</u>
Negativ	-0,02	0,03	0,04	0,06
Gesamt	0,17	0,21	0,39	0,40

Zahlenwerte angegeben als Pearson-Korrelationskoeffizient (r)

Diskussion

Schlafparameter und Schalfspindeln des Patienten Kollektivs

In der Literatur sind Schlafstörungen und Veränderungen der Schlafarchitektur bei Patienten mit der Diagnose Schizophrenie vielseitig beschrieben worden (siehe oben: Schlafstörungen bei Schizophrenie). Es wird von verringerter Schlafeffizienz und Gesamtschlafzeit, verzögerter Einschlaf latenz und vermehrten und verlängerten Wachperioden berichtet (Benca et al., 1992; Tandon et al., 1992; Lauer et al., 1997; Keshavan et al., 1998; Chouinard et al., 2004; Yang und Winkelman, 2006). Eine verzögerte Einschlaf latenz konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden, jedoch keine vermehrten Wachperioden. Die Schlafeffizienz lag im Mittel ebenfalls nur knapp unter dem Wert der gesunden Kontrollgruppe. Am auffälligsten scheint jedoch, dass in unserer Studie die Patienten in der Testnacht fast eine Stunde länger geschlafen haben als die Gesunden (siehe Tabelle 8), was der bisherigen Literatur deutlich widerspricht. Gründe hierfür liegen wahrscheinlich sowohl in der Medikation, als auch in der allgemeinen Umgebung des Schlaflabors, welche eher den damaligen Schlafgewohnheiten und Bedürfnissen der stationären Patienten gerecht wurde als denen der ambulanten Kontrollen. Ein weiterer Grund dürfte darin liegen, dass die Patienten eine längere Bettzeit aufwiesen, da sie sich circa eine Stunde früher ins Bett begaben (siehe Tabelle 8).

Kontroverse Berichte existieren dagegen über die Veränderungen der Schlafarchitektur. Häufig wurde eine Minderung der Tiefschlafanteile beschrieben und das bei noch nie medizierten Patienten (Jus et al., 1968; Feinberg et al., 1969; Poulin et al., 2003), unmedizierten Patienten (Keshavan et al., 1998; Yang und Winkelman, 2006) und medizierten Patienten (Göder et al., 2004). Die Quantität dieser Veränderungen scheint allerdings mit der Stärke des Krankheitsbildes in Verbindung zu stehen (Benson, 2008). Auch in dieser Studie konnten mit durchschnittlich 15,76%, nur leicht geringere Tiefschlafanteile auf Seiten der Patienten festgestellt werden (siehe Tabelle 8), was sich bei unserem Patientenkollektiv mit eher milde ausgeprägter Symptomatik mit der Aussage von Benson deckt. Ebenfalls wurde über Veränderungen des REM-Schlafes mit einer verzögerten REM-Latenz (Tandon et al., 1992; Poulin et al., 2003) und einer gesteigerten REM-Dichte (Yang und Winkelman, 2006) berichtet. Wir konnten diese Veränderungen allerdings nur

andeutungsweise erkennen. Die REM-Latenz der Patienten lag im Mittel mit ca. 12 Minuten nur knapp über der des Kontrollkollektivs. Die REM-Dichte von 14,08% zeigte allerdings eine Steigerung gegenüber der REM-Dichte der Gesunden von 11,00%.

Über die Veränderungen der Schlafspindeln bei Schizophrenie-Patienten gibt es bisher nur wenige Arbeiten, jedoch rücken diese mehr und mehr ins Zentrum der Schlafforschung. Es gab bereits Überlegungen, ob eine Verminderung der Schlafspindeln als Biomarker, für eine verminderte, neurale Konnektivität dienen könnte (Gardner et al., 2013). Man nimmt an, dass Schlafspindeln außerdem Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung des prozeduralen (Walker et al., 2002; Fogel et Smith, 2006; Nishida et Walker, 2007; Peters et al., 2008; Rasch et al., 2008; Tamaki et al., 2008), als auch des deklarativen (Clemens et al., 2005,2006; Schabus et al., 2008) Gedächtnis haben. Eine Reihe von aktuellen Schlafstudien zeigte eine signifikant verminderte Anzahl oder Dichte von Schlafspindeln bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollen (Ferrarelli et al., 2007 und 2010, Manoach et al., 2010; Seeck-Hirschner et al., 2010) ist. In dieser Studie wurde gemäß der heutigen Vermutungen sowohl eine signifikante Minderung der pro Minute im Schlafstadium 2 registrierten Schlafspindeln bei den Schizophrenie-Patienten registriert, welche fast um die Hälfte niedriger lag als die der gesunden Kontrollgruppe, als auch eine signifikant niedrigere gesamt Spindelanzahl (siehe Tabelle 9).

Gedächtnisleistungen im IAPS-Bildergedächtnis-Test nach Konsolidierung

Obwohl die beiden Vergleichsgruppen in puncto Bildung und Alter keine signifikanten Unterschiede aufweisen, ist in dieser Studie ein deutlicher Vorteil auf Seiten der gesunden Kontrollgruppe bei dem Gedächtnistest zu erkennen. Diese Ergebnisse decken sich mit vielen vorausgegangenen Studien, in denen Störungen des deklarativen Gedächtnis und der Aufmerksamkeit bei Schizophrenie-Patienten beschrieben worden sind (siehe oben: Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie). Hier konnte gezeigt werden, dass die Kontrollgruppe trotz kürzerer Gesamtschlafzeiten einen signifikant größeren Benefit bei der Gedächtnisleistung nach der Konsolidierung davon trugen, als die Schizophrenie-Patienten. Es scheint also, dass allein die Gesamtschlafzeit keinen entscheidenden Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung hat. Besonders auffällig scheinen die Unterschiede bezüglich der Schlafspindelanzahl und –dichte zwischen den Studiengruppen zu sein. Die Ergebnisse

weisen ein signifikantes Defizit der gesamt Schlafspindelanzahl, als auch der Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2, seitens des Patientenkollektivs nach. Gemäß der aktuellen Studienlage nimmt man heute an, dass die Schlafspindeln der elektroenzephalographische Ausdruck für eine episodische Rückkopplung zwischen Nucleus retikularis und Kortex sind, welche Schlaf-stabilisierend wirken und vermehrt bei erfolgreicher Gedächtniskonsolidierung auftreten (Johnson et al., 2012; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004). Die hier vorliegenden Studienergebnisse gehen mit dieser Hypothese konform, indem jene Gruppe den größten Zuwachs der Gedächtnisleistung nach einer Konsolidierung verzeichnen konnte, welche auch die größere Schlafspindelanzahl und -dichte zeigte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte bereits 2012 eine Studie von Wamsley und Kollegen, in welcher schizophrene Patienten mit einer verminderten Schlafspindelanzahl und -dichte, ebenfalls nach der Gedächtniskonsolidierung einen geringeren Leistungszuwachs in der finger-tapping motor sequenz task zeigten, als eine gesunde Kontrollgruppe. Es wurde damals eine Korrelation zwischen Spindelveränderungen und prozeduraler Gedächtnisleistung und sogar der Ausprägung der Positiv-Symptomatik gesehen. Letztere konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden, vielleicht lag dies jedoch am ausgewählten Patientenkollektiv welches eine generell milde Symptomatik zeigte.

Zusammenhang von Schlafspindeln und Gedächtnisleistungen

Soweit ich weiß, gibt es bislang nur eine Studie von Wamsley und Kollegen aus dem Jahr 2012, die einen Zusammenhang von Schlafspindeln und prozeduralen Gedächtnisleistungen bei Schizophrenie-Patienten zeigen konnte (Wamsley et al, 2012). In der vorliegenden Studie untersuchten wir, ob es auch einen Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und dem deklarativen Gedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden gibt. Diesen konnten wir für beide getesteten Studiengruppen darstellen (siehe oben: Korrelation zwischen Schlafspindeln und Gedächtnisleistung und Tabelle 12). Es zeigte sich jedoch, dass es lediglich eine positive Korrelation der Schlafspindeldichte und der Erinnerungsleistung bei Bildern mit emotional neutralem Inhalt gab. Für die Bilder mit emotional negativem Inhalt gilt dies für beide Gruppen nicht. Diese Zusammenhänge zwischen der absoluten Gedächtnisleistung am Morgen nach der Schlafabornacht und der Schlafspindeldichte erreichte jedoch nur in der Gruppe der gesunden Kontrollen das Signifikanzniveau. Eine andere Studie von Ward, Peters und Smith untersuchte die Zusammenhänge von emotionaler

und neutraler deklarativer Gedächtniskonsolidierung und der Schlafarchitektur. Es wurden dabei 30 Gesunde Individuen ebenfalls mittels des International Affective Picture System getestet und es wurde gezeigt, dass die Spindeldichte im Schlafstadium 2 positiv mit der späteren Wiedererkennung der Bilder korreliert. Ein Unterschied zwischen den Auswirkungen der emotionalen Inhalte der Bilder (positiv, negativ, neutral) auf die Schlafspindeldichte wurde bei der Studie von Ward und Kollegen allerdings nicht beschrieben. Da die Schlafspindeldichte in unserer Studie lediglich mit dem neutralen deklarativen Gedächtnis korreliert, passt jedoch zu den Ergebnissen von Nishida und Kollegen, die eine positive Korrelation beim Wiedererkennen von Bildern mit emotionalem Inhalt und der REM-Schlafsdichte nachweisen konnten, nicht jedoch bei der REM-Schlafsdichte und Bildern mit neutralem Inhalt (Nishida et al. 2009).

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen für die Reduktion der Schlafspindeldichte bei Schizophrenie-Patienten bleiben weiter unklar (Gardner et al., 2014). In einem in vitro Modell wurde gezeigt, dass wiederholte schlafspindelähnliche Entladungen an neokortikalen Synapsen Langzeit-Potenzierung (LTP) auslösen konnten, welche wiederum eine Form der synaptischen Plastizität darstellt (Rosanova, Ulrich 2005). In einer anderen gleichzeitigen EEG und MRT Untersuchung wurde desweiteren eine erhöhte Konnektivität zwischen Hippocampus- und Neokortex-Regionen während Schlafspindelaktivitäten im Schlafstadium 2 beobachtet (Andrade et al., 2011). Es bleibt die Überlegung, ob die Schlafspindeln selbst eine Rolle bei Lernprozessen spielen, oder ob sie lediglich die Effizienz und Vernetzung des Thalamo-Kortikalen System widerspiegeln (Astori et al. 2013).

Limitation

Einige Limitationen dieser human-experimentellen Studie müssen erwähnt werden. Die zunächst angestrebte Größe der Patienten- und Kontrollkollektive von jeweils 20 Teilnehmern, konnte nicht ganz erreicht werden. Auf Grund der während der Studie festgestellten Schlafanomalien zweier Probanden (Schlaf-Apnoe-Syndrom und zu geringe Gesamtschlafzeit von 4 Stunden und 43 Minuten) aus der Kontrollgruppe, mussten diese von der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Zur besseren Vergleichbarkeit verzichteten wir daher auch auf die Daten zweier Teilnehmer aus der Patientengruppe. Hieraus resultierten jedoch zwei Kollektive die hinsichtlich der Teilnehmerzahl (jeweils N = 16) und Verteilung

des unterschiedlichen Studienablaufs (Beginn mit Wach- oder Schlafbedingung, Beginn mit IAPS-Bilder Set 1 oder 2) in sich völlig ausgeglichen waren.

Insgesamt waren die schizophrenen Patienten einer hohen Belastung ausgesetzt. Sie wurden von ihrer studienbetreuenden Bezugspersonen von ihrer Station abgeholt und ins Schlaflabor begleitet, wo sie 2 Nächte in Folge verbrachten. Tagsüber nahmen sie am ihnen vertrauten Alltag ihrer stationären Therapie teil. Drei Teilnehmer aus dem Patientenkollektiv befanden sich jedoch in ambulanter Betreuung, so dass diese tagsüber zwischen den Testnächten ihrem gewöhnlichem Alltag ausgesetzt waren. In der Testnacht wurden die Studienteilnehmer mit dem HAWIE-R Zahlennachsprechen und dem IAPS-Bilder Gedächtnistest konfrontiert, was insgesamt ca. 40 Minuten in Anspruch nahm und starke Konzentration, Aufmerksamkeit und Mitarbeit abverlangte. Die neuroleptische Medikation und psychopharmakologische Begleitmedikation stellen eine weitere Limitation dieser Studie dar. Aus ethischer Sicht wäre jedoch ein Hinauszögern, oder Aussetzen der pharmakologischen Therapie zwecks dieser Studie nicht vertretbar gewesen. Auch die Compliance nicht-medizierter Schizophrenie-Patienten wäre womöglich geringer gewesen. Aus diesen Gründen konnte auf eine Medikation nicht verzichtet werden. An dieser Stelle soll jedoch erwähnt werden, dass in einer Studie von Ferrarelli keine Veränderungen der Schlafspindeln bei mit Antipsychotika medizierten Patienten ohne Schizophrenie beobachtet werden konnten (Ferrarelli et al., 2010).

Erwähnung finden sollte auch, dass die Schizophrenie-Patienten länger geschlafen haben als die gesunden Studienteilnehmer der Kontrollgruppe. Dies mag zum einen an der Medikation der Patienten gelegen haben, als auch daran, dass die den Studienteilnehmern unbekannte Testumgebung (Schlaflabor des ZiP des UK-SH, Campus Kiel) trotz Eingewöhnungsnacht, eher den derzeitigen Schlafgewohnheiten der stationären Patienten entsprach als denen der gesunden Probanden.

Beantwortung der Fragestellung

Frage 1:

Welche Unterschiede gibt es hinsichtlich der Schlafparameter zwischen Gesunden und Patienten mit Schizophrenie in unserer Stichprobe?

Die Patienten mit Schizophrenie zeigten eine längere Gesamtschlafzeit als die Kontrollgruppe. In der prozentualen Verteilung der Schlafstadien bezogen auf die Gesamtschlafzeit gab es zwischen den beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede der Schlafarchitektur. Die im Schlafstadium zwei abgeleiteten Schlafspindeln sind in puncto Anzahl und Dichte bei den Schizophrenie-Patienten über allen Elektroden um fast 50%, signifikant reduziert.

Frage 2:

Unterscheidet sich die Leistung zwischen Gesunden und Schizophrenie-Patienten in einem schlafbezogenem Bildergedächtnistest?

Anhand dieser Studie konnten wir deutlich aufzeigen, dass die gesunde Kontrollgruppe im Bildergedächtnistest signifikant besser abgeschnitten hat als die Patientengruppe. Darüber hinaus konnten wir aufzeigen, dass die Kontrollgruppe auch einen größeren Benefit aus der Konsolidierungsnacht zog als die Schizophrenie-Patienten.

Frage 3:

Gibt es Zusammenhänge zwischen verminderten Gedächtnisleistungen und bestimmten Schlafparametern bei Patienten mit Schizophrenie?

Es konnte für beide Studiengruppen ein positiver Zusammenhang zwischen der Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2 und der morgendlichen Erinnerungsleistung für Bilder mit neutralem Inhalt gezeigt werden (Korrelationskoeffizient jeweils $> 0,3$; signifikant war dieser Zusammenhang jedoch nur in der Gruppe der gesunden Kontrollen). Für die Erinnerungsleistung an Bilder mit emotional negativem Inhalt zeigten sich keine Zusammenhänge mit der Schlafspindeldichte.

Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, Zusammenhänge zwischen veränderten Schlafparametern und verminderter, schlafbezogener, deklarativer Gedächtniskonsolidierung bei Patienten mit Schizophrenie zu untersuchen.

Für die Studie wurden 32 Probanden untersucht: 16 Patienten bei denen gemäß ICD 10 eine Schizophrenie diagnostiziert wurde (paranoide Schizophrenie: N = 14; schizoaffektive Störung: N = 2) bildeten dabei das Patientenkollektiv. Der Krankheitszustand wurde anhand des PANSS-Score für alle Patienten als subakut eingestuft und sie befanden sich alle unter einer stabilen Medikation mit atypischen Antipsychotika (N = 15), bzw. dem typischen Antipsychotikum Flupenthixol (N = 1). Das Kontrollkollektiv wurde von 16 gesunden Probanden gebildet. Beide Gruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht und Schulausbildung ausgeglichen.

Für die Gedächtnistestung wurden 110 Bilder (55 neutrale und 55 emotional negative) gelernt. Abends wurden die Bilder allen Probanden zum Lernen vor der Polysomnographie und zum Abruf der Gedächtnisleistung am nächsten Morgen erneut präsentiert. Bei der Abrufbedingung wurden zusätzlich 110 neue Bilder gezeigt. Die Aufgabe der Probanden war es zu notieren, ob das jeweilige Bild alt, das heißt bekannt, oder neu war. Als Maß der Erinnerungsleistung wurde die „Accuracy“ herangezogen. Accuracy ist die Differenz aus „Hit-rate“ (Anteil der richtigerweise als bekannt notierten Bildern an allen alten Bildern) minus der „False-alam-rate“ (Anteil der fälschlicherweise als neu bewerteten Bildern an allen neuen Bildern). Vor der Bilderpräsentation wurde zur Überprüfung des Kurzzeitgedächtnis das HAWIE-R Zahlennachsprechen durchgeführt und zur Einschätzung der Stimmung und Müdigkeit ein Fragebogen durch die Teilnehmer ausgefüllt.

Die Schlafarchitektur unterschied sich zwischen den beiden Testgruppen nicht signifikant voneinander. Die Schlafspindelanzahl und –dichte im Schlafstadium 2 war bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe jedoch signifikant reduziert. Vergleicht man die Testleistung der Studiengruppen, schnitten die gesunden Probanden signifikant besser ab und konnten durch die schlafbezogene Gedächtniskonsolidierung einen größeren Leistungszuwachs verzeichnen als die Patienten. Eine positive Korrelation zwischen der Schlafspindeldichte im Schlafstadium 2 und der Erinnerungsleistung bei den Bildern mit

neutralem Inhalt des Gedächtnistest zeigt den Zusammenhang der Schlafspindeln und des neutralen, deklarativen Gedächtnisses. Signifikanzniveau erreichte dieser Zusammenhang zwischen der morgendlichen Erinnerungsleistung und der Schlafspindeldichte allerdings nur in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

Die Schlafspindeln sind also ein wichtiges Element der schlafbezogenen, neutralen, deklarativen Gedächtniskonsolidierung und durch die signifikante Korrelation ergeben sich weitere Hinweise, dass verminderte Schlafspindeln als Biomarker für die verminderte, schlafbezogene Gedächtniskonsolidierung bei Schizophrenie geeignet sein könnten.

Für die Zukunft wäre es interessant herauszufinden welche Pathomechanismen bei der Reduktion der Schlafspindeln bei Patienten mit Schizophrenie eine Rolle spielen um diese gezielt therapeutisch anzugehen.

Literaturverzeichnis

Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999). *Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis*. American Journal of Psychiatry 156: 1358-66

Andrade KC, Spoomaker VI, Dresler M, Wehrle R, Holsboer F, Sämann PG, Czisch M (2011). *Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep*. J Neurosci. 2011 Jul 13;31(28):10331-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5660-10.2011

American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2007): *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen*. Heidelberg - Steinkopff Verlag

Aserinsky E, Kleitman N (1953): *Regularly Occuring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, during Sleep*. Science, New Series, Vol. 118, No. 3062. Pp 273-274

Astori S, Wimmer RD, Lüthi A (2013): *Manipulating sleep spindles--expanding views on sleep, memory, and disease*. Trends Neurosci. 2013 Dec;36(12):738-48. doi: 10.1016/j.tins.2013.10.001

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992). *Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis*. Arch. Gen. Psychiatry 49, 651-668; discussion 669-670

Benson KL (2008). *Sleep in schizophrenia*. Sleep Med. Clin. 3, 251-260

Bradley MM, Lang PJ (1994). *Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the semantic differential*. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry 25(1), 49-59

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989): *The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new Instrument for psychiatric practice & research*, Psychiatry Research 28, 193-213

Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R (2004). *Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr. Bull. 30, 957-967

Clemens Z, Fabo D, Halasz P (2005). *Overnight verbal memory retention correlates with number of sleep spindles*. Neuroscience 132, 529-535

- Clemens Z**, Fabo D, Halasz P (2006). *Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles*. *Neurosci. Lett.* 403, 52-56
- Coenen AML** (1995): *Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking: Implications for information processing*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 19, Issue 3, Autumn 1995: 447-463
- Cote KA**, Epps TM, Campbell KB (2000). *The role of the spindles in human information processing of high-intensity stimuli during sleep*. *J Sleep Res* 9(1):19-26
- Elvevag B**, Weickert T, Wechsler M, et al. (2002). *An investigation of the integrity of semantic boundaries in schizophrenia*. *Schizophrenia Research* 53:187-98
- Feinberg I**, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F (1969). *Stage 4 sleep in schizophrenia*. *Arch Gen. Psychiatry* 21, 262-266
- Ferrarelli F**, Huber R, Peterson MJ, Massimini M, Murphy M, Riedner BA, Watson A, Briani P, Tononi G (2007). *Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients*. *Am. J. Psychiatry* 164, 483-492
- Ferrarelli F**, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM, and others (2010). *Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles*. *Am J Psychiatry* 167(11):1339-48
- Fogel SM**, Smith CT (2006). *Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep*. *J. Sleep Res.* 15, 250-255
- Fogel SM**, Nader R, Cote KA, Smith CT (2007). *Sleepspindles and learning potential*. *Behav Neurosci* 121(1): 1-10
- Gais S**, Mölle M, Helms K, Born J (2002). *Learning-dependent increases in sleep spindle density*. *J Neurosci* 22(15): 6830-4
- Gardner RJ**, Kersanté F, Jones MW, Bartsch U (2014). *Neural oscillations during non-rapid eye movement sleep as biomarkers of circuit dysfunction in schizophrenia*. *Eur J. Neurosci.* 39(7):1091-106. doi: 10.1111/ejn.12533.
- Göder R**, Boigs M, Braun S, Friege L, Fritzer G, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D (2004). *Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia*. *J. Psychiatr. Res.* 38, 591-599

- Göder R**, Aldenhoff JB, Boigs M, Braun S, Koch J, Fritzer G (2006). *Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 18, 529-535
- Göder R**, Fritzer G, Gottwald B, Lippmann B, Seeck-Hirschner M, Serafin I, Aldenhoff JB (2008). *Effects of Olanzapine on Slow Wave Sleep, Sleep Spindles and Sleep-Related Memory Consolidation in Schizophrenia* Pharmacopsychiatry 2008; 41: 92-99
- Goldberg TE**, Kelsoe JR, Weinberger DR, Pliskin NH, Kirwin PD, Berman KF (1988). *Performance of schizophrenic patients on putative neuropsychological tests of frontal lobe function*. International Journal of Neuroscience 42:51-8
- Goldberg TE**, Gold, JM, Greenberg R, et al. (1993). *Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery*. American Journal of Psychiatry 150:1355-1362
- Greene R** (2001). *Circuit analysis of NMDAR Hypofunction in the Hippocampus, in vitro, and psychosis of schizophrenia*, Hippocampus 11: 569-577
- Hafmanns J**, Hoenkamp E, Knegetering HJ, van Heycoptenham BF (1994): *Sleep disturbance in schizophrenia*. Br J Psychiatry 165: 697-698
- Hiatt JF**, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I (1985). *Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia*. Arch Gen. Psychiatry. 42, 797-802
- Hofer A**, Rettenbacher MA, Widschwendter CG, Kemmler G, Hummer M, Fleischhacker WW (2006). *Correlates of subjective and functional outcomes in outpatient clinic attendees with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 256: 246-255
- Johnson LA**, Blakely T, Hermes D, Hakimian S, Ramsey NF, Ojemann JG (2012). *Sleepspindles are locally modulated by training on a brain-computer interface*. Proc Natl Acad Sci USA 109(50): 20673-8
- Jus K**, Kiljan A, Wilczak H, Kubacki A, Rzepecki J, Jus A (1968). *Polygraphic study of night sleep of schizophrenia before and during treatment with phenothiazine derivatives*. Ann. Med. Psychol. (paris) 126, 713-725

- Karni A**, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D (1994). *Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill*. *Science* 265, 679–682
- Kay S**, Opler L, Lindenmayer J (1989). *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation*. *British Journal of Psychiatry*, 155 (suppl. 7), 59 -67
- Kenny JT, Meltzer HY** (1991). *Attention and higher cortical functions in schizophrenia*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 3:269-75
- Keshavan MS**, Reynolds CF, Kupfer DJ (1990). *Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review*. *Compr. Psychiatry* 31, 34-47
- Keshavan MS**, Reynolds CF 3rd, Miewald MJ, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC Jr., Kupfer DJ (1998): *Delta sleep deficit in Schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data*. *Arch Gen. Psychiatry*. 55, 443-448
- Koella WP** (1988): *Die Physiologie des Schlafes. Eine Einführung*. G. Fischer Verlag, Stuttgart -New York, I-260
- Lang PJ**, Bradley MM, Cuthbert BN (2005). *International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. Technical Report A-6.: University of Florida, Gainesville, FL
- Lauer CJ**, Schreiber W, Pollmacher T, Holsboer F, Krieg JC (1997). *Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients*. *Neuropsychopharmacology* 16, 51-60
- Maixner S**, Tandon R, Eiser A, Taylor S, DeQuardo JR, Shipley J (1998). *Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension*. *Am J. Psychiatry* 155, 1600-1602
- Manoach DS**, Thakkar KN, Stroynowski E, Ely A, McKinley SK, Wamsley E, Djonlagik I, Vangel MG, Goff DC, Stickgold R (2010). *Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages*. *J. of Psychiatric Res.* Vol. 44, I. 2, Pages 112–120
- McGlashan TH** (2000). *Treating schizophrenia earlier in life and the potential for prevention*. *Curr Psychiatry Rep.* 2000 Oct;2(5):386-92.
- Miller GA** (1956): *The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for progressing information*. *Psychological Review* 63 (2): 81-97

- Nishida M, Walker MP** (2007). *Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles*. PLoS One 2(4), e341. doi: 10.1371/journal.pone.0000341
- Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP** (2009) *REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory*. Cerebral Cortex 19, 1158-1166
- Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME** (1986). *Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms*. Schizophrenia Bulletin 12: 408-26
- Olney JW, Farber NB** (1995): *Glutamate receptor dysfunction in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatric 52: 998-1007
- Peters KR, Ray L, Smith V, Smith C** (2008). *Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults*. J. Sleep Res. 17, 23-33
- Philal W, Born J** (1997). *Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory*. J.Cogn. Neurosci. 9, 534-547
- Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R** (2003). *Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 62, 147-153
- Randolph C, Gold JM, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR** (1993). *Implicit memory in patients with schizophrenia and normal controls: effects of task demands on susceptibility to priming*. Journal of Clinical Experimental Neuropsychology 15:853-66
- Rasch B, Pommer J, Diekelmann S, Born J** (2008). *Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory*. Nat. Neurosci. 12, 396-397
- Rasch B, Born J** (2013). *About Sleep's Role in Memory*. Physiological Reviews Published April 2013 Vol. 93 no. 2, 681-766
- Rosanova M, Ulrich D** (2005). *Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train*. J Neurosci. 2005 Oct 12;25(41):9398-405
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P** (1991). *Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning*. Archives of General Psychiatry 48:618-24

- Schabus M**, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klosch G, Anderer P, and others (2004). *Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation*. Sleep 27(8): 1479-85
- Schabus M**, Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Kloesch G, Klimesch W, Saletu B, Zeitlhofer J (2008). *Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements*. Brain Res. 1191, 127-135
- Schérer H**, Stip E, Paquet F, Bedard MA (2003). *Mild procedural learning disturbance in neuroleptic naive patients with schizophrenia*. J Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 15: 58-63
- Seeck-Hirschner M**, Baier PM, Sever S, Buschbacher A, Aldenhoff JB, Göder R (2010). *Effects of daytime naps on procedural and declarative memory in patients with schizophrenia*. J Psychiatr Res 2010: 44(1):42-7
- Tamaki M**, Matsuoka T, Nittono H, Hori T (2008). *Fast sleep spindle (13-15 Hz) activity correlates with sleep dependent improvement in visuomotor performance*. Sleep 31, 204-211
- Tandon R**, Shipley JE, Taylor S, Greden J F, Eiser A, DeQuardo JR, Goodson J (1992): *Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment*. Arch Gen. Psychiatry 49, 185-194
- Tononi G**, Cirelli C (2013): *Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Wamsley EJ**, Tucker MA, Shinn AK, Ono KE, McKinley SK, Ely AV, Goff DC, Stickgold R, Manoach DS (2012): *Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: Mechanisms of impaired memory consolidation?* Biol Psychiatry 2012; 71:154-161
- Walker MP**, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2002). *Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning*. Neuron 35, 205-211
- Ward MP, Peters KR, Smith CT** (2013). *Effect of emotional and neutral declarative memory consolidation on sleep architecture*. Exp Brain Res. 2013 Dec 8.
- Yamadori A** (1971) *Role of the spindles in the onset of sleep*. Kobe J Med Sci 17(3): 97-111

Yang C, Winkelman JW (2006). *Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia*. Schizophr. Res. 82, 251-260

Zimbardo PG, Gerrig RJ (1995): *Psychologie* (6. Aufl.). Berlin: Springer: Kapitel 7 und 8

Eugen Bleuler (**Paolo Fusar-Poli, M.D.; Pierluigi Politi, M.D., Ph.D. (1998)**): *Paul Eugen Bleuler and the Birth of Schizophrenia*. The American Journal of Psychiatry November 01, 2008, Vol. 165, No. 11, page 1407

Anhang

„Schlaf und emotionales Gedächtnis“ Erhebungsbogen für ambulante Patienten und Probanden

Name:

Code:

Datum der PSG:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Schulbildung:

Körperliche Erkrankungen:

Drogenkonsum:

Nur Patienten

Diagnose :

Erkrankungsbeginn (erstmalig Symptome):

Aktuelle Hauptbeschwerden:

Aktuelle Medikation (und seit wann):

Nur Probanden

Psychische Erkrankungen oder Beschwerden
aktuell oder in der Vorgeschichte?

Regelmäßige Medikamenteneinnahmen?

Name des Patienten:

Geb.-Datum:

Untersuchungsdatum:

POSITIV- UND NEGATIV-SYNDROM SKALA (PANSS)

	NV	FRAGL	LEICHT	MÄßIG	M.SCHW	SCHW	EXTR
Positiv-Skala							
P1. Wahnideen	1	2	3	4	5	6	7
P2. Formale Denkstörung	1	2	3	4	5	6	7
P3. Halluzinationen	1	2	3	4	5	6	7
P4. Erregung	1	2	3	4	5	6	7
P5. Größenideen	1	2	3	4	5	6	7
P6. Mißtrauen/Verfolg.	1	2	3	4	5	6	7
P7. Feindseligkeit	1	2	3	4	5	6	7
Negativ-Skala							
N1. Affektverflachung	1	2	3	4	5	6	7
N2. Emotionaler Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
N3. Mangl.affekt. Rapport	1	2	3	4	5	6	7
N4. Passiv./soz.Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
N5. Schw.abstrakt. Denken	1	2	3	4	5	6	7
N6. Mangl. Spontanität u. Flüssigkeit der Sprache	1	2	3	4	5	6	7
N7. Stereotype Gedanken	1	2	3	4	5	6	7
Allgemeinpsychopathologie							
G1. Sorge um Gesundheit	1	2	3	4	5	6	7
G2. Angst	1	2	3	4	5	6	7
G3. Schuldgefühle	1	2	3	4	5	6	7
G4. Anspannung	1	2	3	4	5	6	7
G5. Manierismen/Körper	1	2	3	4	5	6	7
G6. Depression	1	2	3	4	5	6	7
G7. Motor. Verlangsamung	1	2	3	4	5	6	7
G8. Unkooperativität	1	2	3	4	5	6	7
G9. Ungewönl.Denkinhalte	1	2	3	4	5	6	7
G10.Desorientiertheit	1	2	3	4	5	6	7
G11.Mangl.Aufmerksamkeit	1	2	3	4	5	6	7
G12.Mangl.Urteilsfähigk.	1	2	3	4	5	6	7
G13.Willensschwäche	1	2	3	4	5	6	7
G14.Mangl.Impulskontrolle	1	2	3	4	5	6	7
G15.Selbstbezogenheit	1	2	3	4	5	6	7
G16.Soz.Vermeidungs- verhalten	1	2	3	4	5	6	7

Profil-Zusammenfassung:

Positiv-Syndrom (P1 bis P7) _____

Negativ-Syndrom (N1 bis N7) _____

Allgemeinpsychopathologie (G1 bis G16) _____

Untersucher:

ABEND/MORGENPROTOKOLLE

WICHTIG: UNBEDINGT VOR DER ERSTBEARBEITUNG LESEN

Wir möchten Sie bitten, diese Abend/Morgenprotokolle regelmäßig, vollständig und sorgfältig zu bearbeiten. Nur so können wir die darin enthaltenen Informationen zu Ihrem Nutzen bearbeiten. Es gibt keine bessere Methode, sich ein umfassendes Bild von Ihren Schlafgewohnheiten und/oder -störungen zu machen, als über längere Zeiträume hinweg gründlich Buch zu führen; so können so auch komplizierte Zusammenhänge erkannt werden. Nehmen Sie diese Aufgabe bitte sehr ernst.

Sie müssen sich unmittelbar vor dem abendlichen Lichtlöschen und unmittelbar nach dem morgendlichen Aufstehen jeweils etwa fünf Minuten Zeit nehmen, um das Protokoll zu bearbeiten. In jedem grauen Feld finden Sie eine Frage. Diese Frage beantworten Sie, indem Sie einerseits die erfragte Angabe machen, andererseits, indem Sie die für Sie passende Antwortvorgabe ankreuzen. Ein Beispiel, in dem beide Fälle zusammenkommen sieht dann so aus:

Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?	ca.	Std.	Min.		
War dies für Sie vergleichsweise...					
sehr lang	ziemlich lang	eher lang	eher kurz	ziemlich kurz	sehr kurz

Im Sinne einer Aufwandsersparnis für Sie haben wir den Fragebogen so konstruiert, daß Sie Eintragungen jeweils nur vornehmen müssen, wenn die jeweilige Fragestellung Sie auch betrifft. Wenn Sie also beispielsweise tagsüber nicht geraucht haben, machen Sie bei der entsprechenden Frage einfach keinen Vermerk.

Mit Ausnahme der abendlichen Zu-Bett-Gehzeit und des morgendlichen Aufwachens und Aufstehens (hier benötigen wir die Uhrzeit!) sind wir an ihrer subjektiven Einschätzung von Zeiträumen interessiert, beispielsweise also an Ihrer subjektiven Einschätzung der nächtlichen Gesamtschlafzeit in Stunden und Minuten und an Ihrer Bewertung dieser Zeitspanne als kurz, mittel oder lang. Zur Bearbeitung dieses Fragebogens brauchen Sie nachts keine Uhr.

Sollten Sie Probleme bei der Bearbeitung unserer Abend/Morgenprotokolle haben, wenden Sie sich bitte vertrauensvoll an uns! Wir danken Ihnen für Ihre gewissenhafte Mitarbeit!

NAME:		VORNAME:	
-------	--	----------	--

Zutreffendes bitte ankreuzen!

I. ABENDPROTOKOLL

1. **Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
----------	-------------------	---------------	------------------	----------------------	-------------
- Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch
------	---------------	-----------	-------------	-----------------	--------
- Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

angespannt	ziemlich angespannt	eher angespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt
------------	---------------------	-----------------	----------------	--------------------	-----------
2. **Wie war heute Ihre durchschnittliche Leistungsfähigkeit?** ➤

gut	ziemlich gut	eher gut	eher schlecht	ziemlich schlecht	schlecht
-----	--------------	----------	---------------	-------------------	----------
3. **Haben Sie sich heute müde oder erschöpft gefühlt?** *Wenn ja:*

ein wenig müde	ziemlich müde	sehr müde
----------------	---------------	-----------

ein wenig erschöpft	ziemlich erschöpft	sehr erschöpft
---------------------	--------------------	----------------
4. **Haben Sie heute tagsüber geschlafen?** *Wenn ja:*

Wie lange insgesamt?
ca. Min.

 ➤

Wie oft?
Mal

 ➤

Wann?
__ : __ Uhr __ : __ Uhr
5. **Hat es für Sie heute besonders starke Belastungen gegeben?** *Wenn ja:*

körperlicher Natur	geistiger Natur	seelischer Natur
--------------------	-----------------	------------------
6. **Haben Sie in den letzten 4 Stunden Genußmittel zu sich genommen?**
- | Wenn ja: Welche? | Wieviel? | War dies für Sie vergleichsweise... | | |
|------------------------|------------|-------------------------------------|--------|------|
| Kaffee oder schw. Tee | ___ Tassen | wenig | normal | viel |
| Coca-Cola | ___ Gläser | | | |
| Bier (0,2 l) | ___ Gläser | wenig | normal | viel |
| Wein oder Sekt (0,1 l) | ___ Gläser | | | |
| Spirituosen (2 cl) | ___ Gläser | | | |
| Zigaretten | ___ Stück | wenig | normal | viel |
| Zigarren oder Pfeifen | ___ Stück | | | |
7. **Wann sind Sie zu Bett gegangen?**
- | |
|-------------|
| __ : __ Uhr |
|-------------|
8. **Hat sich heute irgendetwas Außergewöhnliches ereignet, teilen Sie es uns bitte in Ihren Worten mit:**
-

Bitte setzen Sie morgen früh die Bearbeitung auf der Rückseite fort!

II. MORGENPROTOKOLL

9. **Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
----------	-------------------	---------------	------------------	----------------------	-------------
- Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch
------	---------------	-----------	-------------	-----------------	--------
- Wie fühlen Sie sich jetzt?** ➤

angespannt	ziemlich angespannt	eher angespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt
------------	---------------------	-----------------	----------------	--------------------	-----------
10. **Wie erholsam war Ihr Schlaf?** ➤

sehr erholsam	ziemlich erholsam	mittelmäßig erholsam	kaum erholsam	gar nicht erholsam
---------------	-------------------	----------------------	---------------	--------------------
11. **Wie lange waren Sie abends im Bett, bevor Sie versuchten zu schlafen (Licht löschten)?** ca. Min.
12. **Wie lange hat es anschließend gedauert, bis Sie einschliefen?** ca. Std. Min.
- | | | | | | |
|--|------|--------|------|-----------|----------------------|
| War dies für Sie vergleichsweise... | | | | | sofort eingeschlafen |
| sehr kurz | kurz | normal | lang | sehr lang | gar nicht geschlafen |
13. **Waren Sie nachts wach?** *Wenn ja:*
- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| Wie oft? | ➤ War dies für Sie vergleichsweise... | Sind Sie währenddessen vorwiegend... |
| ca. Mal | selten normal häufig | |
| Wie lange insgesamt? | ➤ War dies für Sie vergleichsweise... | aufge-
standen im Bett
ge-
blieben |
| ca. Std. Min. | kurz normal lang | |
14. **Sofern Sie schlecht geschlafen haben, woran hat es dann gelegen? (mehrfaches Ankreuzen möglich)**
- | | | | |
|----------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------|
| persönliche Probleme | Schmerzen | Geräusche/Lärm | körperliche Mißempfindungen |
| berufliche Probleme | Herzbeschwerden | fremde Schlafumgebung | konnte nicht aufhören zu denken |
| ich hatte geträumt | Atembeschwerden | Hunger oder Durst | Beschäftigung mit Banalitäten |
| innere Unruhe | starkes Schwitzen | ich mußte zur Toilette | weiß ich nicht |
| Sonstiges:..... | | | |
15. **Haben Sie nachts geträumt?** *Wenn ja:*

viel	mittel	wenig
------	--------	-------

 ➤

angenehm	neutral	unangenehm
----------	---------	------------
16. **Wann sind Sie endgültig aufgewacht?** ___:___ Uhr ➤ **Wurden Sie zuletzt...** ➤ **Empfanden Sie das als...**
- | | | | | |
|------------------|---------|---------|---------------|---------|
| von alleine wach | geweckt | zu früh | genau richtig | zu spät |
|------------------|---------|---------|---------------|---------|
17. **Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?** ca. Std. Min.
- | | | | | | |
|--|---------------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| War dies für Sie vergleichsweise... | | | | | |
| sehr lang | ziemlich lang | eher lang | eher kurz | ziemlich kurz | sehr kurz |
18. **Wann sind Sie heute morgen endgültig aufgestanden?** ___:___ Uhr

19. **Haben Sie, seit Sie gestern morgen aufgestanden sind, bis jetzt (auch nachts) Medikamente genommen?**

Präparat
Dosis.....
Uhrzeit.....

**„Schlaf und emotionales Gedächtnis“
Morgens-/Abendsprotokolle (Tagestestung)**

Um uns ein Bild von Ihren Schlafgewohnheiten zu machen, möchten wir Sie bitten, dieses Protokoll vor den Testungen jeweils morgens und abends auszufüllen. Sie können die Fragen beantworten, indem sie zutreffende Antwort ankreuzen. In dem Feld „Sonstiges“ können Sie schreiben, was Ihnen noch in Bezug auf ihren Schlaf wichtig erscheint.

Name: _____ Code: _____ Datum: _____

Morgenprotokoll:

Wie fühlen Sie sich jetzt? bedrückt ziemlich bedrückt eher bedrückt eher unbeschwert ziemlich unbeschwert unbeschwert

Wie fühlen Sie sich jetzt? matt ziemlich matt eher matt eher frisch ziemlich frisch frisch

Wie fühlen Sie sich jetzt? angespannt ziemlich angespannt eher angespannt eher entspannt ziemlich entspannt entspannt

Wie erholsam war Ihr Schlaf? sehr erholsam
 ziemlich erholsam
 mittelmäßig erholsam
 kaum erholsam
 gar nicht erholsam

Abendprotokoll:

Wie fühlen Sie sich jetzt? bedrückt ziemlich bedrückt eher bedrückt eher unbeschwert ziemlich unbeschwert unbeschwert

Wie fühlen Sie sich jetzt? matt ziemlich matt eher matt eher frisch ziemlich frisch frisch

Wie fühlen Sie sich jetzt? angespannt ziemlich angespannt eher angespannt eher entspannt ziemlich entspannt entspannt

Wie war heute Ihre durchschnittliche Leistungsfähigkeit? gut
 ziemlich gut
 eher gut
 eher schlecht
 ziemlich schlecht
 schlecht

Sonstiges:

HAWIE-R
3. Zahlennachsprechen

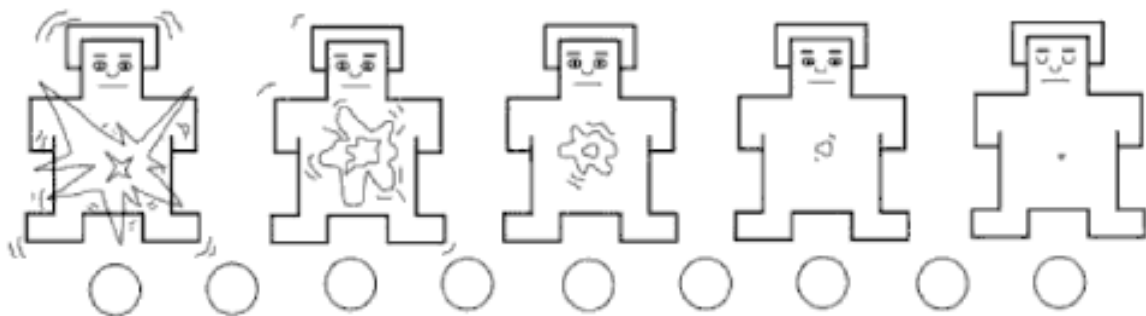
Abbruch, wenn beide Versuche der gleichen Zahlenlänge mißlingen
rückwärts auch dann, wenn vorwärts 0 Punkte erzielt wurden

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

Self-Assessment Manikin

Das Self-Assessment Manikin (SAM) ist eine weit verbreitete Methode um die Dimensionen von Valenz („Freude“ bis „Trauer“), Arousal („Erregung“ bis „Entspanntheit“) und Dominanz (emotionale Potenz von stark bis schwach) von affektiven Reaktionen zu messen. Zu jeder Qualität existieren jeweils fünf Piktogramme die eine entsprechende, stilisierte Figur abbilden, an- bzw. absteigend in ihrer Intensität. Daraus wird eine Ratingskala mit neun Abstufungen erstellt. Der große Vorteil dieser Methode liegt darin, dass sie sprachfrei funktioniert und dadurch leicht verständlich ist (Bradley & Lang 1994, Lang et al., 2005). Für diese Studie wurde lediglich das SAM für das Arousal verwendet.

Abbildung 5: Self-Assessment Manikin, Arousal/Erregungsskala



Völlig:
angeregt
rasend
nervös
hellwach
erregt

Völlig:
entspannt
ruhig
schwerfällig
schläfrig
unerregt

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. F. Hohagen für die Ermöglichung und Förderung meiner Dissertation.

Ich danke besonders Prof. Dr. med. Robert Göder für die äußerst gute Betreuung und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, sowie für seine Hilfe bei der Patienten Rekrutierung und dem Korrekturlesen dieser Arbeit. Seine ständige Hilfsbereitschaft hat mir bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr geholfen.

Bei Dipl. Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen möchte ich mich bedanken für die freundliche und gute Einführung in die Materie der Datenanalyse und -verarbeitung.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Schlaflabors aus dem Zentrum für integrative Psychiatrie, die durch ihre Unterstützung und Auswertungsarbeit zum Gelingen dieser Arbeit wesentlich beigetragen haben.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner ehemaligen Mitbewohnerin und Freundin Anna Graf mit der ich den praktischen Teil dieser Arbeit durchgeführt habe. Auch wenn es gelegentlich anstrengend wurde konnten wir uns doch gegenseitig immer wieder neu motivieren. Die Zusammenarbeit mit ihr hat mir viel Freude bereitet.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und Geschwistern. Sie unterstützten und bestärkten mich während der gesamten Zeit stets in meinem Handeln.

Curriculum vitae

Persönliche Angabe

Name: Felix Ballhausen
Geburtsdatum: 20.06.1984
Geburtsort: Essen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulische Ausbildung

1990 – 1994: Graf-Spee-Grundschule Essen
1994 – 2004: Goethe-Gymnasium Essen

Weiterer Werdegang

September 2004 – Juni 2005: Zivildienst im Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen
August 2005 – November 2005: Pflegepraktikum im Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen
2006: Beginn einer Ausbildung zum Arzthelfer (Abbruch Ende November 2006 zwecks Erhaltung eines Studienplatzes)

Studium

WS 2006 – SS 2008: Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
Abschluss: Physikum
SS 2009 – WS 2013: Klinisches Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel
Abschluss: Staatsexamen

Famulaturen

- 10.08.2009 – 09.09.2009: Famulatur in der Chirurgie des Alfried-Krupp-Krankhaus Essen
- 15.03.2010 – 28.03.2010: Famulatur auf der onkologischen Station der Klinik für allgemeine Pädiatrie des UK-SH Campus Kiel
- 13.09.2010 – 12.10.2010: Famulatur in der Praxis Dr. van der Hoofd für Allgemein-, Unfall-, Hand-, Fuß- und Plastische Chirurgie Essen
- 09.03.2011 – 24.03.2011: Famulatur in der Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde des Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen
- 28.07.2011 – 26.08.2011: Famulatur in der Praxis Dr. Odenhausen für Innere Medizin und hausärztliche Versorgung Essen
- 29.08.2011 – 11.09.2011: Famulatur in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UK-SH Campus Kiel

Praktisches Jahr

- 27.02.2012 – 17.06.2012: Fachgebiet Chirurgie am Spital Schwyz, Universität Zürich
- 18.06.2012 – 07.10.2012: Fachgebiet HNO in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie am UK-SH Campus Kiel
- 08.10.2012 – 27.01.2013: Fachgebiet Innere Medizin in der medizinischen Klinik des Diakonissen Krankenhaus Flensburg

Beruflicher Werdegang

- Seit dem 01.07.2013: Einstellung als Arzt in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie am UK-SH Campus Kiel

Dissertation

- Seit dem 01.05.2011: Human experimentelle Arbeit im Zentrum für integrative Psychiatrie des UK-SH, Campus Kiel
Thema: Schlafspindeln und Gedächtniskonsolidierung bei Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen

Kiel, November 2014