

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Direktorin: Prof. Dr. med. K. Jauch- Chara)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Effekte einer akustischen Stimulation
während des Schlafs auf Schlafparameter und das
subjektive Befinden bei Patienten mit Schizophrenie**

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

vorgelegt von
Anja Katharina Hansen
aus Kiel

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gunnar Wasner, Neurologische Praxis Raethjen/Wasner

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.10.2024

gez.: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	- 1 -
1.1 Grundlagen Schizophrenie	- 2 -
1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund	- 2 -
1.1.2 Epidemiologie.....	- 3 -
1.1.3 Ätiologie	- 3 -
1.1.4 Diagnostik	- 6 -
1.1.5 Symptome und Verlauf.....	- 6 -
1.1.6 Therapie.....	- 8 -
1.1.7 Prognostische Faktoren	- 9 -
1.2 Grundlagen Schlaf.....	- 9 -
1.2.1 Funktion des Schlafes	- 9 -
1.2.2 Schlafstadien und Schlafarchitektur	- 10 -
1.2.3 Neurophysiologie	- 13 -
1.2.4 Subjektives Schlafempfinden und guter Schlaf.....	- 14 -
1.3 Grundlagen Gedächtnis	- 17 -
1.4 Zusammenhänge Schizophrenie, Schlaf und Gedächtnis.....	- 18 -
1.4.1 Schlafbezogene Gedächtnisbildung	- 18 -
1.4.2 Schlafstörungen bei Schizophrenie	- 19 -
1.4.3 Gedächtnisstörungen und Kognition bei Schizophrenie.....	- 21 -
1.5 Wirkung einer antipsychotischen Medikation auf den Schlaf bei Menschen mit Schizophrenie	- 22 -
1.6 Grundlagen zur akustischen Reizwahrnehmung und akustischen Stimulation...	- 24 -
2 Fragestellung und inhaltliche Hypothesen.....	- 26 -
2.1 Ableitung der Fragestellung.....	- 26 -
2.2 Inhaltliche Hypothesen	- 27 -
3 Material und Methodik	- 27 -
3.1 Variablen.....	- 27 -
3.2 Fragebögen und Verfahren	- 30 -
3.2.1 Anamnesebogen	- 30 -
3.2.2 MWT-B (Mehrfachwahl- Wortschatz- Test Form B)	- 30 -
3.2.3 ESI (Eppendorfer Schizophrenie- Inventar	- 30 -
3.2.4 PSQI (Pittsburgh Schlafqualitäts Index).....	- 31 -
3.2.5 PSYRATS (Psychotic Symptom Rating Scale)	- 31 -
3.2.6 Abend- / Morgenprotokoll	- 32 -

3.2.7	HAWIE-R Zahlen nachsprechen.....	- 32 -
3.2.8	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	- 33 -
3.2.9	Complex Figure Test.....	- 33 -
3.2.10	Polysomnografie	- 33 -
3.2.11	Stimulationstechnik Closed-Loop	- 36 -
3.3	Durchführung der Studie	- 39 -
3.3.1	Fallzahlberechnung	- 39 -
3.3.2	Rekrutierung der Probanden	- 39 -
3.3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	- 40 -
3.3.4	Studiendesign	- 40 -
3.3.5	Studienablauf	- 41 -
3.4	Datenauswertung	- 44 -
4	Ergebnisse.....	- 44 -
4.1	Stichprobenbeschreibung.....	- 44 -
4.1.1	Anamnesebogen	- 44 -
4.1.2	Intelligenz, Bildung und Symptomlast.....	- 47 -
4.1.3	Stimulationsbezogene Daten (Lautstärke, Delaytime, Downs zur Stimulation) ..	- 50 -
4.2	Gedächtnis (verbal-deklarativ und nicht-deklarativ visuell-räumlich).....	- 52 -
4.3	Schlafparametrische Daten anhand der Polysomnografie	- 52 -
4.4	Subjektives Schlafempfinden	- 53 -
4.4.1	PSQI (Pittsburgh Schlafqualitäts Index).....	- 53 -
4.4.2	Einschätzung der Schlafzeit nach Intervention	- 54 -
4.4.3	Schlaferholksamkeit nach Intervention	- 55 -
4.4.4	Stimmung nach Intervention.....	- 57 -
4.4.5	Energie nach Intervention	- 58 -
4.4.6	Anspannung nach Intervention	- 60 -
5	Diskussion.....	- 62 -
5.1	Beantwortung Hypothese 1 anhand polysomnografischer Daten.....	- 62 -
5.2	Beantwortung Hypothese 2 anhand von Fragebögen.....	- 65 -
5.3	Limitationen der Studie.....	- 67 -
5.3.1	Probandenkollektiv	- 67 -
5.3.2	Weitere studienspezifische Limitationen.....	- 69 -
6	Zusammenfassung	- 72 -
7	Literaturverzeichnis	- 74 -
8	Anhang.....	- 86 -
8.1	Stimulationskriterien	- 86 -

8.2	Probandeninformation	87
8.3	Einverständniserklärung	89
8.4	Anamnesebogen	90
8.5	MWT- B	93
8.6	ESI	95
8.7	PSQI	98
8.8	PSYRATS	101
8.9	Abend- /Morgenprotokoll	104
8.10	HAWIE-R Zahlnachnachsprechen morgens	107
8.11	HAWIE-R Zahlnachnachsprechen abends	108
8.12	Complex Figure I	109
8.13	Complex Figure II	110
8.14	VLMT Version I	111
8.15	Wiedererkennungsliste Version I	112
8.16	VLMT Version II	113
8.17	Wiedererkennungsliste Version II	114
8.18	Aufwandsentschädigung	115
8.19	Ethikvotum	116

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AS	Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung
AU	Akustische Unsicherheit
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
CF	Complex Figure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
DP	Deviant Perception (abweichende Wahrnehmung)
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ERP	Event-related potential (ereigniskorreliertes Potential)
ESI	Eppendorfer Schizophrenie Inventar
FR	Frankness (Offenheit)
IR	Ideas of Reference (Beziehungsideen)
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Form B
Proband	Proband und Probandin
PSG	Polysomnografie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
Psych HG	Gesetz zur Hilfe und Unterbringung von Menschen mit Hilfebedarf infolge psychischer Störungen
PSYRATS	Psychotic Symptom Rating Scales
REM	Rapid Eye Movements
SE	Schlafeffizienz/ Sleep Efficiency
SEI	Sleep Efficiency Index
Sham	Scheinstimulation/-sbedingung
SL	Sleep Latency
SO	Slow Oscillation
SOL	Sleep Onset Latency
Stim	Stimulation/-sbedingung
SWA	Slow Wave Activity
SWS	Slow Wave Sleep
TAT	Total Awake Time
TIB	Time In Bed
TST	Total Sleep Time
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
Zn	Zahlen nachsprechen

1 Einleitung

Schon Friedrich Hebbel (1813 – 1863) schrieb über den Schlaf: „Schlaf ist ein Hineinkriechen des Menschen in sich selbst“ und der chinesische Philosoph Chuang Tzu (300 v. Chr.) schrieb: „Alles ist eins; im Schlaf ist die Seele ungestört und aufgenommen in diese Einheit; im Wachen hingegen ist sie abgelenkt und sieht die verschiedenen Gegebenheiten der Welt.“

Aufgrund vieler weiterhin bestehenden Unklarheiten zur Rolle und Funktion des Schlafes in unserem Leben bleibt die Schlafforschung nach wie vor ein sehr interessantes Forschungsgebiet der aktuellen Zeit.

Bei Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, ist der Schlaf sehr häufig auf verschiedene Weisen objektiv (siehe 1.4.2) und subjektiv (siehe 1.2.4) gestört, weiterhin zeigen sich häufig kognitive Defizite wie Gedächtnisstörungen (siehe 1.4.3). Viele ältere und neue Studien legen dar, dass Schlaf- und Gedächtnisfunktion eng miteinander zusammenhängen. Ebenso scheint das subjektive Schlafempfinden für die Stimmung und Leistungsfähigkeit eine große Rolle zu spielen. So ist ein Ziel der Schlafforschung, über eine Stabilisierung und Verbesserung des Schlafes eine Verbesserung der objektivierbaren Schlafparameter und damit auch Reduktion der Symptomatik der Betroffenen zu erreichen. Ein weiteres wichtiges Ziel ist neben der Verbesserung der Gedächtnisfunktion eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität. Nach Hofstetter et al. 2015, zeigt sich, dass eine subjektiv schlechte Schlafqualität mit einer schlechten Lebensqualität und einer schlechteren Bewältigung von Stressoren assoziiert erscheint. Die Therapie bestimmter Symptome im Rahmen einer Schizophrenie, vor allem sogenannter Negativsymptomatik, zeigt sich jedoch trotz intensiver Forschungsarbeiten weiterhin erschwert.

In Studien mit Probanden mit Schizophrenie beobachtete man auf der einen Seite eine geringere Tiefschlafdauer sowie eine verminderte Schlafspindeldichte, die unter anderem mit einer reduzierten Gedächtnisleistung am kommenden Morgen assoziiert erscheint. Sollten also objektivierbare Schlafparameter sowie die subjektive Schlafqualität von Menschen mit Schizophrenie verbessert werden können, könnten möglicherweise auch kognitive Leistungen sowie darauffolgend die Lebensqualität und somit auch die sozialen Integrationschancen der Erkrankten (Green et al. 2000, Sharma et al. 2003, Hofer et al. 2005) verbessert werden.

Nicht-invasive Stimulationsmethoden zeigen sich als neuer Forschungsgegenstand, z.B. durch transkranielle elektrische und magnetische Stimulation (Göder et al. 2013, Marshall et al. 2006, Massimini et al. 2007, Vyazovskiy et al., 2009). In den aktuellen Fokus tritt die akustische Stimulation im Schlaf, die besonders praktikabel und risikoarm erscheint (Bellisi et al. 2014).

Bei Gesunden konnten Ngo et al. 2013 nachweisen, dass eine nicht-invasive akustische nächtliche Stimulation mit „Rosa Rauschen“, sogenannter *pink noise*, die auf einer phasengenauen, EEG- getriggerten Stimulation im Tiefschlaf während des positiven Up-States einer langsamen Oszillation beruht (= Abbild erhöhter Aktivität kortikaler Nervenzellen), mit einer Verstärkung der langsamen Oszillationen (SO) und einer Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung einherging. Eine durch diese Studie parallel ermöglichte Forschungsarbeit, angelehnt an die Studie von Ngo et al., zeigte 2022 jedoch, dass eine akustische Stimulation im Tiefschlaf bei Probanden mit Schizophrenie im Gegensatz zu gesunden Menschen keine Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses bewirkt (Timm 2021, Weinhold et al. 2022).

Wie sieht es jedoch mit einer Veränderung der Schlafparameter durch die nächtliche akustische Stimulation im Tiefschlaf aus? Und wie verhält sich das subjektive Befinden bei Erkrankten mit Schizophrenie durch nächtliche akustische Stimulation? Diese Fragestellungen werden wir im Folgenden beleuchten.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1.1 Grundlagen Schizophrenie

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine schwere psychische Erkrankung, die mit einer Störung des Denkens, der Wahrnehmung, des Affekts, der Ich-Funktion und der Psychomotorik einhergeht. Oft zeigen sich auch Defizite der kognitiven Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Gedächtnisfunktion und Konzentration. Es werden laut ICD-10 verschiedene Formen der Schizophrenie beschrieben.

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Schon im Altertum wurde die Symptomatik der Schizophrenie literarisch erfasst. Nach E. Kraepelin wurde ab 1896 viele Jahre der Begriff „Dementia praecox“ für den Symptomkomplex der Schizophrenie verwendet, hierbei stand die Beeinträchtigung der Kognition im Vordergrund. Erst 1911 prägte Eugen Bleuler den Begriff der Schizophrenie, unter der er eine Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens verstand – eine Aufspaltung der Persönlichkeit im Sinne einer Ambivalenz (*s'chizein* = „spalten, zerspalten, zersplittern“ und φρήν *phrēn* = „Geist, Seele, Gemüt, Zwerchfell). K. Schneider verfasste 1938 hierauf aufbauend Erst- und Zweitangsymptome der Schizophrenie, mit Hilfe derer u.a. heute durch

die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) und dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) die Diagnose der Schizophrenie gestellt werden kann.

1.1.2 Epidemiologie

Die aktuelle Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt laut internationalen Studien (DGPPN 2019) weltweit circa 0,6 – 1,2 %, es gibt keine kulturellen, geografischen oder ethnischen Unterschiede. Die Lebenszeitprävalenzen sind bei familiärer Belastung mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad bei monozygoten Zwillingen auf bis zu 50% erhöht. Männer erkranken häufiger als Frauen mit einer Rate von 1,4 : 1, hierbei ist das Erkrankungsalter bei Männern früher (♂ 20. - 25. Lebensjahr) als bei Frauen (♀ 25. -30. Lebensjahr) (Gaebel et al. 2010). Es werden nur wenige Fälle in der Kindheit beschrieben. Die Mortalität von Menschen, die an einer Schizophrenie leiden, ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung, u.a. durch eine erhöhte Suizidrate von circa 5% und häufige Komorbiditäten, z.B. Suchterkrankungen, erhöht.

1.1.3 Ätiologie

Heutzutage (Stand 2023) geht man davon aus, dass die Genese der Schizophrenie komplex und multifaktoriell bedingt ist. Die Forschungsbemühungen diesbezüglich sind umfangreich.

Vulnerabilität und Stress

Das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell, ursprünglich von Zubin und Spring 1977 entwickelt, bietet einen erklärenden Ansatz für die Entstehung einer Schizophrenie. Bezuglich der Vulnerabilität wird davon ausgegangen, dass schon vor der ersten klinischen Symptomatik eine neuropsychologische Anfälligkeit für eine Schizophrenie besteht. Durch zusätzlichen endogenen oder exogenen Stress wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktiviert, Stresshormone werden ausgeschüttet, die wiederum Einfluss auf den zerebralen Neurotransmitterhaushalt haben können. Nach einer gewissen Zeit reichen individuelle Coping-Strategien nicht mehr aus, es kommt zum Erkrankungsausbruch einer schizophrenen Psychose (Maynard et al. 2001).

Psychosoziale Faktoren wie „Critical Life Events“, z.B. Todesfälle, Trennungen, Heirat oder Umzug spielen wahrscheinlich durch Aktivierung der neurophysiologischen Stressachse ebenso eine Rolle im Entstehungsprozess der Schizophrenie. Eine angespannte Familienatmosphäre sowie Krisen und Traumata in Kindheit und Jugend können die Vulnerabilität und die Bewältigungsstrategien eines Menschen nachhaltig beeinflussen.

Neurobiologie

Heutzutage geht man davon aus, dass es sich bei der Schizophrenie um eine neuronale Netzwerkstörung handelt, die dazu führt, dass limbisches System, Frontallappen, Thalamus, Basalganglien und Kleinhirn nicht mehr adäquat zusammenarbeiten. Es zeigen sich unter anderem veränderte Verarbeitungsmuster aufgrund verminderter synaptischer Verbindungen. Bei einem Teil der Patienten mit Schizophrenie wurden mittels bildgebender Verfahren wie cCT, cMRT, SPECT und PET strukturelle Abnormitäten im zentralen Nervensystem entdeckt, wie z.B. erweiterte Seitenventrikel und dritte Ventrikel, lokale Atrophien und Hypometabolismen (Raz & Raz 1990, Davidson et al. 2003). So konnten im Bereich des Hippocampus, Thalamus und in frontotemporalen Strukturen verminderte Stoffwechselprozesse durch verminderte Neuronendichte nachgewiesen werden. Diese Strukturen sind essentiell für Lernen und Gedächtnisfunktionen. Resultat ist eine lokale Dysfunktion mit Störung in synaptischer Konnektivität und Plastizität durch verminderte Dendritenanzahl und Synapsendichte. Ebenso zeigte sich ein lokales Volumendefizit im Gyrus temporalis superior bei Menschen mit Schizophrenie und bestehenden akustischen Halluzinationen. Dieser enthält den auditorischen Cortex, die sogenannte Hörrinde. Auch hier besteht eine verminderte Dendritendichte (Mørch-Johnsen 2017). In der Dopamin-Hypothese wird postuliert, dass eine Überaktivität dopaminerger Strukturen im limbischen System ursächlich für das Auftreten einer schizophrenen Psychose sein könnte, hier vor allem resultierend in der produktiv-psychotischen Symptomatik. Hierfür spricht die Reduktion der psychotischen Symptomatik bei Blockade von Dopamin-Rezeptoren, vor allem Typ 2, durch die Gabe von Antipsychotika. Gleichzeitig wird davon ausgegangen, dass eine dopaminerge Unteraktivität in der frontalen Hirnregion besteht, die die Negativsymptomatik erklären könnte (Berger 1999). Es wird vermutet, dass dies mit dem Polymorphismus des Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) kodierenden Gen (Mohammadi et al. 2018) assoziiert ist, den einige schizophrene Erkrankte aufweisen. Der durch den konsekutiv erhöhten Dopaminabbau entstehende Mangel an Dopamin korreliert mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit (Weinberger et al. 2001). Die Gabe von Dopamin-Agonisten verbessert nachgewiesen die entstehende Negativsymptomatik (Pappa et al. 2023). Ebenso ist anzunehmen, dass auch glutamaterge und serotonerge Prozesse eine Rolle in der Ätiologie einer Schizophrenie spielen. Nach Olney und Farber (1995) kann eine Unterfunktion des glutamatergen kortikostriatalen und kortikomesolimbischen Systems schizophreniforme Störungen auslösen. So ist auch eine autoimmunologische Reaktion mit Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren für Glutamat bei einigen Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen worden. Weiterhin konnte belegt werden, dass durch Zufuhr von Lysergsäurediethylamid (LSD), welches Strukturähnlichkeit mit Serotonin besitzt, ebenso psychotische Zustände

ausgelöst werden können (De Gregorio et al. 2016). Die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika wie Olanzapin und Clozapin, die unter anderem antagonistisch am 5-HT-2-Rezeptor wirken, legen also mutmaßlich eine Beteiligung des Serotoninsystems nahe. Post mortem wurde bei einigen Patienten mit Schizophrenie eine Veränderung der 5-HT-2-Rezeptoren gefunden.

Ebenso wurde herausgefunden, dass bei Patienten mit Schizophrenie eine Reduktion muskarinerger Acetylcholinrezeptoren vorliegt. Dies korreliert mit einer Veränderung der neuronalen Erregbarkeit im Hippocampus, möglicherweise zuungunsten der kognitiven Leistung.

Auch scheinen bestimmte Risikofaktoren, wie in der „*Neurodevelopmental Hypothesis*“ (Owen et al. 2011) vermutet, eine große Rolle in der Ätiologie zu spielen. Die Entwicklung des Nervensystems eines Kindes kann durch mütterlichen Stress und intrauterine Infektion, sowie Malnutrition, intrauterine Wachstumsretardierung und Komplikationen schon während der Schwangerschaft und der Geburt beeinträchtigt sein. Weiterhin werden ätiologische Risikofaktoren für eine Schizophrenie, z.B. Hirnentwicklungsstörungen wie „*Minimal Brain Dysfunction*“ nach perinatalen Schäden und viralen intrauterinen Infektionen (Pearce 2001, Karlsson 2003) diskutiert.

Insgesamt ist also davon auszugehen, dass wahrscheinlich ein Zusammenspiel von Dysbalancen in verschiedenen Neurotransmittersystemen (Dopamin, Glutamat, Serotonin, GABA, Acetylcholin) besteht.

Genetik

Durch die familiäre Häufung der Erkrankung ist davon auszugehen, dass auch genetische Faktoren die Gesamtvulnerabilität erhöhen können (Cannon et al. 1998). Intensiv erforscht werden aktuell sogenannte Suszeptibilitäts- bzw. Dispositionsgene, die womöglich einen Teil zur Gesamtvulnerabilität beitragen. Das High-Risk Gen DISC1 (*Disrupted-in-Schizophrenia-1*) kann zu präsynaptischer Dopamindysregulation mit der potentiellen Folge einer familiären Häufung von psychotischen Erkrankungen führen (Dahoun et al. 2017). Bei Mutation des Gens NRG1, Neuregulin-1, welches wichtig für die neuronale Entwicklung und die synaptische Plastizität zu sein scheint, wurden ebenso vermehrt Fälle von Schizophrenie beobachtet. Ebenso wird über eine Dysbalance in neuronal exprimierter Proteine wie z.B. Dysbindin E diskutiert, die zur neuronalen Signalübertragung beitragen.

Weitere Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Schizophrenie beschrieb J. Davis et al. 2016 zusätzlich den Missbrauch von Cannabis, Nikotinabusus, soziale Benachteiligung,

niedriges prämorbid Intelligenzniveau, Mangel an sozialer Kognition und Vitamin-D-Mangel. Ebenso scheinen körperliche und emotionale Kindheitstraumata neben einer Malnutrition (vor allem maternal) eine wichtige Rolle zu spielen. Daten aus neueren Studien weisen auf ein deutlich erhöhtes Risiko für eine spätere Schizophrenie bei regelmäßiger Cannabiskonsum hin (Patel et al. 2020).

1.1.4 Diagnostik

Aktuell wird die Diagnose Schizophrenie anhand des psychopathologischen Befundes und des Symptomverlaufs gestellt. Eine organische Ursache muss vorher ausgeschlossen werden und die Symptomatik muss für mindestens einen Monat bestehen. Die Diagnosestellung erfolgt in Deutschland vornehmlich anhand der Kriterien des ICD-10- Katalogs, im angloamerikanischen Raum nach dem DSM-5, hierbei werden im ICD-10 die paranoide, die hebephrene und die katatone Schizophrenie unterschieden. In Abgrenzung hierzu finden sich noch die undifferenzierte Schizophrenie, das schizophrene Residuum, die Schizophrenia simplex und wahnhafte, sowie akute vorübergehende psychotische Störungen. Der häufigste Subtyp ist die paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (ICD-Schlüssel F20.0).

1.1.5 Symptome und Verlauf

Die Symptomatik einer Schizophrenie ist komplex, umfangreich und hat z.T. schwere Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen (McCutcheon et al. 2020 und 2023). In den Diagnosekriterien der ICD-10 werden heutzutage neben der Erst- und Zweitangsymptome nach K. Schneider (1887 - 1967) die Grundsymptome E. Bleulers (1857 - 1939) und E. Kraepelins (1856 - 1926) berücksichtigt.

Bleuler ordnete die Symptomatik in Grundsymptome (formale Denkstörungen, Affektstörungen, Antriebsstörungen, Autismus) und akzessorische Symptome (Wahn, Halluzinationen, katatone Symptome). Schneider fasste die Symptomatik in Symptome 1. Ranges (Ich-Störungen mit Fremdbeeinflussungserleben, Wahnwahrnehmungen, akustische Halluzinationen) und 2. Ranges (Wahneinfall, Affektstörungen, Akoasmen oder nicht-akustische Halluzinationen) zusammen. Je nach Subtyp der Schizophrenie können Symptome stark voneinander abweichen, charakteristisch sind jedoch oft Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen sowie formale und affektive Störungen. Die Symptome können in sogenannte Positiv- und Negativ-Symptomatik eingeteilt werden.

Als Positivsymptome werden produktive Symptome wie Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, formale Denkstörungen oder hyperkinetische katatone Symptome bezeichnet. Sie

werden u.a. durch erhöhte dopaminerge Aktivität im limbischen System ausgelöst. Als Negativsymptome bezeichnet man nicht-produktive Symptome, die primär mit Einschränkungen des normalen Erlebens einhergehen, so z.B. Verflachung des Affekts, emotionaler und sozialer Rückzug, Antriebsminderung, hypokinetische katatone Symptome und Knick in der Lebenslinie. Sie entstehen wahrscheinlich durch verminderte dopaminerge Aktivität im Frontalhirn. Schwere Langzeitfolgen entstehen vor allem durch diese Negativsymptomatik, u.a. durch die vorliegenden Gedächtnisstörungen (Green et al. 2004, Lepage et al. 2014).

Mindestens eines der folgenden Kriterien muss nach Diagnosekriterien der ICD-10 vorliegen:

1. Ich-Störungen: z.B. Gedankenentzug, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung
2. Wahnphänomene: z.B. Verfolgungs-, Vergiftungs-, Kontroll-, Beeinflussungswahn
3. „Bizarrer“ Wahn: z.B. völlig unrealistische Vorstellungen, anhaltend, kulturell unangemessen
4. Akustische Halluzinationen: kommentierend oder dialogisierend

Oder mindestens zwei der folgenden Kriterien:

5. Anhaltende Halluzinationen jeglicher Sinnesmodalität
6. Formale Denkstörungen: z.B. Danebenreden, Denkzerfahrenheit, Neologismen, Gedankenabreißen
7. Katatone Symptome: z.B. Stupor, Haltungsstereotypien, Mutismus, wächserne Biegsamkeit
8. Negativsymptome: sozialer Rückzug, Sprachverarmung, Apathie, inadäquater Affekt

Oft zeigen sich neben kognitiven Defiziten wie Konzentrationsstörungen auch deutliche Einschränkungen hinsichtlich der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen (McKenna et al. 1990, Saykin et al. 1994, Bilder et al. 1995, Goldberg et al. 1995, Green et al. 2000, Lepage et al. 2014). Es ergeben sich weitreichende Einschränkungen hinsichtlich Konzeptbildung und Problemlösestrategien. Ebenso sind Schlafstörungen oft zu findende Früh- und Begleitsymptome der Schizophrenie.

Verlauf

Nach einer sogenannten Prodromalphase, die oft initial mit einer Negativsymptomatik einhergeht, erscheinen akut oder auch chronisch produktive Symptome. Diese Symptomatik endet dann in einer Residualphase, in der oft eine Negativsymptomatik vorherrscht, jedoch auch von Positivsymptomatik unterbrochen werden kann. Über den weiteren Krankheitsverlauf finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Vollremissionen traten in weniger als 10% der Fälle auf, überdurchschnittlich viele Patienten zeigten im Langzeitverlauf reine

Negativsymptome (48%) (A. Marneros et al. 1991). So bleibt die Langzeitprognose bei Erkrankung mit einer Schizophrenie weiterhin ungünstig.

1.1.6 Therapie

Die Grundbausteine der Therapie einer Schizophrenie sind die Psychopharmakotherapie, die Soziotherapie und die Psychotherapie. Die medikamentöse Therapie erfolgt durch klassische oder nicht-klassische, sogenannte atypische Antipsychotika. Klassische Antipsychotika wie Haloperidol wirken vor allem auf produktiv-psychotische Symptomatik durch einen Antagonismus am zentralen D2-Rezeptor, bewirken allerdings oft extrapyramidal-motorische Störungen. Atypische Antipsychotika wie Clozapin und Olanzapin wirken schwächer am Dopaminrezeptor aber zusätzlich am Serotoninrezeptor 5-HT2 und reduzieren somit auch die depressive Negativsymptomatik durch Erhöhung des Serotoninspiegels. In der Akutphase der schizophrenen Psychose erscheint die medikamentöse Therapie, auch aufgrund des erhöhten Suizidrisikos, zum aktuellen Zeitpunkt der Forschung notwendig. Im Akutzustand kommen oft zusätzlich Benzodiazepine zum Einsatz. Im späteren Verlauf dient momentan die medikamentöse Erhaltungstherapie, die den Patienten vor erneuten Rückfällen bewahren soll. Aktuell zeigen Studien, dass sich neuere atypische Antipsychotika wie Clozapin, Risperidon, Quetiapin oder Olanzapin nicht so stark im Nebenwirkungsspektrum auf extrapyramidal motorische sowie kognitive Funktionen auswirken wie klassische Antipsychotika wie Haloperidol. Hierbei sei jedoch betont, dass unter den klassischen typischen Antipsychotika oft Nebenwirkungen in Form von extrapyramidal-motorischen Symptomen auftreten, die oft konsekutiv mit Anticholinergika wie Biperiden behandelt werden. Diese Anticholinergika selbst zeigten wiederum selbst einen negativen Effekt auf die Kognition (Volz et al. 2010). Ebenso ist die zusätzliche supportive Eindosierung eines Antidepressivums bei depressiver Symptomatik denkbar.

Durch psychotherapeutische Verfahren wie u.a. dem metakognitiven Training und Fertigkeitstraining, einer umfangreichen Psychoedukation zum Erkrankungsbild und zur Medikation kann eine verbesserte Krankheitsakzeptanz geschaffen werden. Auch Angehörige und Freunde sollten im Umgang mit der Symptomatik geschult werden. Hinsichtlich des beruflichen und sozialen Alltags kann sozialpsychiatrisch unterstützt werden, z.B. durch berufliche Wiedereingliederung, ambulante Rehabilitations- und Betreuungsmöglichkeiten. Ziel ist es, ein möglichst unabhängiges, selbstbestimmtes Leben mit der Erkrankung Schizophrenie führen zu können.

1.1.7 Prognostische Faktoren

Laut Robert-Koch-Institut und statistischem Bundesamt sind Prädiktoren für einen eher günstigen Verlauf weibliches Geschlecht, eine stabile Partnerschaft, unauffällige Primärpersönlichkeit des Erkrankten, höheres Ausbildungsniveau, gesichertes Arbeitsverhältnis, gute soziale Anpassungsfähigkeit, ungestörte Familienverhältnisse, akuter Krankheitsbeginn, erkennbare psychosoziale Auslösefaktoren und ausgeprägte affektive und paranoide Symptome. Ebenso wird eine protektive Wirkung des Hormons Östrogen durch eine modulierende Wirkung im Dopaminsystem vermutet.

Faktoren für einen eher ungünstigen Verlauf sind männliches Geschlecht, alleinstehend, soziale Isolation, schleicher Erkrankungsbeginn mit vorherrschender Negativsymptomatik, vorangegangene psychiatrische Behandlungen, frühere Verhaltensauffälligkeiten (wie etwa ADHS) und mangelnde Beschäftigung. Ebenso spielen das Wohnen in einer Großstadt sowie ein Migrationshintergrund eine Rolle.

Auch wenn die Positivsymptomatik auffälliger und auf den ersten Blick für den Laien belastender erscheint, sind jedoch die kognitiven Defizite und die Negativsymptomatik, die oft im Residualzustand einer Schizophrenie vorliegen, für die Prognose der Patienten entscheidend. Sie führen laut Robert-Koch-Institut zu schweren psychosozialen Einschränkungen mit einer Suizidrate von 5 - 10%. Vor allem bei jüngeren Männern in den ersten Erkrankungsjahren ist die Schizophrenie eine der lebensbedrohlichsten psychischen Erkrankungen. Es besteht ein circa 6 - bis 12 - fach erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zum gleichaltrigen Bevölkerungsdurchschnitt. Die Lebenserwartung ist laut statistischem Bundesamt um 15 - 20 Jahre im Durchschnitt reduziert.

1.2 Grundlagen Schlaf

1.2.1 Funktion des Schlafes

Im Gegensatz zum Wachzustand zeigen sich im Schlaf nicht nur Veränderungen in der Atmung, des Herzschlags und der Körpertemperatur (Stuck et al. 2009, Porkka-Heiskanen et al. 2013), sondern auch eine Veränderung des Bewusstseinszustands. Schlaf kann als ein Zustand der reduzierten Wahrnehmung, einer verminderten Körpermotorik und Reaktionsbereitschaft auf äußere Reize beschrieben werden. Er ist essentiell für das Wohlbefinden und unsere körperliche und seelische Gesundheit, nicht umsonst verbringen wir Menschen circa ein Drittel unseres Lebens im Schlaf. Hierzu wurden in der Vergangenheit verschiedene Hypothesen aufgestellt. Auf der einen Seite wird im Schlaf Energie gespart und die Körpertemperatur gesenkt (Schandry 2006), es kommt zur Auffüllung zerebraler Glykogenspeicher sowie zur Ausschüttung des Wachstumshormons Somatotropin. Zum

anderen nimmt der Schlaf eine wichtige Rolle in der neuronalen Plastizität ein. Schlaf zeigt sich als ein aktiver Prozess, der außerordentlich organisiert ist und bedeutsam für die Re-Organisation neuronaler Aktivität und Verfestigung von Gedächtnisinhalten ist (Born & Rasch 2006).

Fehlt der Schlaf als solcher, treten Erschöpfung, Konzentrationsstörungen und Gereiztheit bis hin zu Orientierungsstörungen und Halluzinationen auf (Waters et al. 2018). Kognitive Einschränkungen, Störungen der emotionalen Informationsverarbeitung sowie Tagesmüdigkeit und Fatigue entstehen (AASM 2014, Wetter et al. 2018). Weiterhin wird diskutiert, ob Schlafdeprivation zu erhöhten Entzündungswerten, Bluthochdruck, Diabetes sowie zu Adipositas (Ateinza et al. 2018) und ebenso zu einer erhöhten Rate von affektiven Störungen und Angststörungen führen kann (McEwen et al. 2015).

1.2.2 Schlafstadien und Schlafarchitektur

1929 führte der Psychiater Hans Berger, Leiter der Neurologie Jena, erstmals eine Elektroenzephalographie (EEG) beim Menschen durch und konnte eine elektrische Aktivität des Gehirns nachweisen. Bei den erhobenen Potentialschwankungen handelt es sich nach aktuellem Kenntnisstand um postsynaptische Summenpotentiale (Coenen 1995). Im gesunden Schlaf von Erwachsenen kommt es zu einer Synchronisierung der Aktivität der zerebralen Neurone. Diese Rhythmisierung ist dann über das EEG nachweisbar. Im weiteren Forschungsverlauf zeigte sich, dass man durch das EEG zwei Arten von Schlaf voneinander unterscheiden kann: den REM-Schlaf („rapid eye movement“-Schlaf) und den Non-REM-Schlaf (Aserinski & Kleitmann 1953). Heutzutage richtet man sich in der Auswertung des Schlaf-EEGs nach der American Academy of Sleep Medicine (AASM) mit ihrem „Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events“. Hierbei werden bereits vorbeschriebene international gültige Auswertungskriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) zur Unterteilung von Schlafstadien noch präzisiert. Neben der Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG, Abbildung 1) sind auch das Elektrookulogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) für eine umfassende polysomnografische Diagnostik vorgesehen, die zeitliche Auswertung erfolgt in sogenannten Epochen (30-sekündige Auswertungsabschnitte im EEG). Es erfolgt je nach Amplitude, Frequenz und Konfiguration des EEGs, EOGs und EMGs die Einteilung in Wachstadium, Non-REM-Schlaf mit Schlafstadien N1, N2 und N3 (N3: früher Stadium 3 und 4) und REM-Schlaf. In den Non-REM-Stadien, in denen das N für Non-REM steht, kommt es aufsteigend von N1 zu N3-Schlafstadium zu einer Zunahme der Slow-Wave-Activity (SWA) und Abnahme der Frequenz (Chokroverty 2010, Porkka-Heiskanen et al. 2013).

Wachstadium

Das Wachstadium ist bei gesunden, erwachsenen Schläfern gekennzeichnet durch den Alpha-Grundrhythmus mit 8 - 13 Hz, der im entspannten Zustand mit geschlossenen Augen stattfindet. Werden die Augen geöffnet, treten unregelmäßige niedrigamplitudige Beta-Wellen mit einer Frequenz zwischen 13 - 30 Hz auf. Laut AASM besteht ein Wachzustand, wenn eine Epoche zu mehr als 50% aus Alpha-Wellen über der occipitalen Region mit/ohne Lidschläge mit einer Frequenz von 0,5 - 2 Hz besteht. Hinzu kommen ein normaler bis hoher Kinnmuskeltonus und mögliche Rapid Eye Movements (< 500 ms, konjugierte, scharf konturierte Augenbewegungen).

Stadium N1

Das Einschlafstadium N1 ist charakterisiert durch über 50% in der Epoche auftretende, höheramplitudige Theta-Wellen mit durchschnittlich 4 - 7 Hz und erstmalig treten gegen Ende des Schlafstadiums N1 Vertexwellen (scharf konturierte, hochamplitudige Wellen, <0,5 s Dauer) auf. Ebenso finden sich rollende oder pendelnde Augenbewegungen (Slow Eye Movements SEM, > 500 ms).

Stadium N2

Das Schlafstadium N2 nimmt gewöhnlich mehr als die Hälfte der Gesamtschlafzeit ein, die Wellen werden höher und niederfrequenter. Im N2-Stadium gibt es für gewöhnlich keine Augenbewegungen, der Muskeltonus reduziert sich. Charakteristisch sind weiterhin Theta-Wellen, hinzu kommen Schlafspindeln (spindelförmige Entladungen mit an- und absteigender Amplitude zwischen 11 - 16 Hz mit der Dauer von > 0,5 s) und sogenannte K-Komplexe. Diese treten durch äußere Reize wie z.B. durch akustische Stimuli oder spontan auf und sind charakteristisch für das Schlafstadium N2. Bei ihnen folgt nach einem initial scharfen negativen Ausschlag ein positiver Ausschlag mit der Gesamtdauer von > 0,5 s und einer Frequenz von < 2 Hz (AASM 2014). Die Morphologie der K-Komplexe scheint jedoch variabel und verändert sich mit dem Alter. Hier wird die Amplitude geringer und das Auftreten, sowohl evoziert als auch spontan, reduziert sich. Ebenso spielen die Hintergrund- EEG- Aktivität und auch der Status des Hirns eine Rolle. Eine Assoziation zu einer erhöhten Aktivität des autonomen Nervensystems besteht, ebenso wird vermutet, dass sich K-Komplexe protektiv auf den Schlaf auswirken. Folgt <1 s nach einem K-Komplex ein Arousal (Weckreaktion im Schlaf), wird zurück zum N1-Schlafstadium gewechselt.

Stadium N3

Im N3-Schlaf ist der Mensch schwer erweckbar, er befindet sich im Tiefschlaf, auch Delta-Schlaf oder Slow Wave Sleep (SWS) genannt. Es finden keine Augenbewegungen statt, der

Muskeltonus nimmt weiterhin ab. In diesem Stadium regeneriert der Körper und es werden u.a. Wachstumshormone ausgeschüttet. In dieser Schlafphase treten bevorzugt die Phänomene Schlafwandeln oder Sprechen im Schlaf auf. Im EEG (in der Epoche zu > 20%) sind Deltawellen mit einer Frequenz von 0,5 - 4 Hz nachweisbar. Eine Vielzahl thalamokortikaler Pyramidalzellen pendeln im Schlafstadium N3 im synchronisierten Zustand zwischen Depolarisation (verstärkte Aktivität) und Hyperpolarisation (verminderte Aktivität) und führen dadurch zur sogenannten Slow Wave Activity (SWA). Diese sehr langsam Oszillationen (Slow Oscillations = SO, < 1Hz) haben ihren Hauptursprung in den frontalen Hirnregionen und breiten sich von hier aus über das Hirn aus. Eine Unterscheidung von K-Komplexen und Deltawellen ist kaum möglich, gegebenenfalls anhand der topografischen Verteilung (Timm 2021).

REM-Schlaf

Der REM-Schlaf ist charakterisiert durch schnelle Augenbewegungen (1 - 4 Hz), atonische quergestreifte Muskulatur und ein gemischt-frequentes und niedrigamplitudiges EEG mit eingestreuten Sägezahnwellen. In diesem Schlafstadium wird lebhaft geträumt, es nimmt bei gesunden Schläfern im durchschnittlich 25% der Gesamtschlafzeit ein. Aufgrund der hohen kortikalen Aktivität und der Ähnlichkeit zum Einschlafstadium kann der REM-Schlaf auch als paradoyer Schlaf betitelt werden (Stuck et al. 2009).

Schlafzyklus

In der oben beschriebenen Abfolge (N1, N2, N3, REM) wechseln sich im Allgemeinen Non-REM und REM-Schlaf ab (Porkka-Heiskanen 2014). Pro Nacht werden bei gesunden Erwachsenen circa vier bis sieben Schlafzyklen durchlaufen, wobei ein Zyklus circa 90 - 110 min dauert. In der ersten Nachhälfte ist der Tiefschlafanteil erhöht, in der zweiten Nachhälfte ist ein vermehrtes Auftreten des REM-Schlafes zu verzeichnen. Bei Säuglingen zeigt sich ein vermehrtes Auftreten von REM-Schlaf und ebenso eine erhöhte Gesamtschlafzeit. Bei Älteren ist neben der Gesamtschlafzeit auch der Tiefschlafanteil reduziert, wohingegen Stadien N1 und N2 eher zunehmen (Stuck et al. 2009).

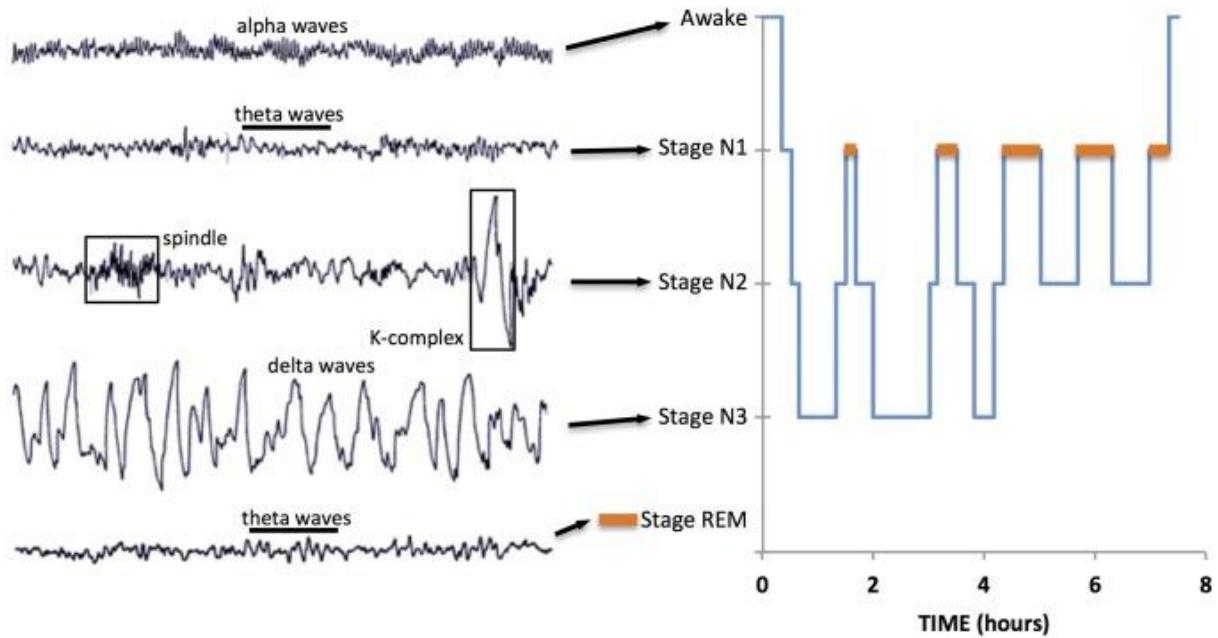


Abbildung 1: EEG-Ableitung der einzelnen Schlafstadien sowie Hypnogramm eines gesunden Erwachsenen mit achtstündiger Schlafdauer (Carley et al. 2016)

1.2.3 Neurophysiologie

Die zirkadiane Rhythmus und Schlafregulation sind durch ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Neuronenverbänden und Neurotransmittersystemen im Gehirn gekennzeichnet, deren Komplexität nachfolgend betrachtet werden.

Betrachtet man das Forschungsgebiet der Chronobiologie, ergeben sich folgende Ansätze zur Schlafregulation des Menschen. Der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus beinhaltet Neurone, die direkt in Kontakt mit der Retina unseres Auges stehen. Hierbei spielt helles Tageslicht mit einem hohen Blaulichtanteil mit 460 nm eine große Rolle für die Effektivität der Regulation der zirkadianen Rhythmus und somit des Wachzustands (Wetter et al. 2018). So kann durch rhythmische Entladung der Neurone des SCN am Tag und abendlicher pulsatiler Hormonfreisetzung, z.B. von Melatonin aus der Glandula pinealis als „endogenem Taktgeber“, gemeinsam mit externen „Taktgebern“ wie Licht der endogene zirkadiane Rhythmus des Menschen von 25 Stunden auf 24 Stunden synchronisiert werden (Zee et al. 2013, Petit und Magistretti 2015). Der Thalamus sorgt zudem durch seine Filterfunktion äußerer Sinnesreize dafür, dass der Mensch sich von der Umwelt abschirmen und überhaupt in den Schlaf fallen kann.

Beim Modell der internen Schlafregulation gehen Hobson und McCarley in ihrem reziproken Interaktionsmodell von 1975 (überarbeitet 1986) davon aus, dass cholinerge Neurone der

laterodorsalen und pedunculopontinen tegmentalnen Nuclei sogenannte „REM-On-Neurone“ darstellen. Sollten diese Neurone aktiv sein, erfolgt über eine kortikale Aktivierung die Induktion des REM-Schlafs. Als REM-Off-Neurone werden noradrenerge Nervenzellen des Locus coeruleus und serotonerge Neurone aus den Raphe-Kernen bezeichnet. Sollten diese aktiviert sein, wird der REM-Schlaf durch Inaktivierung der cholinergen Neurone beendet und somit der Non-REM-Schlaf eingeleitet. Durch diese antagonistisch aufeinander einwirkenden Aktivitätsmuster kommt es durch 90 – 110-minütige sinusförmige Oszillationen zu zyklischen Abfolgen von Non-REM und REM-Schlaf.

Weiterhin spielen in der Regulation der Schlafarchitektur auch GABAerge Neuronen, die unter anderem im präoptischen Areal des Hypothalamus verortet sind, eine große Rolle. Durch deren inhibierende Effekte auf Neurone im Thalamus konnte man im EEG in thalamokortikalen Netzwerken Non-REM-Schlaf-typische Schlafspindeln und Deltawellen nachweisen (Hobson & Pace-Schott 2002, Steriade et al. 1993).

Ebenso stehen sogenannte „Sleep Factors“ im Vordergrund aktueller Forschungsprojekte. Diese endogenen Stoffe zeigen im Wachzustand eine höhere Konzentration, die im Tiefschlaf wieder abnimmt, z.B. Adenosin (Reichert et al. 2016). Adenosin als Abspaltprodukt von ATP reduziert durch Bindung an A1-Rezeptoren die kortikale Aktivität und wirkt vermutlich schlaffördernd (Porkka-Heiskanen und Kalinchuk 2011). Ebenso kommt es durch den Einfluss von Hypocretin und Histamin, freigesetzt z.B. aus Neuronen aus dem lateralen und posterioren Hypothalamus, zu einer verstärkten Wachheit im Verlauf des Tages.

Ebenso spielen Monoamine, Acetylcholin sowie die Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems wie Kortisol und Wachstumshormonen eine wichtige Rolle in der Organisation von Wachen und Schlafen und bilden das sogenannte „humorale Schlaf-Orchester“ (Lauer 1997).

Ebenso zeigte A. Borbély mit seinem Zwei-Prozess-Modell von Schlafen und Wachen von 1982, dass auch ein Wechselspiel zwischen einer homöostatischen Komponente S (Schlafbedarf) und einer zirkadianen Komponente C (Rhythmusgenerator für den 24-Stunden-Rhythmus) denkbar ist.

1.2.4 Subjektives Befinden und guter Schlaf

Wie schon in Kapitel 1.2.1. „Funktion des Schlafes“ intensiv betrachtet, erfüllt der Schlaf auf neuronaler Ebene einige lebenswichtige Funktionen und eine Schlafdeprivation hat diverse negative Auswirkungen auf unser Leben.

Schlaf lässt sich sowohl auf objektiver als auch auf subjektiver Ebene betrachten. Die subjektive Ebene beinhaltet die Beurteilung des Schlafs und die Schätzung von Schlafparametern durch den Menschen, wohingegen die objektive Ebene polysomnografisch messbare rationale Schlafdaten erfäßt. Neben Anamnesesgesprächen oder Schlaftagebüchern z.B. der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin) gibt es diverse nicht-apparative Messinstrumente zur Detektion der Schlafqualität, u.a. den PSQI (s. 3.2.4), Abend- und Morgenprotokolle (Hoffmann et al. 1997, s. 3.2.6). Die Erfassung von Schlafwahrnehmung erfolgt über standardisierte Fragebögen nach Aspekten der Schlaferfassung (v.a. Einschlaflatenz, Gesamtschlafzeit, Häufigkeit und Dauer von Wachphasen, Anzahl von Weckreaktionen, Schlafqualität/Menge an Tiefschlaf).

Subjektiver Schlaf unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht von objektivem Schlaf. So ergibt sich z.B. aus der Sicht objektiv messbaren Schlafverhaltens eine wesentlich geringere Schlafstörung, als es der subjektiven Einschätzung und Perspektive u.a. von Insomniepatienten entspricht (Wetter et al. 2018). Unabhängig davon, ob Schlafstörungen bestehen, scheinen oft subjektive Schätzungen eine schlechtere Schlafqualität widerzuspiegeln als die objektiven Daten ergeben (Mendelson et al. 1986, Baker et al. 1999). Vergleicht man subjektive Einordnung und objektive Messungen bei Schlafgesunden, zeigen die Schlaflatenz und die Gesamtschlafdauer in den meisten Studien eine hohe Korrelation (Baekeland und Hoy 1971, Saletu 1975, Hoch et al. 1987).

Zusammenfassend zeigen die subjektiven Angaben von Schlafqualität in bisherigen Studien keine einheitlichen Ergebnisse bezüglich ihrer Beziehung zu den erhobenen objektiven Parametern. Überwiegend spielen die Einschlaflatenz, Schlafeffizienz, Gesamtschlafzeit, Tiefschlaf und nächtliche Wachzeit bzw. Schlafkontinuität eine größere Rolle für die subjektive Schlafqualität als z.B. der N2-Anteil.

Bezüglich der Einschlaflatenz erscheint ein häufiger Wechsel zwischen Wachzustand und Schlafen zu einer deutlichen Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Einschlaflatenz zu führen. So berichten chronische Insomniepatienten davon, überhaupt nicht eingeschlafen zu sein, wohingegen in der Polysomnografie sämtliche Schlafstadien nachweisbar waren. Ebenso wurde bei Schlafgesunden die Einschlaflatenz im Vergleich zu den polysomnografischen Daten überschätzt (Lewis 1969, Baker et al. 1999, Distelrath 2011). Bei gesunden Probanden verbesserte sich in einigen Studien die subjektive Schlafqualität durch eine kürzere Einschlafdauer und weniger nächtlichen Wachzeiten (Baekeland und Hoy 1971, Saletu 1975, Mendelson et al. 1984, Hoch et al. 1987).

Subjektives Schlafempfinden wird unter anderem auch durch die Kontinuität des Schlafes beeinflusst. So führen häufige Schlafunterbrechungen und fragmentierter Schlaf zu einem

nicht-erholsamen Schlaf mit erhöhter Tagesschläfrigkeit. Zudem zeigte sich eine Reduktion der Schlaferholsamkeit, wenn z.B. eine 30-minütige Wachphase durch negative Kognitionen, Grübelketten oder Gedankenkreisen begleitet bzw. ein schnelleres Wiedereinschlafen nicht gegeben war (Wetter et al. 2018). Bei zunehmender Dauer und Häufigkeit von nächtlicher Wachzeit, nächtlichem Erwachen sowie Einschlaflatenz zeigten sich eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität (Åkerstedt et al. 1994 und 1997, Armitage et al. 1997, Kecklund 1997).

Als subjektiv gut und gesundheitlich förderlich wird üblicherweise eine Schlafdauer von 7- 9 Stunden empfunden, dies ist allerdings individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt (AASM 2014, Watson et al. 2015). Studiendaten zeigen, dass sowohl Schlafgesunde als auch Insomniepatienten die Schlafdauer unterschätzten (Lewis 1969, Frankel et al. 1976, Carskadon et al. 1976). Diesbezüglich zeigte eine Studie an Schlafgesunden von Åkerstedt et al. (1994) eine Ausnahme: hier wurde Schlafdauer überschätzt und die Einschlaflatenz unterschätzt. Die Erfrischung und Erholung durch den Schlaf verstärkte sich bei längerer Gesamtschlafdauer (Kecklund & Åkerstedt 1997).

Schlaf wird als subjektiv tief wahrgenommen, wenn er als ungestört empfunden wird und der Betroffene schwer erweckbar erscheint. Hinsichtlich des Tiefschlafs erfolgt die subjektive Beurteilung des Schlafs indirekt über den bewussten Wachzustand. Die meisten Personen setzen Tiefschlaf mit erholsamem Schlaf gleich, jedoch wird der im Alter reduzierte Tiefschlafanteil im Schlafstadium N3 mit dem stabilen Schlafstadium N2 gleichgesetzt, sodass weiterhin ein tiefer, erholsamer Schlaf zu bestehen scheint. Dies trifft auch bei Schlafapnoepatienten zu, bei denen ein fragmentiertes Schlafprofil mit reduziertem N3 besteht. Hier wird der subjektive Tiefschlafanteil somit deutlich überschätzt. Rotenberg et al. (2000) stellte fest, dass ein höherer Tiefschlafanteil mit längerer subjektiver Schlafdauer und verbesserter Schlafqualität korrelierte (Hoch et al. 1987, Armitage et al. 1997, Kecklund & Åkerstedt 1997), entgegengesetzt hierzu zeigte sich in früheren Studiendaten von Mendelson et al. (1986) eine schlechtere subjektive Schlafqualität bei höherem Tiefschlafanteil. Die subjektive Schlafqualität ergab sich allerdings hierbei aus einer Schlaftagebuchfrage, wie gut der Schlaf des Probanden verglichen mit dessen typischen Nachschlaf zu bewerten war. Passend zu diesen Daten zeigte sich, dass sich die subjektive Schlafqualität (Mendelson et al. 1986) und das Gefühl der Erholung durch den Schlaf (Nüesch & Spiegel 1976) bei geringerer Tiefschlaf-Dauer verbesserten.

Hinsichtlich weiterer Schlafstadien wurde eine verbesserte subjektive Schlafqualität detektiert bei vermehrtem Schlafstadium N2 (Baekeland & Hoy 1971, Saletu 1975) und erhöhtem REM-Schlaf-Anteil (Mendelson et al. 1986).

Insgesamt sei also zu betonen, dass es zum aktuellen Zeitpunkt keine Einheitlichkeit bezüglich objektiver Daten durch die Polysomnografie und subjektiver Daten durch z.B. standardisierte Fragebögen gibt.

1.3 Grundlagen Gedächtnis

Da in unserer Studie ebenso Daten zu Gedächtnisfunktionen bei Probanden mit Schizophrenie erhoben wurden, wird im Folgenden hierzu kurz Stellung genommen. Eine weiterführende Betrachtung der Daten ist der Dissertation von N. Timm 2021 und der Forschungsarbeit Weinhold et al. 2022 zu entnehmen.

Um Informationen aufzunehmen (= Enkodieren), einzuspeichern (= Konsolidierung), zu ordnen und wieder abzurufen, haben höher entwickelte Lebewesen die Fähigkeit einer Gedächtnisfunktion entwickelt (Stickgold 2001 & 2004, Rasch et al. 2006). Die Enkodierung und der Abruf der Informationen laufen hauptsächlich im Wachzustand ab, wohingegen die Konsolidierung neu erworbener Gedächtnisinhalte vorwiegend im Schlaf stattfindet (Walker & Stickgold 2004, Born et al. 2006). Eine zeitliche Einteilung der Gedächtnissysteme erfolgt in (sensorisches) Ultrakurzzeitgedächtnis (Speicherung sensorischer Reize für wenige Zehntelsekunden), Kurzzeitgedächtnis (Speicherung für einige Sekunden bis Minuten) und Langzeitgedächtnis (bis zur dauerhaften Speicherung) (Markowitsch 1999). Eine Einspeicherung in das jeweils länger anhaltende Gedächtnissystem gelingt z.B. über Wiederholung der Informationsinhalte (Wilps 1994). Die inhaltliche Einteilung des Langzeitgedächtnisses erfolgt üblicherweise in deklaratives und nicht- deklaratives Gedächtnis (Squire & Zola 1996). Das deklarative, auch explizit genannte Gedächtnis, beinhaltet Faktenwissen (Reuter 2004). Es wird in episodisches (zeitlich und örtlich zuzuordnende autobiografische Inhalte) und semantisches Gedächtnis (z.B. Schulwissen) unterteilt (Tulving 1972). Zum nicht-deklarativen, impliziten Gedächtnis gehören das prozedurale Gedächtnis (z.B. wie motorische Fähigkeiten erworben, erhalten und genutzt werden (Zimbardo 1995)), Konditionierung und das Priming (Verarbeitung unbewusst wahrgenommener Reizmuster).

Unterschiedliche Hirnbereiche wirken komplex in einem Netzwerk zusammen. So ist vor allem das limbische System, insbesondere der Hippocampus, für die Encodierung und Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zuständig. Der Abruf findet vor allem über den präfrontalen Cortex statt. Die Basalganglien sind im Gegensatz hierzu für Enkodierung, Konsolidierung und Abruf nicht-deklarativer Gedächtnisinhalte zuständig (Doyon et al. 2003, Markowitsch 1999)

1.4 Zusammenhänge Schizophrenie, Schlaf und Gedächtnis

Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Zusammenhänge von Schizophrenie und Schlaf erläutert. Da in der Studie auch Daten zu Gedächtnisfunktionen und kognitiven Fähigkeiten bei Probanden mit Schizophrenie erhoben wurden, werden auch diese kurz betrachtet.

1.4.1 Schlafbezogene Gedächtnisbildung

Es zeigten sich in vielen Studien Zusammenhänge zwischen „gutem Schlaf“ und „guter Gedächtnisleistung“ (Rauchs et al. 2005, Born & Rasch 2006, Walker & Stickgold 2006). Gesunder Schlaf unterstützt die nächtliche Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Rasch & Born 2013). Die Konsolidierung beschreibt einen neuronalen Prozess, in dem neu erworbene, für Interferenzen anfällige Informationen in einen stabilen Zustand überführt werden (McGaugh 1966). Im Schlaf kann dieser Prozess besonders effektiv ablaufen, da hier keine Beeinflussung von außen stattfindet. Aktuell wird davon ausgegangen, dass für eine erfolgreiche Konsolidierung von Gedächtnisinhalten sowohl der Slow Wave Sleep (SWS) im Non-REM-Schlaf als auch der REM-Schlaf notwendig ist. Eingestanden werden muss jedoch zum aktuellen Zeitpunkt, dass kein konsistentes Bild hinsichtlich der Bedeutung unterschiedlicher Schlafstadien existiert. Nach der „*Dual-Process-Hypothesis*“ spielt der SWS für deklarative, hippocampusabhängige Gedächtnisinhalte, der REM-Schlaf für nicht-deklarative, hippocampusunabhängige Gedächtnisinhalte eine entscheidende Rolle (Rasch & Born 2013). In der „*Sequential Hypothesis*“ spielt die Abfolge und das Zusammenspiel von SWS und REM-Schlaf eine wichtige Rolle für beide Langzeitgedächtnisformen (Maquet 2001). Im Modell der „*Active System Consolidation*“ (Rasch & Born 2013) wird davon ausgegangen, dass deklarative Gedächtnisinhalte parallel im Hippocampus sowie in kortikalen Arealen gespeichert werden (Feld & Diekelmann 2015). Im Gegensatz zum Hippocampus, der als temporärer Speicher dient und Informationen schnell aufnehmen kann, bilden kortikale Areale ein langfristiges, aber langsameres Speichersystem (Diekelmann & Born 2010, Feld & Diekelmann 2015). Während des SWS im Non-REM-Schlaf entsteht durch wiederholte Reaktivierung der neu enkodierten Gedächtnisspuren die Konsolidierung. Hierdurch werden vorübergehend gespeicherte Informationen aus dem Hippocampus in das bereits bestehende Langzeitgedächtnis im Neocortex unter der Top-Down- Kontrolle durch neokortikale Slow Oscillations (SO) überführt. Durch ON- und OFF-Phasen dieser SO werden neuronale Aktivitäten synchronisiert, u.a. im Thalamus, in dem thalamokortikale Spindeln generiert werden. Einen weiteren Anhalt für einen Informationstransfer zwischen Hippocampus und Neocortex im Non-REM-Schlaf geben die koordinierte Schlafspindel-/ Ripple (100-300 Hz) - Aktivität mit Depolarisationsphasen der SO (Born et al. 2006), der sogenannte „hippocampo-

neokortikale Dialog“ (Buzsáki 1996, McClelland et al. 1995). Dass SO mit neuronaler Plastizität einhergehen, zeigt, dass der Anstieg von SO gesteigert werden konnte, wenn dem Schlaf ein Lernprozess vorausging (Diekelmann & Born 2010).

Ein mögliches Korrelat für hippocampale Aktivität könnten Schlafspindeln darstellen (Siapas & Wilson 1998), die vom Nucleus reticularis thalamus generiert werden. Mit einer Frequenz von 12 - 14 Hz und einer Dauer von 0,5 – 1,5 s entstehen sie aus thalamokortikalen kreisenden Potentiale (Clemens et al. 2005). Möglicherweise erhöhen diese Schlafspindeln ebenso die neokortikale Plastizität (Kolb & Whishaw 1998) und verbessern dadurch konsekutiv die Gedächtniskonsolidierung durch *Long- Term- Potentiation* (Rosanova & Ulrich 2005). Ein lernabhängiges Zunehmen in der Dichte zeigte sich neben den SO auch bei den Schlafspindeln (Gais et al. 2002) und die deklarative verbale Gedächtnisleistung korreliert mit der Anzahl der Schlafspindeln (Clemens et al. 2005).

Im REM-Schlaf kommt es wahrscheinlich zu einer Desynchronisation neuronaler Netzwerke, was möglicherweise zu einer Entkopplung der Gedächtnisspeicher untereinander führt. Es wird vermutet, dass der REM-Schlaf eine ungestörte synaptische Konsolidierung ermöglicht und somit die zuvor verarbeiteten Gedächtnisinhalte nach der Transferierung vom Hippocampus festigt (Diekelmann & Born 2010, Born & Wilhelm 2012, Göder et al. 2014). Somit erscheint auch die Abfolge von Non-REM und REM-Schlaf für die Gedächtnisbildung essentiell. Ebenfalls könnten emotionale Gedächtnisleistungen mit dem Anteil des REM-Schlafs zusammenhängen (Wagner et al 2001).

Generell kann also davon ausgegangen werden, dass Schlafdeprivation zu einer verminderten Gedächtnisleistung führen kann (Frank & Benington 2006). Dies wurde durch die Ergebnisse von Van Dongen et al. von 2003 gestützt, die bei einer Reduktion der Gesamtschlafzeit von 8 auf 6 Stunden bei gesunden Probanden eine verschlechterte Leistung in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Rechenfähigkeit und Aufmerksamkeit zeigten.

1.4.2 Schlafstörungen bei Schizophrenie

Da bei Patienten mit Schizophrenie von einer gestörten neuronalen Plastizität und Konnektivität auf zellulärer Ebene auszugehen ist, erscheint der Schlaf außerordentlich betrachtenswert.

Menschen mit Schizophrenie berichten oft über eine schlechte Schlafqualität in Form von nächtlicher Unruhe, verlängerten Einschlaflatzenzen, Schlaffragmentation sowie Einschlafhalluzinationen und Alpträumen bis hin zu Tag-Nacht-Umkehr (Wetter et al. 2018). Wurden an Schizophrenie Erkrankte befragt, gaben 37,6% an, unter generellen

Schlafstörungen zu leiden, 26% unter Einschlafstörungen sowie weitere 16% unter morgendlichem Früherwachen (Haffmans et al. 1994). Nach Hofstetter (2005) zeigt sich, dass eine subjektiv schlechte Schlafqualität mit einer schlechten Lebensqualität und einer schlechteren Bewältigung von Stressoren assoziiert erscheint. Die Quantität der Veränderungen in der Schlafarchitektur scheint in Verbindung mit der Stärke des Krankheitsbildes in Verbindung zu stehen (Benson 2008).

Störungen in der Schlafarchitektur und des EEGs sind bei schizophrenen Erkrankten sehr vielfältig (Tandon et al. 1992, Keshavan et al. 1998, Maixner et al. 1998) und treten bei circa 30 – 80 % der Erkrankten auf (Cohrs 2008). Ein wichtiger Unterschied besteht in der Betrachtung nicht medikamentös behandelter, zeitweise medikamentös behandelter und stabil medikamentös behandelter Patientengruppen.

Ganguli et al. (1987), Keshavan et al. (1998) und Lauer et al. (1997) stellten an nicht medikamentös behandelten Erkrankten fest, dass die nächtliche Wachzeit sowie die Einschlaflatenz erhöht waren. Aufgrund häufiger Ein- und Durchschlafstörungen wiesen konnte oft eine reduzierte Schlafeffizienz erfasst werden. Bei diesem Patientenclientel zeigte sich eine verkürzte REM-Latenz (Tandon et al. 1992). Hier könnte laut Tandon ein Zusammenhang zur stärkeren Ausprägung der Negativsymptomatik bei Patienten bestehen. Ebenso konnte bei nicht-medizierten Erkrankten eine erhöhte Tiefschlaflatenz, eine verringerte Tiefschlafdauer sowie ein kleinerer Anteil des Tiefschlafs an der Gesamtschlafzeit (Sarkar et al. 2010) dargestellt werden. Poulin konnte 2003 zeigen, dass bei nicht medikamentös behandelten Patienten der S4-Anteil (entspricht dem heutigen N3- Schlafstadium) reduziert war. Bestätigen konnte Chouinard et al. 2004 anhand einer Metaanalyse, dass niemals medikamentös behandelte Patienten eine erhöhte Einschlaflatenz, eine verringerte Gesamtschlafzeit (TST= Total Sleep Time) mit erhöhter Wachzeit (TAT = Total Awake Time), einen erniedrigten S2-Anteil (entspricht dem heutigen N2-Schlafstadium) sowie einen verringerten Schlafeffizienzindex (SEI, prozentualer Anteil der gesamten Schlafzeit im Verhältnis zur TIB= Time In Bed) aufwiesen. Dass eine Reduktion der TST, der SE, dem SEI, dem Stadium S2 - S4 (entspricht dem heutigen N2- und N3-Schlafstadium), dem SWS und der Schlafspindeln sowie eine Erhöhung der Einschlaflatenz, der TAT und dem N1 vorlag, zeigte eine Metaanalyse von Chan et al. 2017.

Bei Patienten, die seit mindestens zwei Wochen keine Medikation erhielten, zeigten sich eine erhöhte Einschlaflatenz und REM-Dichte sowie verringerte Schlafeffizienz und SWS-Anteil (Yang & Winkelmann 2006). Hierbei korrelierte der SWS negativ mit den kognitiven Symptomen. Weiterhin zeigte sich bei diesen Patienten, dass Schlaflatenz, TST und SEI schwerer beeinträchtigt waren als bei niemals antipsychotisch behandelten Erkrankten

(Chouinard et al. 2004). Möglicherweise könnte laut Chouinard eine antipsychotische Therapie also langfristige Effekte auf diese Parameter haben.

Medikamentös behandelte Patienten wiesen eine verlängerte TIB und eine erhöhte Einschlaflatenz auf, standen später auf und nahmen mehr schlafunterstützende Medikamente ein (gemessen mittels PSQI an gesunder Vergleichsgruppe, Royuela et al. 2002). Ebenso zeigte sich ein erniedrigter REM-Schlafanteil.

Göder et al. zeigten 2006 in dieser Gruppe von Erkrankten, dass eine Verringerung der langsamten Delta-Wellen im SWS mit verminderter Delta-Power sowie eine Verringerung der Schlafspindeln vorlagen. Dies konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Ferrarelli et al. 2007, Göder et al. 2015, Castelnovo et al. 2018, Manoach & Stickgold 2019). Die verringerte Anzahl an Schlafspindeln könnte auf eine Dysfunktion zwischen Thalamus und neokortikalen Arealen hinweisen (Ferrarelli et al. 2007) und spielen neben der SO in der neuronalen Plastizität und Konnektivität eine Rolle (Göder et al. 2015). Keshavan stellte aufgrund der verminderten Deltaaktivität im Schlaf bei Schizophrenen die Hypothese der thalamokortikalen Dysfunktion auf. Diese verminderte Aktivität könnte laut Tononi und Cirelli (2006) entweder auf eine verminderte „Aufladung“ der Synapsen am Tage oder auf eine Reduktion des „Downscalings“ im Schlaf beruhen.

Insgesamt konnten zu allen drei Gruppen (nicht medikamentös behandelt, zeitweise medikamentös behandelt, aktuell medikamentös behandelt) in vielen Studien ein SWS-Defizit nachgewiesen werden, welches für die Gedächtnisfunktion, Kognition und somit auch soziale Interaktionsfähigkeit eine entscheidende Rolle darstellt.

1.4.3 Gedächtnisstörungen und Kognition bei Schizophrenie

Es sind vor allem Gedächtnisstörungen bei betroffenen Patienten, die bedeutsam für das spätere berufliche oder soziale Leistungsniveau bedeutsam sind (Green et al. 2000, Hofer et al. 2005, Sharma & Antonova 2003). Diverse Studien bestätigten bei schizophrenen Erkrankten kognitive Defizite (Kenny & Meltzer 1991, Saykin et al. 1994, Goldberg et al. 1995) betreffend das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit, Vigilanz, schlussfolgerndes Denken und Problemlösefähigkeit sowie Einschränkungen in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und der sozialen Kognition (z.B. Empathie, Gaebel & Wölwer 2010). Ebenso bestehen Defizite im visuellen und verbalen Lernen und Gedächtnis (Green et al. 2004), wobei sich das verbal deklarative Gedächtnis am stärksten betroffen zeigt (Bowie & Harvey 2006). Patienten zeigen einen durchschnittlich um 5 - 10 Punkte reduzierten Intelligenzquotienten (Aylward et al. 1984).

Es gibt jedoch auch Studien, die diese Defizite nicht unterstützen (Timm 2021).

Insgesamt zeigte sich, dass zwischen Enkodierungsstörung, Konsolidierungsstörung und Abrufstörung bei Gedächtnistests unterschieden werden sollte. Eine Störung in der nächtlichen deklarativen verbalen und visuell-räumlichen Gedächtniskonsolidierung wurde mehrfach beschrieben und Göder et al. konnten 2004 nachweisen, dass bei medizierten Patienten mit Schizophrenie die Länge des Tiefschlafs mit der Gedächtnisleistung korreliert. So erwiesen sich die Gedächtnisleistungen von Probanden mit Schizophrenie am Morgen signifikant schlechter als die der gesunden Kontrollgruppe, wohingegen die vorabendliche Leistung noch vergleichbar war. Die Probanden mit einem größeren SWS- Defizit zeigten schlechtere Leistungen das deklarative verbale und visuell-räumliche Gedächtnis betreffend als die Probanden mit geringerem SWS-Defizit. Zum Teil korrelierten die Defizite im visuell-deklarativen Gedächtnis ebenso mit einer verringerten Spindelaktivität (Göder et al. 2015).

Neben Einschränkungen in der deklarativen Gedächtniskonsolidierung (Göder et al. 2004 und 2015, Weinhold et al. 2021) konnten auch Defizite im impliziten, nicht-deklarativen Gedächtnis festgestellt werden (Genzel et al. 2015, Manoach et al. 2010). So wies eine Studie darauf hin (Manoach et al. 2004), dass sich im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe am nächsten Morgen nach einer prozeduralen Lernaufgabe („Finger Tapping Motor Sequence Task“ = MST) keine verbesserte Leistung einstellte. Allerdings fehlte hier eine polysomnografische Überwachung.

Bezüglich der Zusammenhänge von vermindertem SWS sowie verminderter Spindeldichte und damit verbundenen Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit wäre ein Ziel, den Tiefschlaf und die Spindeldichte zu normalisieren, um die Gedächtnisfunktion sowie die sozialen Integrationschancen für Menschen mit Schizophrenie zu verbessern. Es zeigt sich also noch einmal die Wichtigkeit des Zusammenspiels von Schlaf und Gedächtnisfunktion bei schizophrenen Erkrankten.

1.5 Wirkung einer antipsychotischen Medikation auf den Schlaf bei Menschen mit Schizophrenie

Heutzutage wird ein großer Anteil der Erkrankten medikamentös antipsychotisch therapiert. Dies stellt für klinische Studien, z.B. in der Schlafforschung, ein Problem dar, da u.a. aus ethischen Gesichtspunkten nicht auf eine für den Erkrankten hilfreiche Medikation verzichtet werden kann. Eine Medikation stellt allerdings methodisch einen Confounder dar. Insgesamt erscheint die Auswirkung antipsychotischer Medikation auf den Schlaf nicht ausreichend gut erforscht. Somit sind oft verlässliche Aussagen erschwert.

In Studien wurde unter Amisulprid-Einnahme im Vergleich zur nicht-medizierten, gesunden Kontrollgruppe ein SWS-Defizit detektiert (Göder et al. 2004). Dies stellt allerdings ebenso eine bekannte Schlafveränderung bei Schizophrenieerkrankten ohne Medikation dar. Zudem konnte zumindest im Rattenmodell MK-801 eine Verbesserung der Schlaflatenz und Verminderung der Wachzeit erfasst werden (Ishida et al. 2009). Eine Abnahme des SWS konnte auch unter einer Medikation mit Clozapin festgestellt werden (Mason et al. 1992, Hinze-Selch et al. 1997, Driver et al. 1995, Kluge et al. 2014), jedoch auch eine Verbesserung von TST und SEI (Hinze-Selch et al. 1997) sowie eine Erhöhung des N2-Stadiums (Lee et al. 2001, Kluge et al. 2014). Dies könnte auf eine 5HT-1A-agonistische Wirkung von Clozapin hindeuten, da unter 5HT-2-Antagonismus wie mittels Risperidon (Dugovic et al. 1989), Olanzapin (Salin Pascual 1999) und Ritanserin (Idzikowski et al. 1986) eine Deltaschlaf-fördernde Wirkung beschrieben wurde. Eine Einmalgabe von Olanzapin bei mit Amisulprid vorbehandelten Patienten führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung (Göder et al. 2008), sondern zu einer Abnahme der Spindeldichte bei Zunahme des Tiefschlafs. Weiterhin konnte unter Olanzapin eine Zunahme des Schlafstadiums N2 und N3, der Gesamtschlafzeit, der SE sowie eine Zunahme der REM-Latenz (Riemann et al. 1991 und 1994), eine Abnahme des Schlafstadiums N1, der REM-Dauer und der nächtlichen Wachzeiten beobachtet werden//eine Erhöhung der Zeit im N2- und N3- Schlafstadium, der Gesamtschlafzeit und der Schlafeffizienz, Verminderung der Schlaflatenz, der verbrachten Zeit in Schlafstadium 1 und reduzierte Wachzeiten bekannt (Riemann et al. 1991 und 1994, Sharpley et al. 2000, Göder et al. 2008). Bei Einnahme von Risperidon wurde eine Verlängerung des Tiefschlafstadiums (Haffmans et al. 2001, Yamashita et al. 2002) detektiert. Zu den positiven und negativen Auswirkungen auf den Schlaf von Quetiapin liegen zum aktuellen Zeitpunkt heterogene, uneinheitliche Daten vor (Cohrs et al. 2004, Wine et al. 2009, Monti et al. 2017). Unter der Einnahme von Aripiprazol wurde eine reduzierte TST bei Patienten, die sonst eine verlängerte Gesamtschlafzeit aufwiesen, detektiert (Omori et al. 2018).

Wechselte man von einem typischen Antipsychotikum auf ein atypisches Antipsychotikum, verbesserte sich die subjektive Schlafqualität, die durch den PSQI abgebildet wurde (Yamashita et al. 2004).

Über einen schlaffördernden Effekt von Antipsychotika mit Verbesserung der Schlafkontinuität und –effizienz bei Zunahme des Non-REM-Schlafes wurde berichtet (Frieboes et al. 1999, Sharpley et al. 2000).

1.6 Grundlagen zur akustischen Reizwahrnehmung und akustischen Stimulation

Das Hören als wichtiges Sinnesorgan umfasst die Hörbahn, über die die akustischen Reize ins Bewusstsein gelangen und wahrgenommen werden. Die Hörbahn besteht aus Hirnnervenkerngebieten sowie auf- und absteigenden Faserbahnen. Für die Wahrnehmung im zentralen Nervensystem müssen die akustischen Informationen durch verschiedene komplexe Mechanismen verschlüsselt werden. Durch das äußere Ohr gelangt ein akustischer Reiz zum Innenohr und wird über die inneren Haarzellen des Corti-Organs über das Ganglion spirale cochleae über den Nervus cochlearis zu den Hirnnervenkernen Nuclei cochleares anterior und posterior fortgeleitet. Über weitere neuronale Umschaltung in Pons und Medulla oblongata (Nuclei corporis trapezoidei und Nucleus olivaris superior, Lemniscus lateralis) gelangt der Reiz über das Tectum mesencephali (Colliculus inferior) in den Thalamus (Corpus geniculatum mediale). Von hier erfolgt die Weiterleitung über den primär auditiven Cortex ins Bewusstsein. Diese befindet sich in den Gyri temporales transversi des Temporallappens (Area 41 nach Brodmann) und werden auch als Heschl'sche Querwindungen bezeichnet. Eine weitere Verarbeitung des Reizes erfolgt durch Vernetzung mit anderen Hirnregionen (Javitt & Sweet 2015). Bei Patienten mit Schizophrenie wurde die akustische Reizwahrnehmung im Wachzustand genauer untersucht. Hier zeigt sich bei unveränderter Reizwahrnehmungsschwelle für einzelne Töne ein Problem in der Diskrimination unterschiedlicher Töne. Zudem liegen Auffälligkeiten bei ereigniskorrelierten Potentialen (ERP) vor (Javitt & Sweet 2015).

Die akustische nächtliche Stimulation (siehe 3.2.11) nutzt präzise und zeitlich festgelegte Signale, um gezielt die Gehirnaktivität im Tiefschlaf zu beeinflussen. So zeigte sich eine grundsätzliche Modulierbarkeit in vielen Studien (Besedovsky et al. 2017, Ong et al. 2018, Navarrete et al. 2020). Eine exakte zeitliche Kopplung zwischen akustischem Stimulus und der Phase der Oszillation erscheint von großer Bedeutung. Hier zeigte sich, dass eine akustische Stimulation während des Up-States (= Abbild erhöhter Aktivität kortikaler Nervenzellen) der langsamten Oszillationen effektiver ist als eine Stimulation im Down-State oder außerhalb der Phasen (Ngo et al. 2013). Zudem zeigte sich eine erhöhte Aktivität im superioren Gyrus temporalis nach Tonsignalen während des Up-States einer SO, welches auf eine modulierbare Gehirnaktivität im Tiefschlaf hindeutet (Schabus et al. 2012). Aufgrund der nachgewiesenen Effekte wird das sogenannte „Closed-Loop-System“, das auf einer direkten Verknüpfung zwischen EEG-Signal und akustischer Stimulation beruht, bevorzugt (Weigenand et al. 2016). Insgesamt konnte in vielen Studien eine Erhöhung der Up-State-Amplitude natürlich auftretender SO und Erhöhung der Anzahl von SO nachgewiesen werden.

Da sich unsere Forschungsarbeit an die im Folgenden beschriebene Studie von Ngo et al. anlehnt, wird diese nachfolgend genauer beleuchtet.

2013 stellten Ngo et al. bei gesunden Erwachsenen fest, dass eine nächtliche akustische Closed- Loop Stimulation, die auf einer phasengenauen, EEG- getriggerten Stimulation im Tiefschlaf während des positiven Up-States einer Slow Oscillation beruht, zu einer Verstärkung von SO im SWS führt. Zudem wurde diemit den Up-States verbundene Spindelaktivität (12-15 Hz) intensiviert. Hierfür wurde unter polysomnografischen Bedingungen eine nicht-invasive EEG-getriggerte akustische Stimulation in Form eines „rosa Rauschens“ (s.u., sogenanntes 1/f- Rauschen, *pink noise*) biaural appliziert. Diese Stimulation erfolgte im Non-REM-Schlaf nach einem vorher individuell festgelegten Intervall (*Delaytime*, siehe 3.2.11) auf die Detektion eines SO-Peaks. Durch zwei aufeinanderfolgende akustische Stimulationen (*Clicks*) zeigten sich konsekutiv drei aufeinanderfolgende SO (sogenannter SO-*Train*), bei denen es sich in erster Linie um akustisch evozierte Potentiale handelt. Diese entsprechen nach elektroenzephalografischen Merkmalen einer endogenen SO. Die Stimulation wurde über einen Zeitraum von 210 min durchgeführt. Ngo et al. konnte durch die akustische Closed-Loop Stimulation bei gesunden Erwachsenen, die auf einer phasengenauen, EEG- getriggerten Stimulation beruhte, eine Zunahme der endogenen SO-Power nach Stimulation im Vergleich zu einer Shambedingung (Scheinstimulation) zeigen. Die in der Studie detektierte Zunahme der SO-Amplitude unter Stimulation könnte ein Ausdruck einer verstärkten Synchronisierung von Up- und Downstates sein. Ebenso wurde eine erhöhte Spindelaktivität synchron zu dem Upstate einer SO ermittelt, sodass hier von einer Verbesserung der Synchronizität von SO und Spindeln durch die Stimulation auszugehen ist. Diese Synchronisierung erscheint zum aktuellen Stand der Forschung ein entscheidender Faktor für die Gedächtniskonsolidierung (hippocampo-kortikale Interaktion).

Die akustische nächtliche Stimulationstechnik führt zu einer Aktivität identisch zu der einer SO (inklusive der phasenspezifischen Spindelaktivität) und könnte damit Ausdruck einer Zunahme der Gedächtnisbezogenen Prozesse sein (Bellesi et al. 2014). Durch diese Aktivierung konnte in vielen Studien eine Zunahme der Gedächtnisfunktion erreicht werden (Leminen et al. 2017, Ngo et al. 2013, Ngo et al. 2015, Ong et al. 2018).

Auch wenn in anderen Studien nicht diese Effekte beobachtet werden konnten (Henin et al. 2019, Schneider et al. 2020), scheint die akustische Stimulation in Echtzeit eine vielversprechende Technik zu sein.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass das „Rosa Rauschen“ als Geräuschschlafhilfe (*pink noise*) angenehm empfunden wird, da es eine weichere Version des weißen Rauschens darstellt, das an leichten Regen, raschelnde Blätter, Wind und Herzschlag erinnern soll. Die

Hochfrequenzen sind hier begrenzt, es klingt weniger schrill als das weiße Rauschen. Die Schlaferholksamkeit und der Tiefschlaf sollen durch das rosa Rauschen gefördert werden (Suzuki et al. 1991).

„Weißes Rauschen“ ist für seine Einschlaf-fördernde und beruhigende Wirkung bekannt und klingt heller als das rosa Rauschen. Es umfasst alle hörbaren Frequenzen mit gleicher Intensität, die Energie wird hier gleichmäßig auf alle Frequenzen verteilt und nicht bei höherer Frequenz in der Lautstärke beschnitten wie das rosa Rauschen. Es kann somit laute Umgebungsgeräusche maskieren, die potentiell zu Arousalen im Schlaf führen könnten. Es erinnert an einen Ventilator, einen zischenden Heizkörper oder eine surrende Klimaanlage. Studien zum weißen Rauschen, z.B. bei Säuglingen (Karakoç & Türker 2014, Sezici & Yigit 2018), zeigten u.a. eine deutliche Schlafverbesserung.

„Braunes Rauschen“, auch rotes Rauschen genannt, ist tiefer als das rosa Rauschen. Es wird beschrieben als leises Brüllen, einen starken Wasserfall oder Donnergrollen. Hier zeigte jedoch eine Studie von Vassie et al. 2017, dass braunes Rauschen im Schlaf zu Irritation und Unwohlsein führte.

„Schwarzes Rauschen“ beschreibt den Rauschmangel, also vollkommene Stille mit zufälligen Geräuschen. Manche Menschen schlafen am besten und berichten über eine Schlaferholksamkeit, wenn wenig bis gar kein Geräusch vorhanden ist.

Eine aus der Studie entstandene Forschungsarbeit (Weinhold et al. 2022) stellte bei an Schizophrenie Erkrankten fest, dass eine nächtliche akustische Closed-Loop Stimulation mit pink noise im SWS zur Erhöhung der SO keine erhofften positiven Effekte der schlafbezogenen Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten bewirkte (s. 4.2). Da die SO und der SWS nicht nur bedeutsam für die deklarative Gedächtnisleistung bei Gesunden, sondern auch für das subjektive Schlafempfinden sind (s.1.2.4), erscheint eine Intensivierung der SO im SWS durch nächtliche akustische Stimulation als ein interessanter Forschungsansatz.

2 Fragestellung und inhaltliche Hypothesen

2.1 Ableitung der Fragestellung

Es finden sich bei der Schizophrenie umfangreiche pathologische Auffälligkeiten im Schlaf bei nicht medikamentös behandelten, nicht mehr medikamentös behandelten sowie medikamentös behandelten Patienten. Unter anderem zeigte sich bei nicht behandelten Patienten eine Verringerung der Tiefschlafdauer, eine verminderte Schlafspindeldichte (Chan

et al. 2017) sowie eine Erhöhung der nächtlichen Wachzeit und der Einschlaflatenz (Ganguli et al 1987, Lauer et al. 1997, Keshavan et al. 1998, Chan et al. 2017). Zudem fand sich oft aufgrund von Ein- und Durchschlafstörungen eine reduzierte Schlafeffizienz (Chouinard et al. 2004, Yang & Winkelmann 2006, Chan et al. 2017) und bei medizierten Probanden eine Verringerung der Delta-Wellen im SWS (Göder et al. 2006). Weitere Auffälligkeiten im Zusammenhang von Schlaf und Schizophrenie werden im Punkt 1.4.2 bereits erwähnt. Die Zielsetzung unserer Studie bestand in der Überprüfung von Veränderungen von Schlafparametern und subjektivem Befinden von Erkrankten unter akustischer nächtlicher Closed-Loop Stimulation im Tiefschlaf. Angelehnt wurde unsere Studie an die Studie von Ngo et al. von 2013, bei der bei gesunden Probanden unter akustischer nächtlicher Stimulation eine Verstärkung von im Tiefschlaf auftretenden Slow Oscillations stattfand. Dies führte bei gesunden Probanden zu einer Verbesserung der deklarativen Gedächtnisfunktion. Diese Verbesserung der deklarativen Gedächtnisfunktion bei an Schizophrenie Erkrankten konnten wir in einer weiteren, aus dieser Studie entstandenen Forschungsarbeit (Weinhold et al. 2022) nicht nachweisen.

Eine Betrachtung und Bewertung der objektiven Schlafparameter sowie des subjektiven Befindens wird Inhalt dieser Dissertation.

2.2 Inhaltliche Hypothesen

Hypothese 1: Nächtliche akustische Closed-Loop Stimulation im Tiefschlaf führt zu einer Veränderung der Schlafparameter bei Menschen mit Schizophrenie

Hypothese 2: Nächtliche akustische Closed-Loop Stimulation im Tiefschlaf führt zu einer Veränderung des subjektiven Befindens bei Menschen mit Schizophrenie

3 Material und Methodik

3.1 Variablen

Abhängige Variablen

In der Studie stellten die schlafparametrischen Ergebnisse der Polysomnografie und die Ergebnisse der Morgenprotokolle der Probanden zur Bewertung des subjektiven Befindens und der geschätzten Gesamtschlafzeit die abhängigen Variablen dar.

Bei den objektiven Schlafdaten durch die Polysomnografie betrachteten wir, ob eine Veränderung der schlafbezogenen Daten im Vergleich PSG der Stimulationsnacht und PSG Scheinstimulationsnacht eintrat.

Bezüglich des subjektiven Schlafempfindens wurden aus dem Morgenprotokoll (s. 8.9) folgende Antworten betrachtet:

1. **Schlaferholung** Frage 10: „Wie erholsam war Ihr Schlaf?“ mit den Antwortmöglichkeiten:
„sehr erholsam“, „ziemlich erholsam“, „mittelmäßig erholsam“, „kaum erholsam“ und „gar nicht erholsam“
2. **Stimmung** Frage 9a: „Wie fühlen Sie sich jetzt?“ mit den Antwortmöglichkeiten:
„bedrückt“, „ziemlich bedrückt“, „eher bedrückt“, „eher unbeschwert“, „ziemlich unbeschwert“ und „unbeschwert“
3. **Energie** Frage 9b: „Wie fühlen Sie sich jetzt?“ mit den Antwortmöglichkeiten:
„matt“, „ziemlich matt“, „eher matt“, „eher frisch“, „ziemlich frisch“ und „frisch“
4. **Anspannung** Frage 9c: „Wie fühlen Sie sich jetzt?“ mit den Antwortmöglichkeiten:
„angespannt“, „ziemlich angespannt“, „eher angespannt“, „eher entspannt“, „ziemlich entspannt“ und „entspannt“

Zudem verglichen wir die subjektive geschätzte Gesamtschlafzeit, die in Frage 17 des Morgenprotokolls „Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?“ mit der objektiven Gesamtschlafzeit der Polysomnografie. Somit berechneten wir die **Einschätzung der Schlafzeit** (TST MP – TST PSG).

Unabhängige Variable

Die unabhängige Variable dieser Studie stellt die Interventionsbedingung zur akustischen nächtlichen Stimulation dar: auf der einen Seite die akustische nächtliche Stimulation (Stim), auf der anderen Seite die Scheinstimulation (Sham). Dieser intraindividuelle Vergleich ermöglicht die Beurteilung der jeweils betrachteten Parameter im Vergleich der Stimulationsnacht zur Scheinstimulationsnacht. Die Stim- und Shambedingungen waren hierbei stets ausbalanciert, jeder Proband durchlief beide Bedingungen (Stim – Sham vs. Sham – Stim).

Kontrollvariablen

Aufgrund der an Ngo et al. 2013 angelehnten Studie, die die Veränderung deklarativer Gedächtnisinhalte bei gesunden Probanden untersuchte, erfolgte der Versuchsaufbau dieser

Studie mit zwei unterschiedlichen Testversionen der neuropsychologischen Tests. Diese unterschieden sich in der Reihenfolge der Tests. Alle Probanden führten die gleichen Tests, jedoch in unterschiedlicher Reihenfolge durch, um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden. Ebenso wurden Probanden entweder der Stimulationsreihenfolge 1 (in der zweiten Nacht Stimulationsnacht, in der vierten Nacht Scheinstimulationsnacht) oder 2 (in der zweiten Nacht Scheinstimulationsnacht, in der vierten Nacht Stimulationsnacht) zugeordnet. Vor jeder möglichen Interventionsnacht fand eine Eingewöhnungsnacht zur Reduktion möglicher Störfaktoren statt.

Störvariablen

Mögliche Störfaktoren stellten z.B. Umgebungsfaktoren während des Schlafes dar. Hier zu benennen sind eine ungewohnte Schlafumgebung, akustische Störungen durch Mitpatienten sowie durch den Arbeitsalltag in einem Schlaflabor und Beeinträchtigungen durch die Elektroden, Kabel, In- Ear- Kopfhörer und mögliche Immobilisierung durch eben diese. Um diese Störfaktoren so gering wie möglich zu halten, führten die Probanden vor jeder Interventionsnacht (Stim/Sham) eine Eingewöhnungsnacht durch. Auf eine ruhige Schlafumgebung wurde geachtet und auf individuelle Bedürfnisse des Probanden eingegangen, soweit das Studienprotokoll dies zuließ. Mögliche endogene Störfaktoren stellten z.B. innere Anspannung, Aufregung und das am Tag Erlebte dar, das Auswirkungen auf den Schlaf haben konnte. Möglicherweise führte das Bedürfnis, besonders gut in Tests abzuschneiden, ebenso zu einer Veränderung der Schlafqualität und -parameter. Ein möglicher Konsum von koffein- oder alkoholhaltigen Getränken sowie anderen zentralwirksamen Substanzen vor den Interventionsnächten, auf dessen Verzicht zwar hingewiesen wurde, wurde jedoch nicht überprüft. Eine Medikation wurde durch die Probanden in Eigenregie wie gewohnt eingenommen, eine Einnahme allerdings nicht überwacht. Weiteres Störpotential stellten die manuelle Auswertung der Polysomnografie, der Tests und der Protokolle dar. Ebenso wurde durch fortwährende Beobachtung des EEGs die SO-Synchronizität und die damit verbundene Stimulation im Tiefschlaf durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter gewährleistet. Für die Initiation und die Beendigung der Stimulation lagen Stimulationskriterien vor (siehe Kapitel 8.1). Allerdings spielt für menschliche Entscheidungen Erfahrung des Anwenders eine Rolle. Es fand daher keine Variierung der Anwender statt, sodass keine interindividuellen Unterschiede durch den Stimulationsprozess an sich entstanden. Bei Anzeichen von Erwachen des Probanden wurde die Stimulation pausiert. Die Probanden wurden am kommenden Morgen befragt, ob Töne wahrgenommen wurden. Eine 100prozentige Sicherheit, dass Probanden Töne wahrgenommen haben und somit keine Verblindung mehr vorlag, bestand allerdings nicht.

3.2 Fragebögen und Verfahren

3.2.1 Anamnesebogen

Um die Probanden der Studie bezüglich demografischer Parameter besser vergleichen und beschreiben zu können, wurde ein selbst entwickelter Anamnesebogen genutzt (siehe 8.4). Dieser beinhaltet neben dem Alter, dem Geschlecht und der Muttersprache des Probanden auch dessen Bildungsniveau, die Berufsgruppe und die zuletzt ausgeübte Tätigkeit. Es wurden Krankheitsdiagnosen mit entsprechender Medikation und Symptombeginn erfragt sowie eine Beschreibung des Alkoholkonsum und die Art der genutzten Medien. Sollten die Probanden über einen gesetzlichen Betreuer verfügen, wurde dies ebenso hier aufgeführt.

3.2.2 MWT-B (Mehrfachwahl- Wortschatz- Test Form B)

Der MWT-B ist ein Test, um das (prämorbid) Intelligenzniveau eines Patienten zu schätzen (siehe 8.5). Er setzt sich aus 37 Zeilen mit je 5 Wörtern zusammen, von denen sich jeweils ein Wort aus der Umgangs-, Bildungs- oder Wissenschaftssprache findet, die anderen 4 sind Wortfiktionen. Das richtige Wort wird vom Probanden angestrichen, die Schwierigkeit der Wörter steigert sich linear. Anhand der korrekt erkannten Wörter kann eine Gesamtpunktzahl (0 - 37) berechnet werden, die wiederum durch eine Normtabelle einem IQ-Bereich zwischen 75 und 125, Prozentrang und Standardwert (Z - Wert) zugeordnet werden kann (Blaha 1979, Lehrl 2005). Der MWT- B kann alters- und geschlechtsunabhängig angewandt werden, jedoch nicht bei Nicht - Muttersprachlern, Menschen mit Bewusstseinstrübung, Analphabetismus oder einem IQ von < 75 oder >125. Das Verfahren ist für die Anwendung zwischen 20 und 64 Jahren vorgesehen. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen MWT-B und anderen globalen Intelligenztests.

3.2.3 ESI (Eppendorfer Schizophrenie- Inventar

Das Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (siehe 8.6) wurde gezielt für den Einsatz entwickelt, Schizophrenie- Erkrankte bezüglich ihrer subjektiv erlebten kognitiven (Dys-) Funktionen und psychotischer Symptomatik zu klassifizieren (Tabelle 1). In den 40 Fragen, die die Aufmerksamkeit und Sprachbeeinträchtigung (AS, 10 Items), Beziehungsideen (IR, 7 Items), akustische Unsicherheit (AU, 8 Items) und Wahrnehmungsabweichungen (DP, 9 Items) des Probanden analysieren, finden sich auch 5 Kontrollitems zur Offenheit (FR) sowie 1 Kontrollitem zur allgemeinen Motivation der Beantwortung der Fragen. Der Beurteilungszeitraum des selbstständig ausgefüllten Fragebogens bezieht sich auf die vergangenen vier Wochen. Mit zwei Auswertungsschablonen werden Punkte für die jeweiligen Kategorien vergeben und liefern Auskunft über die Stärke der psychotischen Symptomatik.

Zur Einordnung sei hier erwähnt, dass sich in akut-stationärer psychiatrischer Behandlung befindende Patienten mit einer Schizophrenie in der Unterkategorie AS im Mittel einen Punktwert von 7,74 und in der Kategorie AU einen Wert von 5,47 Punkten erzielten (Maß et al. 2000 und 2001).

	Normal	Erhöht	Extrem
Aufmerksamkeit und Sprachbeeinträchtigung (AS)	Bis 3	4 - 8	Ab 9
Akustische Unsicherheit (AU)	Bis 2	3 - 6	Ab 7
Beziehungsideen	0	1 - 5	Ab 6
Wahrnehmungsabweichung	Bis 2	3 - 8	Ab 9

Tabelle 1: Auswertung des ESI (Bedeutung der erreichten Punktzahl in den Unterkategorien in Bezug auf die gesunde Kontrollgruppe)

In der Unterkategorie AS gilt ein Punktwert bis 3 als normal, ein Punktwert von 4 - 8 als erhöht und ein Punktwert ab 9 als extrem. In der Unterkategorie AU ist ein Punktwert bis 2 als normal anzusehen, ein Punktwert von 3 - 6 als erhöht und ein Punktwert ab 7 als extrem.

3.2.4 PSQI (Pittsburgh Schlafqualitäts Index)

Der PSQI in der Originalversion von Buysse et al. (1989) ist ein Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität und erfragt retrospektiv für zwei Wochen die subjektive Empfindung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlaflatenz und Schlafdauer, Schlafstörungen, die Einnahme von Schlafmedikation sowie die Tagesmüdigkeit. In der Studie wurde die von der DGSM (Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) empfohlene deutsche Version verwendet (siehe 8.7). Der verwendete Test besteht aus selbst zu beurteilenden 19 Items, die jeweils einen Wert von 0 - 3 annehmen können. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summation der Einzelpunkte und kann einen Wert von 0 - 21 annehmen. Mit einem durch die DGSM zur Verfügung gestellten Excel-Auswertungsprogramm wurden die individuellen Werte ermittelt. Je niedriger der Summenwert, desto besser ist die Schlafqualität (> 5 Cut-off-Wert zur Differenzierung guter und schlechter Schläfer, > 10 Punkte deutet auf eine klinisch relevante Schlafstörung hin).

3.2.5 PSYRATS (Psychotic Symptom Rating Scale)

Ein Fragebogen zur Einschätzung psychotischer Symptomatik wie akustische Halluzinationen oder Wahnerleben ist die PSYRATS nach Haddock et al. (siehe 8.8). In elf Fragen, die die Dauer, Frequenz, Intensität, Ort, Lautstärke und Inhalt des Gehörten klassifizieren, werden

auch der damit verbundene Leidensdruck und die Leidensintensität sowie die Unterbrechung des normalen Lebens durch die Symptomatik betrachtet. Ebenso spielte die Kontrollierbarkeit bezüglich der akustischen Halluzinationen eine Rolle. Die Höhe der Punktzahl beträgt 0 - 4 pro Frage. Die Maximalpunktzahl beträgt somit 44 Punkte korreliert mit der Schwere der psychotischen Symptomatik.

3.2.6 Abend- / Morgenprotokoll

Hierbei handelt es sich um eine Variante der Abend- / Morgenprotokolle der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (Hoffmann et al. 1997, siehe 8.9) mit insgesamt 18 Fragen. Im Abendprotokoll werden 8 Fragen zu Genussmittelkonsum, zur Befindlichkeit und zum Tagesablauf gestellt, im Morgenprotokoll stehen aktuelle Stimmung und schlafbezogene Kriterien wie subjektive Erholksamkeit durch den Schlaf, Einschlaf- und Gesamtschlafdauer im Vordergrund. Je höher die Punktzahl, desto besser ist das subjektive Empfinden des Probanden. Nur in Frage 10 bezüglich der Schlaferholksamkeit galt: je niedriger die Punktzahl, umso erholter fühlten sich die Probanden am kommenden Morgen.

3.2.7 HAWIE-R Zahlen nachsprechen

Dieser Test ist ein Teil des Hamburger-Wechsler-Intelligenztests und dient der Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses und der aktuellen Lern- und Merkfähigkeit (siehe 8.10 und 8.11). Dem Probanden werden in einem Ein-Sekunden-Rhythmus eine Abfolge von Zahlen vorgelesen, die er in korrekter Reihenfolge wiedergeben soll. Ist dies erfolgreich, wird im nächsten Durchgang jeweils eine zusätzliche Zahl hinzugefügt. Ist der Proband nicht erfolgreich, wird eine veränderte Zahlenfolge bei gleicher Zifferzahl vorgelesen. Sollte auch der zweite Durchgang der Zahlenrekapitulation misslingen, endet der Test. Die Anzahl der Ziffern kann zwischen 3 und 9 betragen, für jede erste korrekt wiedergegebene Zahlenfolge erhält der Proband 2 Punkte, beim erfolgreichen zweiten Versuch 1 Punkt, 0 Punkte bei Misslingen der Wiedergabe beider Zahlenabfolgen (Tewes 1991). Je mehr Zahlenfolgen korrekt wiedergegeben werden (bis zu neun Zahlen), desto höher ist die Gesamtpunktzahl und die damit verbundene Lern- und Merkfähigkeit. Um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden, wurden zwei unterschiedliche Versionen des Tests genutzt (Zahlen nachsprechen morgens und abends).

3.2.8 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Mit diesem Test (siehe 8.14 – 8.17) wird das verbale deklarative episodische Gedächtnis erfasst (Rey 1941 und 1946, Weiterentwicklung Helmstaedter et al. 2001). Der Test kann ab einem Alter von 6 Jahren durchgeführt werden und ist auch noch anwendbar bei Probanden mit einem Intelligenzquotienten zwischen 50 und 70. Eine Liste mit 15 semantisch voneinander unabhängigen Hauptwörtern sollte vom Probanden, nachdem diese abends in fünf Durchgängen von wissenschaftlichen Mitarbeitern vorgelesen wurde, möglichst vollständig korrekt wiedergegeben werden. Eine Interferenzliste mit 15 Hauptwörtern folgte nach Abschluss des fünften Lerndurchgangs. Am Morgen nach den Interventionsnächten erfolgte das freie Erinnern (recall bzw. freier Abruf) sowie ein Wiedererkennen (recognition bzw. Wiedererkennung) der Hauptwörter aus einer Liste mit 50 Wörtern. In die Bewertung ging die absolute Zahl der wiedererkannten Worte als Gesamtwert sowie die Anzahl der wiedererkannten Wörter minus der falsch-positiven Wörter als korrigierter Wert ein.

3.2.9 Complex Figure Test

Zur Untersuchung der visuell-räumlichen Gedächtnisfunktionen sowie der Funktion des Arbeitsgedächtnis entwickelte André Rey 1941 einen geometrischen Figurentest, der 1944 durch Paul Alexandre Osterrieth zum Rey-Osterrieth Complex Figure Test weiterbearbeitet wurde (siehe 8.12 und 8.13). Ebenso können durch diesen Test neben Motorik und Wahrnehmung auch Organisations-, Planungs- und Problemlösungsfähigkeiten des Probanden beurteilt werden. Eine komplexe geometrische Figur soll vom Probanden von einer Vorlage innerhalb von 10 Minuten möglichst detailgetreu auf ein weißes Blatt Papier abgezeichnet werden und nach der Stimulations- bzw. Scheinstimulationsnacht am nächsten Morgen frei reproduziert werden. Im Original Complex Figure Test erfolgt hingegen der Abruf der Figur nach 30 Minuten. In unserer Studie verwendeten wir zwei verschiedene geometrische Figuren, die Rey-Figur und die Taylor-Figur, die laut Studienprotokoll ausbalanciert den Testnächten zugeteilt wurden. Je nach Platzierung, Vorhandensein, Detailtreue und richtiger Anordnung von Formen kann in 18 Kategorien, in denen jeweils 0 - 2 Punkte erzielt werden können, ein Gesamtwert von maximal 36 Punkten erreicht werden.

3.2.10 Polysomnografie

In allen vier Nächten, die der Proband im Schlaflabor des ZiP gGmbH Kiel verbrachte, wurde eine Polysomnografie (PSG) durchgeführt, die nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine abgeleitet und ausgewertet wurde (AASM 2007). Sie umfasste die kontinuierliche Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms (EEG), eines

Elektromyogramms (EMG) sowie eines Elektrookulogramms (EOG). Es erfolgte die Ableitung es 16 – Kanal - EEGs nach internationalem 10 - 20 System mit einer Samplingrate von 256 Hz, einem Hochpassfilter von 0,2 Hz und einem Niedrigpassfilter mit 50 Hz. Es erfolgten die Ableitungen Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4, AFz, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz und O2, als Referenz dienten die Mastoidelektroden M1 und M2. Der bipolare Verstärker „V-Amp“ (Brain products Inc, Gilching, Deutschland) und das System SOMNOscreen™ mit der dazugehörigen Analysesoftware DOMINO 2.7 (Somnomedics, Randersacker, Deutschland) sowie Matlab R2018b zusammen mit der Fieldtrip toolbox wurde zur Aufzeichnung der Somnografie in den Stimulations- und Scheinstimulationsnächten genutzt. In unserer Studie wurden Goldnapfelektroden der Firma TerniMed® mit einer Kabellänge von 150 cm und einem Durchmesser von 11 mm verwendet. Zum Fixieren der Elektroden wurde die Elektrodenpaste Genuine Grass® EC2® Electrode Cream der Firma Natus Manufacturing Limited® genutzt. Die Reinigung der Haut zur Verbesserung der elektroenzephalografischen Ableitung erfolgte mittels der Peelingcreme Custo Med®. Nach Messung des Kopfumfangs, des Nasen-IONION-Abstands sowie der Abstandsmessung beider Kiefergelenksköpfchen konnte der zentrale Punkt Cz auf dem Oberkopf berechnet werden und die Größe einer Kappe bestimmt werden. Mit Hilfe dieser wurden weitere Punkte zur EEG-Ableitung markiert und die Punkte Fpz, Fz und Oz wurden, nachdem die Kappe abgenommen wurde, mittels Maßbandes ausgemessen. Slow Oscillations wurden über Fpz mit Mastoidreferenz detektiert. Begonnen wurde nach der ausführlichen Reinigung der Haut mit dem Fixieren der Punkte M1 und M2. Darauf folgten die Erdungselektroden für den Digitimer und den V-Amp an der Stirn (siehe Abbildung 2 und 3). Durch eine Potentialdifferenz, die zwischen Cornea und Retina besteht, konnten mittels Elektrookulogramm (EOG) Augenbewegungen registriert werden. Dies erfolgte über die Ableitung zweier Punkte jeweils 1 cm oberhalb des einen und 1 cm unterhalb des anderen Augenwinkels. Das Elektromyogramm (EMG) wurde über zwei Punkte beidseits circa 2 cm kaudal des Kieferwinkels über die Mundbodenmuskulatur abgeleitet und mittels einer Ground-Elektrode am Kinn geerdet. Nach der Befestigung aller Elektroden wurde deren Ableitungsqualität überprüft. Lag die Impedanz über 7 kOhm, musste die Elektrode jeweils entfernt, die Haut erneut gereinigt und die Elektrode mittels Gipspaste wieder fixiert werden. Nachdem die Fixierung und Überprüfung aller Elektroden abgeschlossen waren, wurden die Elektrodenkabel mittels einer Kordel am Hinterkopf gebündelt und die Elektroden durch eine Kappe aus Schlauchverbandsmaterial am Kopf geschützt.

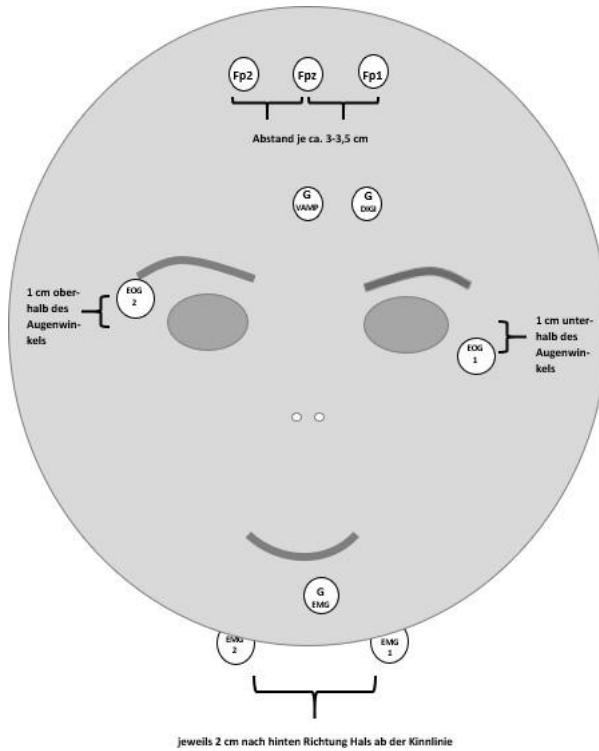


Abbildung 2: Elektrodenposition in frontaler Ansicht (Timm 2021)

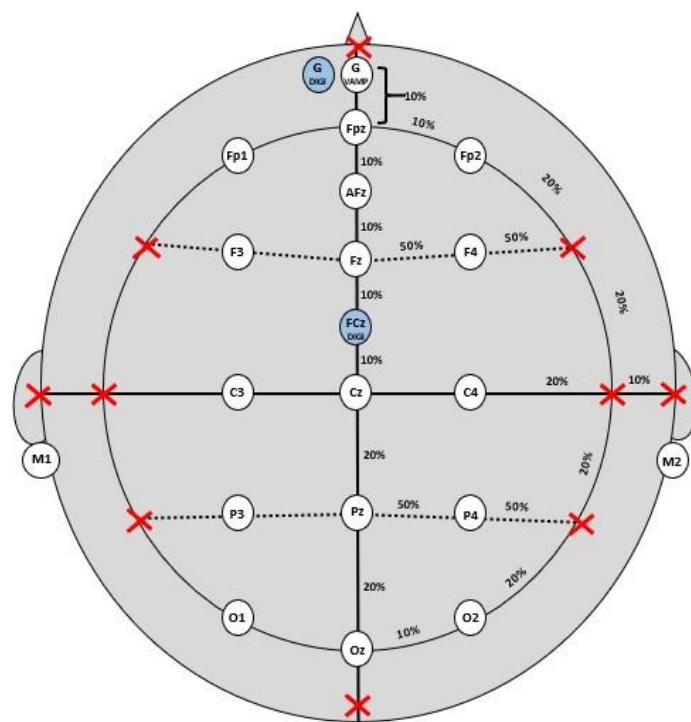


Abbildung 3: Elektrodenposition (Aufsicht). Die Kreuze stellen weitere Orientierungspunkte für die Position weiterer Elektroden dar (nicht studienrelevant, Timm 2021).

Schlafauswertung:

Erfahrene wissenschaftliche Mitarbeiter, die hinsichtlich der Studienbedingungen verblindet waren, übernahmen die Analyse und Auswertung der Schlafstadien (siehe 1.2.2) nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM). Alle Schlafdaten wurden in Abschnitte von 30 Sekunden (= Epoche) unterteilt, aus denen die Einteilung in die jeweiligen Schlafstadien erfolgte. Folgende ermittelte Daten können Tabelle 2 entnommen werden.

Schlafparameter	Beschreibung
TIB	Time in Bed: Zeit (min), umfasst die gesamte Liegezeit von „Licht aus“ bis „Licht an“ am Morgen, mit inbegriffen ist die Einschlafzeit und die morgendliche Registrierung nach dem Erwachen
SOL	Sleep Onset Latency: Einschlaflatenz, Zeit (min) vom Beginn der Registrierung („Licht aus“) bis mind. 3x N1-Stadium oder einmalig N2
REML	REM-Latenz: Zeit (min) zwischen der ersten Epoche N2 (sleep onset) und der ersten Epoche Stadium REM
TST	Total Sleep Time: Gesamtschlafzeit (min)
SE	Sleep Efficiency: Verhältnis der Total Sleep Time zur Time in Bed (%) (TST/TIB)
NREM1	Schlafstadium N1 (min)
NREM2	Schlafstadium N2 (min)
NREM3	Schlafstadium N3, Tiefschlaf (min)
REM	REM Schlaf (min)
Wachzeit	Wachzeit (min) zwischen Schlafbeginn und „Licht an“
Wachperioden	Anzahl der Wachphasen nach Schlafbeginn
Wachperioden > 3min	Anzahl der Wachphasen nach Schlafbeginn über 3 min

Tabelle 2: Beschreibung der quantitativen Schlafparameter (nach Kubicki et al. 1997, S. 219 ff.) bei Auswertung nach den Kriterien der AASM

3.2.11 Stimulationstechnik Closed-Loop

Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zwischen dieser und der Studie von Ngo et al. 2013 herzustellen, nutzten wir sowohl die dort verwendete Hardware, Software als auch deren Studienprotokoll. Die Detektion der Slow Oscillations sowie die akustische Stimulation

erfolgten an einem separaten Computer mit Hilfe eines Verstärkersystems, das aus einem Digitimer D360 EEG-Verstärker (Digitimer LTD, USA) und einer Datenakquisitionsschnittstelle Power 1401 mk3 high-performance data acquisition Interface (Cambridge Electronic Design, England, konform mit Norm 2004/108/EC) bestand. Für die akustische Stimulation war die präfrontale EEG-Ableitung über die Elektroden Fpz und Mastoide M1 und M2 maßgeblich, sie erfolgte mit einer Samplingrate von 200 Hz und einem Bandpassfilter von 0,25 - 4 Hz. Die Detektion der SO (als negativer Ausschlag im EEG unter - 80 μ V) mit konsekutiver phasengenauer akustischer Stimulation erfolgte über ein durch die Arbeitsgruppe von Ngo erstelltes Skript der Spike2 Software Version 7 (Cambridge Electronic Design, England) in Kombination mit einem Sequenzer in Power 1401 mk2 (Cambridge Electronic Design, England).

Mit Hilfe dieses Aufbaus konnte die Detektion von Slow Oscillations in Echtzeit erfolgen und, sollten die Stimulationsbedingungen (siehe 8.1) zutreffen, phasengenau die akustische Stimulation eingeleitet werden. Diese Stimulation erfolgte über einen Zeitraum von 210 Minuten. Begonnen wurde nach 10-minütiger SWS-Phase mit mindestens 5 aufeinanderfolgenden Slow Oscillations in der Stimulationsnacht (Nacht B oder D) mittels zweier akustischer Stimuli (*Clicks*) im Abstand von 1075 ms in Form eines „rosa Rauschens“ (1/f- Rauschen, *pink noise*) für jeweils 50 ms, sogenannte *Bursts* mit 5 ms Steigungs- und Fallzeit. In der Scheinstimulationsnacht (Nacht B oder D) wurden ebenso SO detektiert, jedoch kein akustischer Stimulus ausgelöst. Vorher wurde über den Detektionsalgorithmus in der Eingewöhnungsnacht (Nacht A und C) die individuelle Delaytime des Probanden ermittelt. Diese bezeichnet die individuelle Verzögerungszeit zwischen dem negativsten Peak (*Down-State*) und dem darauffolgenden positiven Peak (*Up-State*) einer Slow Oscillation. Diese Delaytime wurde über alle SO gemittelt und für die folgende Stimulation individuell verwendet, um phasengenau die SO zu verstärken. Die Applikation des ersten akustischen Stimulus erfolgte in der Stimulationsnacht nach Detektion eines negativen Peaks der SO (unter - 80 μ V, gleichbedeutend mit „Down“) auf den darauffolgenden positiven Peak (*Up-State*, siehe Abbildung 4) zur Verstärkung der SO, der zweite Stimulus folgte 1075 ms später zur möglichen Auslösung eines SO-*trains* (konsekutiv drei aufeinanderfolgende SO). Die SO-Synchronizität wurde durch fortwährende Beobachtung des EEGs und die damit verbundene Stimulation durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter gewährleistet. Nach Applikation beider Töne folgte ein stimulationsfreies Intervall von 2,5 s. Unterbrochen wurde die Stimulation bei Arousals (Weckreaktion), Übergang in REM-Schlaf oder Schlafstadium N1. Fortgeführt wurde die Stimulation 5 Minuten nach erneutem Auftreten von drei aufeinanderfolgenden SO.

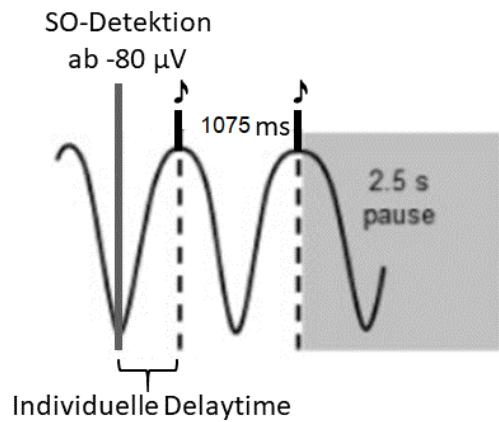


Abbildung 4: Closed-Loop Stimulation modifiziert nach Ngo et al. 2013, vertikale gestrichelte Linien und Noten = akustische Stimulation in Abhängigkeit des detektierten EEG-Signals über Fpz

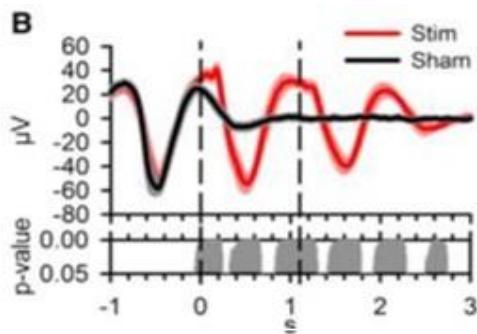


Abbildung 5: Closed-Loop Stimulation nach Ngo et al. 2013, gemitteltes EEG-Signal aller gesunden Probanden über Cz unter Stim- und Scheinstimulationsbedingungen

Vor der Stimulation wurde die individuelle Hörschwelle jedes Probanden mittels Hörtest ermittelt. Hierfür wurde dem Probanden am Abend der ersten Eingewöhnungsnacht (Nacht A) ein Rauschton beginnend von 0 dB im Abstand von 3 dB addierend über die In-Ear-Kopfhörer appliziert, bis der Proband angab, diesen Ton zu hören. Die für die Stimulation genutzte Lautstärke lag 15 dB oberhalb dieses Wertes. Die biaurale Stimulation erfolgte über MDR-EX50 LP In-Ear-Kopfhörer der Marke Sony, Deutschland.

Anhand der polysomnografischen Daten wurde ermittelt, ob die akustische nächtliche Stimulation zur Verstärkung der SO führte, indem ereigniskorrelierte, akustisch evozierte Potentiale (AEP) aus dem EEG bestimmt wurden.

3.3 Durchführung der Studie

3.3.1 Fallzahlberechnung

Durch die Anlehnung an die erfolgreiche Studie von Ngo et al. 2013 bei gesunden Probanden rechneten wir bei unserem Probandenclientel mit einem mittleren bis hohen Effekt der akustischen nächtlichen Stimulation, vor allem bezüglich der Gedächtnisleistung, die Thema einer anderen aus dieser Studie entstandenen Forschungsarbeit war. Zu einer Veränderung der subjektiven Schlafempfindens, des Befindens und Veränderung der Schlafparameter bei schizophrenen Patienten unter akustischer Stimulation lagen bis zum Beginn der Studie keine Daten vor. Wir legten die Power auf 80% bei einem Alphaniveau von 5% fest. Ein mittlerer Effekt in der Fallzahlberechnung (G*Power) ergibt eine Probandenanzahl von $n = 21$. Um eine gleichmäßige Verteilung der Gruppen Stimulation versus Scheinstimulation zu gewährleisten, setzten wir die Fallzahl auf 20 Probanden fest.

3.3.2 Rekrutierung der Probanden

Nach positivem Votum durch das Ethikkomitee der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Referenznummer A115/1) erfolgte die Rekrutierung der Probanden. Die Probanden wurden unter anderem durch Aushänge in Warteräumen und Aufenthaltsräumen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel auf unsere Studie aufmerksam. Ebenso befanden sich Probanden in aktueller stationärer oder ambulanter Behandlung und erfuhren durch ihre Therapeuten von der Studie. Unser Probandenkollektiv befand sich zum Zeitpunkt der Erhebung der Studiendaten in leitliniengerechter stabiler medikamentöser und psychiatrischer Behandlung und nahm freiwillig teil. Die Medikation der Probanden blieb während der Studie unverändert. Frau Weinhold, Diplompsychologin und Versuchsleiterin, überprüfte im persönlichen Kontakt oder Telefonat die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme, informierte über den Ablauf der Studie und die damit verbundenen Richtlinien (unter anderem an den Tagen vor den Studiennächten im Schlaflabor Verzicht auf Koffein und Tagschlafepisoden). Sie terminierte nach ausführlicher Schlaufanamnese mit jedem Probanden 4 Studiennächte im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel, für die die Probanden nach Abschluss eine Aufwandsentschädigung von 120 € erhielten.

Von jedem Probanden lag vor Beginn der Studie nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor, die der Proband in Kopie erhielt. Es wurde darauf hingewiesen, dass der Proband jederzeit ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme beenden konnte (s. 8.2 und 8.3), ohne dass dies eine Auswirkung auf die Behandlung habe.

3.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien waren für den Einschluss in die Studie obligat:

- diagnostizierte Schizophrenie oder schizoaffektive Störung nach ICD-10 Kriterien
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- schriftliche Unterzeichnung der Einwilligungserklärung des informierten Patienten

Von der Studie wurden Probanden ausgeschlossen, wenn Folgendes zutraf:

- fehlende Einwilligungsfähigkeit
- akute psychotische Zustände bzw. Unfähigkeit den Testinstruktionen zu folgen
- Rücknahme der Einwilligungserklärung
- eine andere als die deutsche Muttersprache
- Einnahme von Benzodiazepinen oder anderer Medikamente außer einer antipsychotischen Medikation, die die Schlaf- und Gedächtnisfunktion beeinträchtigen
- aktuelle Substanzabhängigkeit
- unbehandeltes Apnoe-Syndrom
- somatische Erkrankungen mit Einfluss auf den Schlaf oder das Gedächtnis (z.B. COPD, Demenz)

3.3.4 Studiendesign

Das Studienprotokoll dieser human-experimentellen Studie wurde im März 2015 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel genehmigt und entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki.

Die ärztliche Leitung der Studie oblag Herrn Prof. Dr. Robert Göder, die Versuchsleiterin war Frau Dipl.- Psych. Sara Lena Weinhold, die Studie durchführende wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen waren Frau Anja Katharina Hansen und Frau Nele Timm. Datenverarbeitende Stelle im Sinne des Landesdatenschutzgesetzes Schleswig-Holstein ist die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel.

Der Studienablauf gliederte sich in 2 Blöcke mit jeweils 2 aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel. Hierbei fanden die Blöcke in einem Abstand von ein bis zwei Wochen statt. Bei der ersten Nacht eines Blockes handelte es sich jeweils um eine Eingewöhnungsnacht (Nacht A und Nacht C), um mögliche Störfaktoren wie z.B. ungewohnte neue Schlafsituation mit Umgebungsgeräuschen, Elektroden und Unsicherheiten des Probanden für die jeweilige anschließende relevante Testnacht (Nacht B und Nacht D) zu reduzieren. Sie diente der Gewöhnung an die Versuchsbedingungen der Studie und fand, sowie die folgenden Nächte, unter polysomnografischer Überwachung statt

(siehe 3.2.10). Durch ein Programm wurden die Probanden randomisiert kontrolliert in 2 gleich große Gruppen à 9 Probanden zugeteilt, die entweder in der zweiten Nacht (Nacht B) akustisch stimuliert wurden oder die Stimulation in der vierten Nacht erhielten (Nacht D). Hierbei gab es keine geschlechts-, alters-, erkrankungs- oder bildungsspezifischen Auswahlfaktoren und es befand sich immer nur ein Studienteilnehmer dieser Studie zeitgleich im Schlaflabor. Sowohl die Probanden als auch die Versuchsleiterin, die die neuropsychologischen Testungen durchführte, wussten nicht, ob die akustische Stimulation in der zweiten (Nacht B) oder vierten Nacht (Nacht D) stattfand, so konnte die Objektivität erhöht und Verzerrungen, Wahrnehmungsfehler und Rosenthal- sowie Hawthorne-Effekt vermieden werden. Es bestand eine Doppelverblindung. Lediglich die wissenschaftliche Mitarbeiterin, die die nächtlichen akustischen Stimulationen im Tiefschlaf überwachte, und die Versuchsleiterin waren über die Stimulationenreihenfolge informiert.

So entsprach die zeitliche Gliederung der Studie dem Prinzip:

A, B (Stim) plus C, D (Sham) oder

A, B (Sham) plus C, D (Stim)

Hierbei bezeichnen A und C die jeweiligen Eingewöhnungsnächte sowie B und D die Stimulation- (Testungen und akustische Stimulation) bzw. Scheinstimulationsnacht (Testungen, keine Stimulation).

Die Probandendaten wurden anonymisiert gespeichert und werden nach Vorschrift zum Umgang mit Patientendaten im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel verwahrt.

Nachts, z.B. zum Toilettengang, bestand für alle Probanden eine Betreuung durch studentische Hilfskräfte des Schlaflabors, sodass es zu keinerlei Abweichungen in der Aufzeichnung polysomnografischer Daten kommen konnte.

3.3.5 Studienablauf

Nach der Vorbereitungsphase, die die Patientenaufklärung, Anamnese und die Terminfindung beinhaltete, folgte die erste Eingewöhnungsnacht. Erneut folgte eine Aufklärung mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung, Fragen seitens des Probanden konnten geklärt werden.

Der Ablauf von Nacht A und C war wie folgt (Tabelle 3):

Der Proband, der gegen 19:00 im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel eintraf, konnte auf Wunsch ein Abendessen einnehmen und machte sich mit den

Räumlichkeiten vertraut. Gegen 20:00 erfolgte die polysomnografische Verkabelung des Patienten mit EEG, EOG und EMG (siehe 3.2.10). Der Proband füllte darauf in Eigenregie den Anamnesebogen (siehe 3.2.1), den MWT-B (siehe 3.2.2), die PSYRATS (siehe 3.2.5), den PSQI (siehe 3.2.4) und das ESI (siehe 3.2.2) aus (siehe auch Anhang 8.5 bis 8.8). Nach dem Abendprotokoll (siehe 3.2.6 und 8.9) folgte der für die nächtliche akustische Stimulation erforderliche Hörtest, durch den die ermittelte Hörschwelle addiert mit 15 dB die nächtliche Stimulationslautstärke ergab. Bevor sich der Proband zu Bett begab, wurden erneut die Impedanzen des EEG, des EOG und des EMG am PC überprüft, um eine korrekte Ableitung zu gewährleisten. Die In- Ear- Kopfhörer wurden befestigt. Am PC wurde die sogenannte Impedanzansicht verlassen, die Elektroden Afz Digi, Gnd Digi und die Referenzelektroden des EEG (M1, M2) wurden über eine Brücke mit dem Digitimer konnektiert. Es folgte die Bioeichung, in der der Proband zum Augenrollen, Zähneknirschen und Schlucken aufgefordert wurde während Markierungen im EEG, EOG und EMG gesetzt und auf Richtigkeit überprüft wurden. Erneut wurde ein Probeton abgespielt und die Lautstärke der Stimulationstöne überprüft. Gegen 22:00 wurde der Proband aufgefordert, sich schlafen zu legen und die Polysomnografie gestartet (siehe 3.2.10). Gegen 6:30 wurde am Folgetag geweckt, die Polysomnografie beendet und Elektroden entfernt. Im Anschluss füllte der Proband das Morgenprotokoll aus und Frühstück konnte bei Bedarf eingenommen werden. Die individuelle Delaytime wurde ermittelt (siehe 3.2.11).

In den Testnächten B und D (Stimulations- oder Scheinstimulationsnacht) zeigten sich vom Ablauf her identisch mit den Eingewöhnungsnächten, jedoch wurde auf den Hörtest verzichtet und die individuelle Delaytime nicht mehr bestimmt. Zusätzlich folgten vor dem Schlafengehen neuropsychologische Tests (HAWIE Zahlen nachsprechen (siehe 3.2.7), Complex Figure Test (siehe 3.2.9), Wortliste VLMT (siehe 3.2.8)). Parallel hierzu wurde die Delaytime im Stimulationsprogramm für die Closed-Loop Stimulation eingestellt, je nach Konditionen fand die akustische Stimulation in Nacht B oder D statt. Die Stimulationskriterien, anhand derer die Stimulation durchgeführt wurde, finden sich unter 8.1. Am kommenden Morgen wurden maximal 30 Minuten nach dem Wecken die Lernaufgaben erneut durchgeführt (HAWIE Zahlen nachsprechen, Wortliste des VLMT mit Wiedererkennungsliste, freies Nachzeichnen der Complex Figure vom Vorabend).

Mit dem Abschluss der vierten Studiennacht wurde dem Probanden eine Teilnahmebestätigung ausgehändigt, mit der 120 € Aufwandsentschädigung ausgezahlt werden konnte.

	Ablauf	Uhrzeit
1. Vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • Probandenaufklärung telefonisch oder persönlich • Anamnese • Terminabsprache 	
2. Eingewöhnungsnacht (Nacht A und C)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung/ Einverständniserklärung • Fakultatives Abendessen • Verkabelung EEG, EOG, EMG • Anamnesebogen (nur Nacht A) • Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> - MWT- B (nur Nacht A) - PSYRATS (nur Nacht A) - PSQI (Nacht A und C) - ESI (nur Nacht A) • Abendprotokoll • Hörtest durchführen und Kopfhörer befestigen • Bioeichung EEG/EMG/EOG • Licht aus, Polysomnografie starten 	19:00 20:00 Spätestens 22:00
3. Nächster Morgen	<ul style="list-style-type: none"> • Licht an • Polysomnografie beenden • Morgenprotokoll • Fakultatives Frühstück • Delaytime ermitteln 	06:30
4. Testnacht (Stimulations- oder Shamnacht, Nacht B oder D)	<ul style="list-style-type: none"> • Fakultatives Abendessen • Verkabelung EEG, EOG, EMG • Abendprotokoll • Testungen: <ul style="list-style-type: none"> - HAWIE Zahlen nachsprechen - Complex Figure Test - VLMT • Kopfhörer befestigen • Bioeichung EEG/EMG/EOG • Licht aus, Polysomnografie starten • Delayzeit einstellen • Stimulation oder Shamkonditionen 	Wiederkehr um 19:00 Spätestens 22:00
5. Nächster Morgen	<ul style="list-style-type: none"> • Licht an • Polysomnografie beenden • Morgenprotokoll - HAWIE Zahlen nachsprechen - VLMT plus Wiedererkennungsliste - Complex Figure Test • Fakultatives Frühstück 	06:30

Tabelle 3: Übersicht über den Studienablauf

3.4 Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels des Programms *IBM SPSS Statistics* der Version 21 (IBM Inc., Chicago), nachdem die erhobenen Daten in Microsoft Excel übertragen wurden (Microsoft, Redmond, USA). Es wurden zur Bestimmung der Variablen Mittelwerte und deren Standardabweichungen berechnet. Es galt ein Konfidenzintervall von 95% sowie ein Signifikanzniveau α von 0.05. Zur statistischen Vergleichsberechnung nutzten wir den gepaarten zweiseitigen t-Test für abhängige Stichproben bei Vorliegen einer Normalverteilung. Es wurden die Ergebnisse der Morgenprotokolle (s. 3.1 und 8.9) zur Detektion des subjektiven Befindens und der Einschätzung der Schlafzeit der Probanden nach nächtlicher akustischer Closed-Loop sowie die Daten der polysomnografischen Überwachung unter Stimulation und Scheinstimulationsbedingung miteinander verglichen.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt.

4.1 Stichprobenbeschreibung

4.1.1 Anamnesebogen

Das schlussendlich in die Auswertung aufgenommene Studienklientel bestand aus $n = 18$ Probanden. Von den anfänglich 22 Probanden beendeten zwei vorzeitig aufgrund von Exazerbation der psychischen Erkrankung die Studie (Probanden 14 und 23). Zwei weitere Probanden wurden aufgrund unzureichender nächtlicher akustischer Stimulationshäufigkeit (unter 20 erfolgter Stimulationen pro Nacht) retrospektiv ausgeschlossen (Proband 7 mit 16 Stimulationen und Proband 21 mit 11 Stimulationen). Unter den 18 Studienteilnehmern befanden sich neun Frauen und neun Männer im Alter von 23 bis 53 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug $40,7 \pm 2,2$ Jahre. Hierbei befanden sich drei Probanden im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, sieben im Alter zwischen 31 und 40 Jahren, fünf im Alter zwischen 41 und 50 Jahren und drei im Alter zwischen 51 und 60 Jahren.

Bei 16 Probanden wurde die Erhebung der Studiendaten aus dem ambulanten Setting heraus durchgeführt, zwei Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel.

Als Hauptdiagnosen fanden sich bei 11 Probanden eine paranoide Schizophrenie (F20.0), bei sieben Probanden eine schizoaffektive Störung (F25.1). Als psychische Komorbidität bestand bei einem Probanden eine Depression, bei einem weiteren eine generalisierte Angststörung, bei zwei Probanden bestand in der Vorgeschichte eine

Abhängigkeitserkrankung. Bei einem Probanden lag ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie ein Asthma bronchiale vor.

Bei unserem Studienkollektiv bestand eine stabile, unveränderte Medikation. Drei Probanden wurden monomedikamentös behandelt (n = 3), 15 polymedikamentös. Neun Probanden erhielten Amisulprid, fünf Aripiprazol, vier Risperidon und Olanzapin, drei Quetiapin und zwei Clozapin. Zudem lag bei sechs Probanden eine zusätzliche Medikation mit Antidepressiva oder Stimmungsstabilisatoren vor (Tabelle 4 und Abbildung 6).

Pat.	Alter	♀/♂	Symptom- beginn (Alter)	Hauptdiagnose	Nebendiag- nose	Medikation (Tagesdosis)
5	43	W	42	Paranoide Schizophrenie		Aripiprazol 15 mg Quetiapin 50 mg
6	48	W	36	Paranoide Schizophrenie		Biperiden 6 mg Lithium 500 mg Perazin 25 mg Risperidon 6 mg
8	52	M	Kindheit	Schizoaffektive Störung		Quetiapin 200 mg
9	33	W	17	Paranoide Schizophrenie		Amisulprid 200 mg Olanzapin 30 mg
10	46	M	Keine Angabe	Paranoide Schizophrenie		Amisulprid 800 mg Olanzapin 10 mg
11	39	M	28	Schizoaffektive Störung		Amisulprid 200 mg
12	37	W	18	Schizoaffektive Störung		Olanzapin 10 mg Quetiapin 900 mg Valproat 1300 mg
13	52	W	35	Paranoide Schizophrenie	Diabetes mellitus, Asthma	Berodual Spray 8Hübe Omeprazol b.B. Risperidon 4 mg

Pat.	Alter	♀/♂	Symptom- beginn (Alter)	Hauptdiagnose	Nebendiag- nose	Medikation (Tagesdosis)
					bronchiale	
15	50	M	21	Paranoide Schizophrenie	General. Angststörung	Amisulprid 600 mg Chlorprothixen 50 mg Olanzapin 7,5 mg
16	38	M	27	Paranoide Schizophrenie	Abhängigkeits- syndrom (ggw.abstinent)	Amlodipin 20 mg Metformin 1600 mg Olanzapin 20 mg Omeprazol 50 mg
17	40	W	28	Schizoaffektive Störung		Lithium ret 1000 mg Risperidon 3 mg
18	30	M	19	Paranoide Schizophrenie	Abhängigkeits- syndrom (ggw.abstinent), Depression	Amisulprid 1000mg Aripiprazol 20 mg Citalopram 10 mg
19	53	W	47	Schizoaffektive Störung		Amisulprid 100 mg Citalopram 30 mg Eisen 50 mg Pantoprazol 80 mg
20	23	W	16	Schizoaffektive Störung		Aripiprazol 30 mg Clozapin 100 mg Lithium 1125 mg L-Thyroxin 100 µg Propranolol 40 mg
22	49	M	17	Paranoide Schizophrenie		Amisulprid 300 mg
24	36	W	ca.19/20	Paranoide Schizophrenie		Amisulprid 1200 mg Aripiprazol 15 mg

Pat.	Alter	♀/♂	Symptom- beginn (Alter)	Hauptdiagnose	Nebendiag- nose	Medikation (Tagesdosis)
25	24	M	ca. 22/23	Paranoide Schizophrenie		Amisulprid 1000 mg Aripiprazol 15 mg Candesartan 8 mg Clozapin 350 mg Pantoprazol 20 mg
26	39	M	27	Schizoaffektive Störung		Bupropion 450 mg Risperidon 2 mg
<i>M = männlich, W = weiblich</i>						

Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung nach subjektiven Angaben aus dem Anamnesebogen:
Geschlecht, Patientenalter bei Teilnahme an der Studie, Symptombeginn, psychiatrische
Diagnosen und medikamentöse Therapie

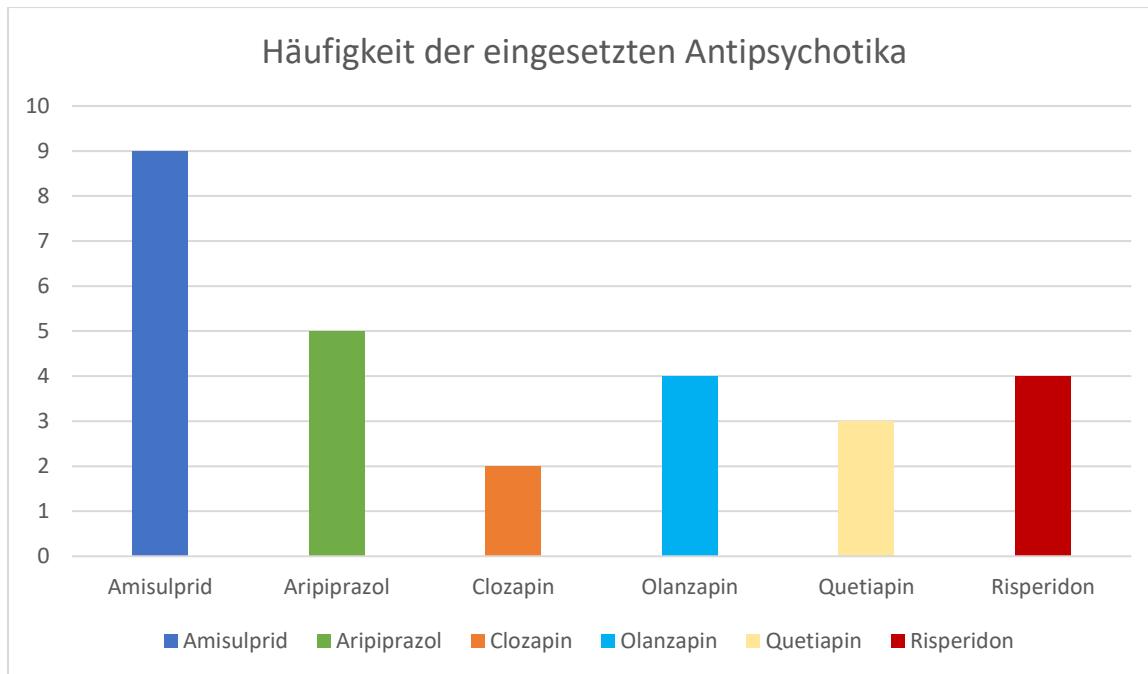


Abbildung 6: Häufigkeit der eingesetzten Antipsychotika bei den Probanden

4.1.2 Intelligenz, Bildung und Symptomlast

Hinsichtlich der weiteren Beschreibung der Probanden wurden Tests bezüglich des Bildungs- und Intelligenzniveaus sowie der Symptomlast der Studienteilnehmer durchgeführt (Tabelle

5).

Bei zwei Probanden zeigten die Ergebnisse im MWT-B (siehe 3.2.2 und 8.5) einen Intelligenzquotienten zwischen 73 und 90, bei acht Probanden einen IQ zwischen 91 und 109, bei 6 Probanden einen IQ zwischen 110 und 127 und zwei Probanden erzielten einen IQ von über 128.

Betrachtet man den höchsten Bildungsstand unseres Kollektivs hatten zwei Probanden einen unvollständigen oder abgeschlossenen Hauptschulabschluss, zwei Probanden einen Hauptschulabschluss mit abgeschlossener Berufsausbildung und fünf Probanden einen Realschulabschluss. Zwei weitere Studienteilnehmer gaben an, über die allgemeine Hochschulreife zu verfügen, sieben konnten nachfolgend ein Studium oder eine Ausbildung beenden.

Die Ergebnisse des Eppendorfer Schizophrenie Inventars (siehe 3.2.3 und 8.6) zur subjektiven Klassifizierung kognitiver (Dys-) Funktionen und psychotischer Symptomatik zeigten eine mittlere Gesamtpunktzahl von $17,1 \pm 8,1$ Punkten. Hier galt eine Gesamtpunktzahl von 11 - 27 Punkten als eine erhöhte Punktzahl, bei einer Punktzahl von ≥ 31 Punkten war von einer extremen Punktzahl bezüglich psychotischer Symptomatik und kognitiven Dysfunktionen auszugehen. Somit zeigte sich eine im Mittel erhöhte Gesamtpunktzahl. Hinsichtlich der Unterkategorie AS (Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung) ergab sich eine mittlere Punktzahl von $3,8 \pm 3,7$ (bis 3 normal, ab 4 erhöht). Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ist die Punktzahl bei neun Probanden (= 44,4 %) Probanden als normal, bei neun Probanden (= 50%) als erhöht und bei einem Probanden (= 5,6%) als extrem einzustufen. In der Unterkategorie AU (Akustische Unsicherheit) wurde eine mittlere Punktzahl von $2,9 \pm 2,4$ Punkte (bis 2 normal, ab 3 erhöht). 10 Probanden (= 55,6%) erreichten somit eine normale, sechs Probanden (= 33,3 %) eine erhöhte und zwei (= 11,1 %) eine extreme Punktzahl erneut in Bezug auf eine gesunde Kontrollgruppe.

Der mittlere Score der PSYRATS zur Einschätzung der psychotischen Symptomatik wie Halluzinationen und Wahn (siehe 3.2.5 und 8.8) ergab $4,4 \text{ Punkte} \pm 8,4$ Punkte (die Maximalpunktzahl beträgt 44 Punkte). Hierbei erzielten 12 (= 66,7%) der 18 Probanden null Punkte, während sich die Punktzahl der weiteren sechs Probanden (= 33,3%) mit akustischen Halluzinationen zwischen 2 und 30 Punkten bewegte (Mittelwert in dieser Gruppe $13,3 \pm 10,0$). Ein Proband gab bezüglich der Frequenz akustischer Halluzinationen an, dass er „Stimmen immer oder fast immer, Unterbrechung nur für Sekunden oder Minuten“ habe, zwei weitere Probanden bejahten „Stimmen mindestens einmal pro Woche“, 15 gaben an, „Keine Stimmen oder weniger als einmal pro Woche“ zu haben.

Pat.	IQ nach MWT-B	Höchster Bildungsstand	ESI Gesamt	ESI AS	ESI AU	PSYRATS Frequenz	PSYRATS Summe
5	110- 127	Allgemeine Hoch- schulreife und abge- schlossene Ausbil- dung	10	0	2	0	0
6	110- 127	Allgemeine Hoch- schulreife und abge- schlossene Ausbil- dung	28	4	5	1	8
8	110- 127	Allgemeine Hoch- schulreife	30	11	2	0	0
9	73-90	Unvollständiger oder abgeschlossener Hauptschulab- schluss	12	4	3	1	10
10	73-90	Zusätzlich zum Hauptschulabschluss ein Lehrberuf	10	0	5	0	0
11	110- 127	Allgemeine Hoch- schulreife und abge- schlossene Ausbil- dung	7	0	0	0	2
12	91-109	Allgemeine Hoch- schulreife und abge- schlossene Ausbil- dung	5	0	0	0	0
13	91-109	Allgemeine Hoch- schulreife und abge- schlossene Ausbil- dung	6	0	0	0	0
15	≥ 128	Allgemeine Hoch- schulreife	20	6	1	0	0

Pat.	IQ nach MWT-B	Höchster Bildungsstand	ESI Gesamt	ESI AS	ESI AU	PSYRATS Frequenz	PSYRATS Summe
16	91-109	Unvollständiger oder abgeschlossener Hauptschulabschluss	21	7	3	0	0
17	110-127	Allgemeine Hochschulreife und abgeschlossene Ausbildung	14	5	2	0	10
18	91-109	Realschulabschluss	9	0	2	0	0
19	91-109	Realschulabschluss	17	6	2	0	0
20	91-109	Realschulabschluss	25	8	4	0	0
22	≥ 128	Realschulabschluss	22	2	7	4	30
24	91-109	Realschulabschluss	20	8	3	0	0
25	91-109	Zusätzlich zum Hauptschulabschluss ein Lehrberuf	27	8	9	0	20
26	110-127	Allgemeine Hochschulreife und abgeschlossene Ausbildung	24	0	2	0	0

AS = Aufmerksamkeits- und Sprachbeeinträchtigung; AU = Akustische Unsicherheit; PSYRATS Frequenz = Frequenz von akustischen Halluzinationen: 0 = Stimmen nicht oder weniger als einmal pro Woche vorhanden; 1 = Stimmen mindestens einmal pro Woche; 2 = Stimmen wenigstens einmal pro Tag; 3 = Stimmen wenigstens einmal pro Stunde; 4 = Stimmen fast immer oder immer, Unterbrechung nur für Sekunden oder Minuten

Tabelle 5: Intelligenz, Bildung und Symptomlast der Probanden anhand ESI und PSYRATS

4.1.3 Stimulationsbezogene Daten (Lautstärke, Delaytime, Downs zur Stimulation)

In dieser Studie betrug die durchschnittliche nächtliche akustische Stimulationslautstärke $57,4 \text{ dB} \pm 7,1 \text{ dB}$ und variierte in einem Bereich zwischen 45 dB und 69 dB. Die mittlere *Delaytime* vor der Scheinstimulationsnacht betrug $551,6 \text{ ms} \pm 76,5 \text{ ms}$ und vor der Stimulationsnacht $544,5 \text{ ms} \pm 72,8 \text{ ms}$. Die mittlere Anzahl der

„Downs“ in der Stimulationsnacht betrug $231,8 \pm 125,1$, die minimale Stimulationsanzahl betrug 45 Stimulationen pro Nacht, die höchste Stimulationshäufigkeit betrug 508 (Tabelle 6).

Pat.	Stimulationslautstärke (dB)	Delaytime (ms) Sham	Delaytime (ms) Stim	Anzahl Downs Stim
5	60	700	700	142
6	64	630	612	187
8	60	550	567	66
9	60	523	512	304
10	60	575	575	196
11	57	666	652	132
12	69	575	575	424
13	57	575	575	247
15	54	550	550	341
16	60	622	520	391
17	54	600	600	151
18	48	440	440	139
19	66	565	565	191
20	45	515	515	508
22	51	482	482	45
24	51	460	460	218
25	48	430	430	178
26	69	471	471	312
<p>Sham = Scheinstimulationsnacht; Stim = Stimulationsnacht; Delaytime vor Stim = Delaytime errechnet aus den Daten der Eingewöhnungsnacht vor Stimulation; Delaytime vor Sham = Delaytime errechnet aus den Daten der Eingewöhnungsnacht vor Scheinstimulation</p>				

Tabelle 6: Applizierte Stimulationslautstärke, Delaytime und Anzahl der „Downs“ bzw. korrekt applizierten Stimulationen in N2 und N3

4.2 Gedächtnis (verbal-deklarativ und nicht-deklarativ visuell-räumlich)

Es zeigte sich keine Veränderung der verbal-deklarativen sowie visuell-räumlichen Gedächtnisleistung des Probandenkollektivs unter Closed-Loop Stimulation im Gegensatz zu der Studie von Ngo et al. 2013 an Gesunden. Die genauere Auswertung der Ergebnisse und Interpretation der deklarativen und nicht-deklarativen Gedächtnisfunktion unter nächtlicher akustischer Stimulation im Tiefschlaf ist Gegenstand einer anderen, aus dieser Studie herausgegangenen Dissertation und wird hier nicht weiter betrachtet (Timm 2021, Weinhold et al. 2022).

4.3 Schlafparametrische Daten anhand der Polysomnografie

Tabelle 7 zeigt die erhobenen Schlafdaten mittels polysomnografischer Ableitung unter Stimulations- und Scheinstimulationskonditionen. Betrachtet man die Ergebnisse, zeigte sich unter Stimulationsbedingungen eine mittlere Schlafeffizienz von $83,8\% \pm 13\%$, unter Scheinstimulationsbedingung $86,3\% \pm 7,5\%$. Die gemittelte Gesamtschlafzeit unter Stimulation betrug $419 \text{ min} \pm 76 \text{ min}$, unter Scheinstimulation $442 \text{ min} \pm 56 \text{ min}$. Probanden unter Stimulation schließen nach $36 \text{ min} \pm 26 \text{ min}$ ein, unter Scheinstimulation nach $32 \text{ min} \pm 21 \text{ min}$. Die mittlere Gesamtwachzeit während des Schlafes betrug unter Stimulation $79 \text{ min} \pm 66 \text{ min}$, unter Shambedingung $66 \text{ min} \pm 35 \text{ min}$. Dabei zeigten die Probanden unter Stimulation $21,3 \pm 12,8$ Wachperioden, hiervon $1,7 \pm 1,8$ länger über 3 min. Bei Scheinstimulation ergaben sich $21,3 \pm 14,2$ Wachperioden, hiervon $1,6 \pm 2$ länger über 3 min. Betrachtet man die einzelnen Schlafstadien, zeigten die Probanden bei Stimulation eine mittlere N1- Dauer von $44 \text{ min} \pm 20 \text{ min}$, N2- Dauer von $173 \text{ min} \pm 58 \text{ min}$, N3-Dauer von $144 \text{ min} \pm 57 \text{ min}$ und REM- Dauer von $59 \text{ min} \pm 33 \text{ min}$. Die REM- Latenz betrug unter Stimulationsbedingungen $146 \text{ min} \pm 83 \text{ min}$. Hingegen zeigten die Probanden unter Scheinstimulation bezüglich der einzelnen Schlafstadien eine mittlere N1- Dauer von $49 \text{ min} \pm 22 \text{ min}$, N2- Dauer von $176 \text{ min} \pm 45 \text{ min}$, N3- Dauer von $149 \text{ min} \pm 48 \text{ min}$ und REM- Dauer von $67 \text{ min} \pm 22 \text{ min}$. Unter Scheinstimulationsbedingung konnte eine REM- Latenz von $130 \text{ min} \pm 65 \text{ min}$ erfasst werden. Der mittlere Schlafstadienwechsel zeigte sich bei Stimulation mit $172,5 \pm 38,5$, bei Scheinstimulation mit $173,7 \pm 44,1$. Arousalen konnten bei Stimulation im Mittel $60,2 \pm 26,9$ detektiert werden, unter Scheinstimulation $78,2 \pm 57$.

Mittels des gepaarten zweiseitigen t-Tests für abhängige Stichproben konnte unter den beiden Bedingungen (Stimulation versus Sham) kein signifikanter Unterschied in den erhobenen polysomnografischen Daten ermittelt werden (Tabelle 7).

	Stim M	Stim SD	Sham M	Sham SD	P (zweiseitig)
Schlafeffizienz %	83,8	13	86,3	7,5	0,389
Gesamtschlafzeit min	419	76	442	56	0,122
Einschlaflatlantz min	36	26	32	21	0,541
Wach min	79	66	66	35	0,386
N1 gesamt min	44	20	49	22	0,306
N2 gesamt min	173	58	176	45	0,778
N3 gesamt min	144	57	149	48	0,478
REMS Latenz min	146	83	130	65	0,289
REMS gesamt min	59	33	67	22	0,158
Schlafstadienwechsel	172,5	38,5	173,7	44,1	0,923
Wachperioden	21,3	12,8	21,3	14,2	0,964
Wachperioden >3min	1,7	1,8	1,6	2	0,811
Arousal	60,2	26,9	78,2	57	0,146

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Stim= Stimulationsbedingung, Sham= Scheinstimulationsbedingung, N1= nonREM Schafstadium 1, N2= nonREM Schlafstadium 2, N3= nonREM Schlafstadium 3 entspricht SWS (Slow-Wave-Sleep, Tiefschlaf), REMS= Rapid Eye Movement Sleep

Tabelle 7: Polysomnografische Daten der Probanden mit Schizophrenie im Vergleich Stimulation versus Scheinstimulation

4.4 Subjektives Schlafempfinden

Im Folgenden werden die Ergebnisse des PSQI, der Morgenprotokolle zur Detektion des Schlafempfindens und die Daten der Polysomnografie der Probanden nach nächtlicher akustischer Closed-Loop Stimulation und Scheinstimulation im Tiefschlaf miteinander verglichen.

4.4.1 PSQI (Pittsburgh Schlafqualitäts Index)

Zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität der letzten zwei Wochen wurde der PSQI genutzt (siehe 3.2.4 und 8.7). Je niedriger der Summenwert (maximal 21 Punkte), desto besser wurde die subjektive Schlafqualität der Probanden eingeschätzt. Relevant für die Studie erschien, dass sich die erhobenen Werte vor den jeweiligen Interventionsnächten Nacht B und D im Abstand von 2 Wochen nicht signifikant unterschieden.

Insgesamt zeigte sich eine mittlere Punktzahl von $5,4 \pm 2,1$ bei Stimulation und $5,4 \pm 2,5$ unter Scheinstimulation. Ein p-Wert von 0,9 zeigt keinerlei statistische Signifikanz für einen Unterschied, sodass von einer stabilen Schlafqualität der Probanden vor den jeweiligen Interventionsnächsten auszugehen ist. Der Cut-Off-Wert zur Differenzierung zwischen „gutem“ und „schlechtem“ Schläfer liegt bei 5 Punkten, somit zeigte das Probandenklientel einen Trend zum „schlechten Schläfer“. Eine klinisch relevante Schlafstörung bestand im Durchschnitt nicht (> 10 Punkte).

	M	SD	P (zweiseitig)
PSQI Stim	5,4	2,1	0,90
PSQI Sham	5,4	2,5	

4.4.2 Einschätzung der Schlafzeit nach Intervention

Betrachtet wurde die subjektive Gesamtschlafzeit der Probanden unter Stimulation und Scheinstimulation (TST MP Stim versus Sham). Die Wahrnehmung der Schlafzeit berechneten wir aus dem Vergleich zwischen subjektiver Gesamtschlafzeit anhand des Morgenprotokolls und der objektiven Schlafzeit anhand der Polysomnografie (TST MP versus TST PSG).

Die Wahrnehmung der Gesamtschlafzeit (subjektiv geschätzt und objektiviert durch die Polysomnografie) deckte sich bei Probanden unter Stimulation 419 min versus 420 min). Bezuglich der subjektiven Gesamtschlafzeit im Vergleich Stimulation versus Scheinstimulation im Morgenprotokoll zeigt sich eine längere subjektive Gesamtschlafzeit nach der Stimulation gegenüber der Scheinstimulation ($p = 0,05$). Unter Scheinstimulation zeigte sich, dass Probanden im Mittel vorgaben, 73 min weniger geschlafen zu haben (442 min versus 369 min).

	Stim M	Stim SD	Sham M	Sham SD	P (zweiseitig)
TST PSG (min)	419	76	442	56	0,12
TST MP (min)	420	88	369	107	0,05

TST= Total sleep time/Gesamtschlafzeit, PSG= Polysomnografie, Stim= Stimulation, Sham= Scheinstimulation, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Tabelle 8: Vergleich zwischen Gesamtschlafzeit in der Polysomnografie und subjektiver Gesamtschlafzeit im Morgenprotokoll

Vergleicht man nun die Wahrnehmung der Gesamtschlafzeit (TST MP versus TST PSG) zwischen der Stimulation und Scheinstimulation mittels zweiseitig verbundenem t-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,02, welcher einen statistisch signifikanten Unterschied in der Einschätzung der Gesamtschlafzeit zwischen Stimulation und Scheinstimulation darstellt. Unter Stimulationsbedingung konnten die Probanden ihre objektive Gesamtschlafzeit besser subjektiv einschätzen (Tabelle 9).

Schlafwahrnehmung (min)	M	SD	P (zweiseitig)
Stim	1	107	0,02
Sham	- 73	79	

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Stim= Stimulation, Sham= Scheinstimulation

Tabelle 9: Wahrnehmung der Gesamtschlafzeit (Vergleich zwischen Gesamtschlafzeit TST im Morgenprotokoll und Gesamtschlafzeit TST in der Polysomnografie unter Stimulation- und Shambedingung)

4.4.3 Schlaferholsamkeit nach Intervention

Zur Betrachtung der Schlaferholsamkeit wurden die Ergebnisse der Frage 10 des Morgenprotokolls (s. 8.9, „Wie erholsam war Ihr Schlaf?“ mit den Antwortmöglichkeiten: „sehr erholsam“ = 1 Punkt, „ziemlich erholsam“ = 2 Punkte, „mittelmäßig erholsam“ = 3 Punkte, „kaum erholsam“ = 4 Punkte und „gar nicht erholsam“ = 5 Punkte) ausgewertet. Hier galt: Je niedriger die Punktzahl in dieser Frage, desto erholter war der Proband.

Zwei Probanden (= 11,1 %) gaben nach der akustischen Stimulation an, dass der Schlaf „sehr erholsam“ gewesen sei, acht (= 44,4%) berichten über einen „ziemlich erholsamen“ Schlaf, sieben (= 38,9%) über einen „mittelmäßig erholsamen“ Schlaf. Ein Proband (= 5,6%) empfand den Schlaf als „kaum erholsam“.

Nach der Scheinstimulation berichten vier Probanden (= 22,2%), dass ihr Schlaf „sehr erholsam“ gewesen sei, acht (= 44,4%), dass der Schlaf „ziemlich erholsam“ gewesen sei. Sechs Probanden (= 33,3%) berichten über einen „mittelmäßig erholsamen“ Schlaf (Tabelle 11).

Pat.	Stim MP Erholsamkeit Punkte	Sham MP Erholsamkeit Punkte
5	3	3
6	2	2

8	4	3
9	1	1
10	1	1
11	3	3
12	2	1
13	2	1
15	3	2
16	2	2
17	3	3
18	3	2
19	3	2
20	2	3
22	2	2
24	2	2
25	3	2
26	2	3

Stim= nach der Stimulation, Sham= nach der Scheinstimulation, MP= Morgenprotokoll

Tabelle 11: Punktzahlen des Morgenprotokolls Frage 10 nach Stimulation und Scheinstimulation

Es zeigte sich ein Mittelwert von 2,39 Punkten nach der Stimulationsnacht und ein Mittelwert von 2,11 Punkten nach der Scheinstimulationsnacht („ziemlich erholsam“ bis „mittelmäßig erholsam“).

Vergleicht man nun die subjektive Schlaferholsamkeit zwischen der Stimulation und Scheinstimulation mittels zweiseitig verbundenem t-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,10, welcher keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Schlaferholsamkeit zwischen Stimulation und Scheinstimulation darstellt (Tabelle 12).

Schlaferholsamkeit	M	SD	P (zweiseitig)
Stim	2,39	0,78	0,10
Sham	2,11	0,76	

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Stim= Stimulation, Sham= Scheinstimulation

Tabelle 12: Schlaferholsamkeit in Punkten nach Ergebnissen aus dem Morgenprotokoll unter Stimulations- und Shambedingung)

4.4.4 Stimmung nach Intervention

Zur Erfassung der Stimmung der Probanden nach Stimulation bzw. Scheinstimulation wurde die Frage aus dem Morgenprotokoll 9a: „Wie fühlen Sie sich jetzt?“ mit den Antwortmöglichkeiten: „bedrückt“= 1 Punkt, „ziemlich bedrückt“= 2 Punkte, „eher bedrückt“= 3 Punkte, „eher unbeschwert“= 4 Punkte, „ziemlich unbeschwert“= 5 Punkte und „unbeschwert“ = 6 Punkte ausgewertet. Es galt: eine Maximalpunktzahl von 6 Punkten zeigte eine unbeschwerete, positive Stimmung.

Drei Probanden (= 16,7%) gaben nach der akustischen Stimulation an, dass sie sich nach dem Schlaf „unbeschwert“ fühlten, zwei (= 11,1%) berichten über eine „ziemlich unbeschwerete“ Stimmung, neun (= 50%) über eine „eher unbeschwerete“ Stimmung. Drei Probanden (= 16,7%) empfanden die Stimmung nach der Stimulation als „eher bedrückt“ und ein Proband (= 5,6%) als „bedrückt“.

Nach der Scheinstimulation berichten fünf Probanden (= 27,8%), dass sie sich nach dem Schlaf „unbeschwert“ fühlten, zwei (= 11,1%), dass sie sich nach dem Schlaf „ziemlich unbeschwert“ fühlten, neun Probanden (= 40%) fühlten sich „eher unbeschwert“. Für einen Probanden (= 5,6%) erschien seine Stimmung als „eher bedrückt“ und für einen anderen (= 5,6%) als „bedrückt“ (Tabelle 13).

Pat.	Stim MP Stimmung Punkte	Sham MP Stimmung Punkte
5	4	4
6	4	5
8	3	3
9	1	1
10	6	6
11	5	5
12	6	6
13	5	6
15	4	4
16	6	6
17	3	4
18	4	4
19	4	4
20	4	4
22	4	4

Pat.	Stim MP Stimmung Punkte	Sham MP Stimmung Punkte
24	4	6
25	3	4
26	4	4

Stim= nach der Stimulation, Sham= nach der Scheinstimulation, MP= Morgenprotokoll

Tabelle 13: Punktzahlen des Morgenprotokolls Frage 9a nach Stimulation und Scheinstimulation

Es zeigte sich ein Mittelwert von 4,1 Punkten nach der Stimulationsnacht und ein Mittelwert von 4,4 Punkten nach der Scheinstimulationsnacht („eher unbeschwert“ bis „ziemlich unbeschwert“).

Vergleicht man nun die subjektive Stimmung zwischen der Stimulation und Scheinstimulation mittels zweiseitig verbundenem t-Test ergibt sich ein p-Wert 0,03, welcher einen statistisch signifikanten Unterschied in der Stimmung zwischen Stimulation und Scheinstimulation darstellt. Diesbezüglich gaben die Probanden an, nach der Stimulation eine etwas schlechtere Stimmung zu haben (Tab. 14).

Stimmung	M	SD	P (zweiseitig)
Stim	4,1	1,2	
Sham	4,4	1,3	0,03

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Stim= Stimulation, Sham= Scheinstimulation

Tabelle 14: Stimmung in Punkten nach Ergebnissen aus dem Morgenprotokoll unter Stimulations- und Shambedingung)

4.4.5 Energie nach Intervention

Zur Betrachtung des Energieniveaus nach akustischer nächtlicher Stimulation bzw. Scheinstimulation wurde Frage 9b des Morgenprotokolls hinzugezogen: „Wie fühlen Sie sich jetzt?“ mit den Antwortmöglichkeiten: „matt“= 1 Punkt, „ziemlich matt“= 2 Punkte, „eher matt“= 3 Punkte, „eher frisch“= 4 Punkte, „ziemlich frisch“= 5 Punkte und „frisch“= 6 Punkte. Auch hier galt: eine Maximalpunktzahl von 6 Punkten besagte, dass sich der Proband „frisch“ fühlte.

Vier Probanden (= 22,2%) gaben nach der akustischen Stimulation an, dass sie sich „frisch“ fühlten, einer (= 5,6%), dass er sich „ziemlich frisch“ fühlte, acht (= 44,4%) „eher frisch“. Vier

Probanden (= 22,2%) empfanden die Energie nach der Stimulation als „eher matt“ und ein Proband (= 5,6%) als „matt“.

Nach der Scheinstimulation berichteten fünf Probanden (= 27,8%), dass sie sich nach dem Schlaf „frisch“ fühlten, einer (= 5,6%), dass er sich nach dem Schlaf „ziemlich frisch“ fühlte, vier Probanden (= 38, 9%) fühlten sich „eher frisch“. Für vier Probanden (= 22,2%) erschien sein Energieniveau als „eher matt“ und für einen anderen (= 5,6%) als „matt“ (Tabelle 15).

Pat.	Stim MP Energie Punkte	Sham MP Energie Punkte
5	4	4
6	4	5
8	3	4
9	1	1
10	6	6
11	4	3
12	6	6
13	4	6
15	3	3
16	6	6
17	3	4
18	4	3
19	4	4
20	4	3
22	5	4
24	6	6
25	3	4
26	4	4

Stim= nach der Stimulation, Sham= nach der Scheinstimulation, MP= Morgenprotokoll

Tabelle 15: Punktzahlen des Morgenprotokolls Frage 9b nach Stimulation und Scheinstimulation

Es zeigte sich ein Mittelwert von 4,1 Punkten nach der Stimulationsnacht und ein Mittelwert von 4,2 Punkten nach der Scheinstimulationsnacht („eher frisch“).

Vergleicht man nun das subjektive Energieniveau zwischen der Stimulation und Scheinstimulation mittels zweiseitig verbundenem t-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,58,

welcher keinen statistisch signifikanten Unterschied im Energieniveau zwischen Stimulation und Scheinstimulation darstellt (Tabelle 16).

Energie	M	SD	P (zweiseitig)
Stim	4,1	1,3	0,58
Sham	4,2	1,4	

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Stim= Stimulation, Sham= Scheinstimulation

Tabelle 16: Energie in Punkten nach Ergebnissen aus dem Morgenprotokoll unter Stimulation- und Shambedingung)

4.4.6 Anspannung nach Intervention

Um das Anspannungsniveau der Probanden näher zu beschreiben, betrachten wir die Frage 9c des Morgenprotokolls: "Wie fühlen Sie sich jetzt?" mit den Antwortmöglichkeiten: „angespannt“= 1 Punkt, „ziemlich angespannt“= 2 Punkte, „eher angespannt“= 3 Punkte, „eher entspannt“= 4 Punkte, „ziemlich entspannt“= 5 Punkte und „entspannt“= 6 Punkte. Eine hohe Punktzahl von 6 Punkten zeigte einen entspannten Probanden nach der Stimulation oder Scheinstimulation.

Fünf Probanden (= 27, 8%) gaben nach der akustischen Stimulation an, dass sie sich „entspannt“ fühlten, zwei (= 11,1%), dass sie sich „ziemlich entspannt“ fühlten, zehn (= 55,6%) „eher entspannt“ fühlten. Ein Proband (= 5,6%) fühlte sich nach der Stimulation „angespannt“.

Nach der Scheinstimulation berichten ebenso fünf Probanden (= 27,8%), dass sie „entspannt“ seien, einer (= 5,6%), dass er sich nach dem Schlaf „ziemlich entspannt“ fühlte, elf Probanden (= 61,1%) fühlten sich „eher entspannt“. Ein Proband (= 5,6%) fühlte sich „angespannt“ (Tabelle 17).

Pat.	Stim MP Anspannung Punkte	Sham MP Anspannung Punkte
5	5	4
6	4	4
8	4	4
9	1	1
10	6	6
11	5	6
12	6	6
13	4	5

Pat.	Stim MP Anspannung Punkte	Sham MP Anspannung Punkte
15	4	4
16	6	6
17	4	4
18	4	4
19	4	4
20	4	4
22	6	4
24	6	6
25	4	4
26	4	4

Stim= nach der Stimulation, Sham= nach der Scheinstimulation, MP= Morgenprotokoll

Tabelle 17: Punktzahlen des Morgenprotokolls Frage 9c nach Stimulation und Scheinstimulation

Es zeigte sich ein Mittelwert von 4,5 Punkten nach der Stimulationsnacht und ein Mittelwert von 4,4 Punkten nach der Scheinstimulationsnacht („eher entspannt“ bis „ziemlich entspannt“).

Vergleicht man nun das subjektive Anspannungsniveau zwischen der Stimulation und Scheinstimulation mittels zweiseitig verbundenem t-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,72, welcher keinen statistisch signifikanten Unterschied im Anspannungsniveau zwischen Stimulation und Scheinstimulation darstellt (Tabelle 18).

Anspannung	M	SD	P (zweiseitig)
Stim	4,5	1,25	0,72
Sham	4,4	1,25	

M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Stim= Stimulation, Sham= Scheinstimulation

Tabelle 18: Anspannung in Punkten nach Ergebnissen aus dem Morgenprotokoll unter Stimulations- und Shambedingung)

5 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie bewertet und in den wissenschaftlichen Kontext eingebettet.

Hypothese 1: Nächtliche akustische Closed-Loop Stimulation im Tiefschlaf führt zu einer Veränderung der Schlafparameter bei Menschen mit Schizophrenie

In unseren Untersuchungen gab es keinen Hinweis darauf, dass eine nächtliche akustische Stimulation im Tiefschlaf zu einer Veränderung der polysomnografischen Schlafparameter bei Probanden mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung führte.

Hypothese 2: Nächtliche akustische Closed-Loop Stimulation im Tiefschlaf führt zu einer Veränderung des subjektiven Befindens bei Menschen mit Schizophrenie

Bezüglich des subjektiven Befindens zeigte sich unter nächtlicher akustischer Stimulation eine subjektive Erhöhung der Gesamtschlafzeit und eine bessere Einschätzung der objektiv nachgewiesenen Gesamtschlafzeit. Zudem konnte eine leichte Verschlechterung der subjektiven Stimmungslage der Probanden detektiert werden. Weiterhin zeigten unsere Ergebnisse keine Veränderung im Energie- oder Anspannungsniveau der Probanden durch die Stimulation. Eine Verbesserung der Schlaferholksamkeit ergab sich nicht.

5.1 Beantwortung Hypothese 1 anhand polysomnografischer Daten

Es sei betont, dass unter der akustischen nächtlichen Stimulation keine Veränderungen der polysomnografischen Daten stattfanden. Aufgrund der fehlenden gesunden Kontrollgruppe ist eine Einbettung in einen größeren Kontext nur eingeschränkt möglich.

Unter akustischer nächtlicher Stimulation im Tiefschlaf zeigte sich bei unseren Probanden eine Gesamtschlafzeit von $419 \text{ min} \pm 76 \text{ min}$ im Gegensatz zur Scheinstimulation mit $442 \text{ min} \pm 56 \text{ min}$. Beide Gesamtschlafzeiten zeigten eine eher geringe Dauer mit 7 Stunden, wenn man voraussetzt, dass eine Gesamtschlafzeit von 7 oder mehr Stunden pro Nacht (siehe 1.2.4 „Subjektives Schlafempfinden und guter Schlaf“) gesundheitsförderlich zu sein scheint und oft als eine „gute Schlafdauer“ empfunden wird. Die erhobenen Daten entsprechen den bekannten krankheitsspezifischen Daten (siehe 1.4.2 „Schlafstörungen bei Schizophrenie“). Durchschnittlich zeigte sich bei unserem Probandenklientel unter Stimulation eine Schlafeffizienz von $83,8\% \pm 13\%$ und unter Scheinstimulation eine Schlafeffizienz von $86,3\% \pm 7,5\%$. Eine Studie von Battaglia et al. (1993) ergab als Schlafeffizienz normaler gesunder Schläfer einen Wert von $95,7 \pm 3,1\%$. Insgesamt zeigen unsere Probanden im Vergleich zu

dieser Studie eine reduzierte Schlafeffizienz. Auch diese Erkenntnis deckt sich mit den bis zum aktuellen Zeitpunkt erhobenen Daten bei an Schizophrenie Erkrankten. Die Einschlaflatzenzen unserer Probanden zeigten sich mit $36 \text{ min} \pm 26 \text{ min}$ (Stim) und $32 \text{ min} \pm 21 \text{ min}$ (Sham) leichtgradig im Vergleich mit der Literatur (15 – 20 min gelten oft als normal) erhöht, welches sich ebenso in den erkrankungsspezifischen polysomnografischen Daten widerspiegelt (siehe 1.4.2 „Schlafstörungen bei Schizophrenie“). Der N3-Anteil betrug unter Stimulation $144 \text{ min} \pm 57 \text{ min}$ und unter Scheinstimulation $149 \text{ min} \pm 48 \text{ min}$. Wenn die N3-Dauer insgesamt circa 15 - 25% der Gesamtschlafzeit betragen sollte, zeigt sich bei unserem Probandenklientel eine verlängerte N3-Dauer unabhängig von der Stimulation. Dies entspricht nicht einheitlich den bisherigen Forschungsdaten bei Probanden mit Schizophrenie, unabhängig davon, ob Probanden mediziert oder nicht mediziert waren. Weiterhin sei diesbezüglich die konsekutive Reduktion des REM- und N1-Schlafanteils bei unserem Probandenklientel zu betrachten (siehe 1.5 „Wirkung einer antipsychotischen Medikation auf den Schlaf“ und 4.3 „Schlafparametrische Daten anhand der Polysomnografie“). Die mittlere Gesamtwachzeit betrug unter Stimulation $79 \text{ min} \pm 66 \text{ min}$, unter Shambedingung $66 \text{ min} \pm 35 \text{ min}$. Auch hier existieren nur wenige Daten als Referenz. Bezieht man sich auf eine Studie von 2017 von Ohayon et al. bei älteren Erwachsenen, führt eine Gesamtwachzeit von $\geq 41 \text{ min}$ zu einer schlechten Schlafqualität. Die Gesamtwachzeit zeigte sich bei unserem Probandenklientel im Vergleich zu den Daten dieser Studie erhöht, obgleich es nur wenige Wachperioden über 3 min gab (siehe 4.3 „Schlafparametrische Daten anhand der Polysomnografie“).

Insgesamt zeigte sich unter akustischer nächtlicher Stimulation keine Veränderung der polysomnografischen Daten und der Schlafarchitektur. Es ergaben sich allenfalls erkrankungsspezifische Auffälligkeiten (Tandon et al. 1992, Lauer et al. 1997, Keshavan et al. 1998, Chouinard et al. 2004, Yang & Winkelman 2006, Chan et al. 2017). Hier entsprechen die Ergebnisse unserer Studie den Ergebnissen der Studie von Ngo et al. 2013, in der auch bei gesunden Probanden keine Veränderung der polysomnografischen Daten verzeichnet werden konnte. Es zeigte sich jedoch auch keine signifikante Zunahme der Schlaffragmentation unter nächtlicher akustischer Stimulation und ebenso keine Zunahme der Wachzeiten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Schlaf nicht durch die akustische Stimulation gestört wurde (ebenso Weinhold et al. 2022). Ngo et al. konnten 2013 eine Verstärkung von SO-Amplituden durch Applikation von zwei aufeinanderfolgenden Tönen in der vorausgesagten Phase des Up-States der Oszillationen sowie SO-Trains (aufeinanderfolgende SO-Zyklen) bei Gesunden feststellen. Dies konnte bei weiterführender Betrachtung, die nicht Inhalt dieser Dissertation ist, zumindest auf neurophysiologischer Ebene durch die akustische Stimulation im Tiefschlaf bei an Schizophrenie Erkrankten ebenso nachgewiesen werden (Weinhold et al. 2022). Dies zeigt, dass akustische Stimulation bei

Probanden mit Schizophrenie effektiv sein könnte, zumindest auf neurophysiologischer Ebene mit nachgewiesenen akustisch evozierten Potentialen. Weinhold et al. zeigten 2022 bei intensiverer Betrachtung der erhobenen Daten unserer Studie weiterführend eine Erhöhung der SWA und Deltapower durch die akustische Stimulation ebenso wie in anderen Studien beschrieben (Ngo et al. 2013, Weigenand et al. 2016, Papalambros et al. 2017). Zudem konnte beobachtet werden, dass sich, vermutlich durch die akustische Stimulation, eine positiv veränderte temporale Spindelaktivität einstellt. Auch wenn in dieser Dissertation Schlafspindeln nicht im Einzelnen betrachtet wurden, werden sie kurz zur Komplettierung der polysomnografischen Daten thematisiert. Die bei Schizophrenie bekannte reduzierte Spindeexpression (siehe 1.4.2) führt möglicherweise durch den hierdurch fehlenden schlafstabilisierenden Effekt (Steriade et al. 1993) zu einer verringerten Aufwachschwelle. Schlafspindeln als solche führen zu einer Blockade des Transports sensorischer Informationen zum Cortex. Ein Defizit in diesem sogenannten *sensorischen Gating* führt zu einer erniedrigten Weckschwelle. Möglicherweise konnte hier durch die akustische nächtliche Stimulation ein zusätzliches Arousal, welches nicht als Wachzustand detektiert werden konnte, stattgefunden haben und somit auch Einfluss auf die subjektive Stimmungslage gehabt haben. Zusätzlich zu diesen Einschränkungen im *sensorischen Gating* konnte bei Menschen mit Schizophrenie eine auditorische sensorische Dysfunktion festgestellt werden. Dies bedeutet, dass die Synchronisation von Delta-Wellen während akustischer Stimulation beeinträchtigt ist und zu einem Defizit im *Predictive Sensing* führt (Lakatos et al. 2013, Javitt & Sweet 2015). Bei Gesunden führen akustische rhythmische Stimulationen im Abstand von 0,25 bis 2 Sekunden zu einer Zunahme der Synchronisationen von SO (0,5 – 4 Hz) im Rhythmus der Stimuli (sogenanntes *Delta Entrainment*) bei der Durchführung bestimmter Aufgaben mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad (vom passivem Hören von Tönen bis zum leichten und schweren Erkennen von Unterschieden). Durch das entstehende *Predictive Sensing* kann der Zeitpunkt des erneuten Stimulus bei Gesunden vorausgesagt werden, sodass eine Verbesserung der neuronalen Erregbarkeit und folgend auch eine Optimierung der Reizverarbeitung erfolgen kann. Lakatos et al. verifizierten 2013, dass diese Synchronisation bei Patienten mit Schizophrenie reduziert ist, sodass möglicherweise die akustische nächtliche Stimulation trotz positivem neurophysiologischem Effekt nicht ausreichend die SWA erhöht, um einen signifikanten Effekt auf Schlafparameter zu haben.

Hinzu kommen mögliche hirnmorphologische Veränderungen bei schizophrenen Patienten wie in 1.1.3 beschrieben. Es zeigten sich Volumendefizite des oberen temporalen Gyrus, der den auditorischen Cortex beinhaltet, sodass auch möglicherweise eine Veränderung der Verarbeitung akustischer Reize eine Folge sein könnte. Durch diese Störung könnte im Gegensatz zu gesunden Probanden eine akustische Stimulation nicht zu einer ausreichenden

Verstärkung der SO geführt haben können. Dies wäre eine Erklärung dafür, dass keine signifikanten Veränderungen in der Polysomnografie beobachtet werden konnten.

5.2 Beantwortung Hypothese 2 anhand von Fragebögen

Mittels des PSQI (siehe 3.2.4 und 4.4.1) wurde standardisiert die subjektive Schlafqualität in den 14 Tagen vor den Interventionsnächten überprüft. Diese zeigte sich stabil mit $5,4 \pm 2,1$ Punkten vor der akustischen Stimulation und mit $5,4 \pm 2,5$ Punkten unter Scheinstimulationsbedingung, sodass sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede vor der Stimulation und Scheinstimulation zeigten. Insgesamt ergab sich bei unserem Probandenclientel ein Trend zum „schlechten Schläfer“ mit über 5 Punkten in der Gesamtpunktzahl. Eine klinisch relevante Schlafstörung bestand im Vorfeld nicht, da die Gesamtpunktzahl unter 10 Punkten verblieb.

Wie in 1.2.4 „Subjektives Schlafempfinden und guter Schlaf“ bereits erwähnt, zeigten insgesamt bisher erhobene Studiendaten keine klare Einheitlichkeit bezüglich der subjektiven Schlafqualität und objektiver Schlafdaten. Überwiegend werden, wie oben erwähnt, die Einschlaflatenz, Schlafeffizienz, Gesamtschlafzeit, Tiefschlaf und nächtliche Wachzeit bzw. Schlafkontinuität in engere Beziehung zur subjektiven Schlafqualität gebracht. Unser Probandenclientel zeigte per se, unabhängig von der akustischen Stimulation, eine erhöhte Einschlaflatenz, eine verringerte Schlafeffizienz und erhöhte nächtlichen Wachzeiten, die maßgeblich negativen Einfluss auf die subjektive Schlafqualität haben können.

Hinsichtlich der Einschätzung der Gesamtschlafzeit (siehe 4.4.2), die sich aus dem Vergleich der objektivierbaren und subjektiv angegebenen Gesamtschlafzeit berechnet, konnte unter akustischer nächtlicher Stimulation in unserer Studie eine Verbesserung der Einschätzung der Gesamtschlafzeit erzielt werden. Probanden konnten nach akustischer Stimulation die Gesamtschlafzeit sehr exakt angeben (420 min im MP versus 419 min in der PSG). Zudem hatte sie das Gefühl, unter Stimulationenbedingungen länger geschlafen zu haben (subjektive Erhöhung der Gesamtschlafzeit). Probanden gaben ohne akustische Stimulation an, im Mittel 73 Minuten weniger geschlafen zu haben als die polysomnografischen Daten belegten. In 1.2.4 „subjektives Schlafempfinden“ wurde bereits beleuchtet, welche Kriterien ein subjektiv „guter Schlaf“ zu erfüllen hat. Hier sei ein wichtiger Aspekt zu benennen: die Gesamtschlafzeit. Durch Stimulation zeigte sich diesbezüglich subjektiv eine Erhöhung, welche als positiv gewertet werden kann. Geht man davon aus, dass oft subjektiven Schätzungen nach einer schlechteren Schlafqualität besteht als die objektiven Daten ergaben (Mendelson et al. 1986, Baker et al. 1999), ist hier von einem Erfolg der akustischen nächtlichen Stimulation bezüglich der subjektiven Gesamtschlafzeit auszugehen. Dadurch, dass keine Veränderung der

schlafbezogenen objektivierbaren Parameter durch die Stimulation vorlag, könnte davon ausgegangen werden, dass die Stimulation mit „rosa Rauschen“ („pink noise“) als schlaffördernde akustische Komponente eine mögliche Ursache für die subjektive Verbesserung gewesen sein könnte. Mit subjektiver Verlängerung der Schlafdauer ging möglicherweise in diesem Fall auch die Verbesserung der Einschätzung der Gesamtschlafzeit (Vergleich subjektiver Gesamtschlafzeit mit objektiver Gesamtschlafzeit) einher. Bei Verbesserung der Gesamtschlafzeit zeigte sich in einigen Studien bei Gesunden auch eine Verbesserung der Schlaferholsamkeit und der „Erforschung“ (Kecklund & Åkerstedt 1997). Unsere erhobenen Daten zeigten allerdings keine statistisch signifikante Verbesserung der subjektiven Schlaferholsamkeit (siehe 4.4.3) bei einem „mittelmäßig bis ziemlich“ erholsamen Schlaf in beiden Interventionsbedingungen. Obgleich die „pink noise“ einen nachgewiesenen Effekt auf die Schlaferholsamkeit bei Gesunden zeigte (Yoon & Baek 2022), scheint diese Form der akustischen Stimulation bei Patienten mit Schizophrenie keinen statistisch signifikanten Effekt herbeizuführen.

Weiterhin konnte ebenso keine statistisch signifikante Verbesserung des Energie- und Anspannungsniveaus (siehe 4.4.5 und 4.4.6) der Probanden durch die akustische Stimulation erzielt werden. Insgesamt ist es positiv zu werten, dass die Probanden sich durchschnittlich „eher frisch“ und „eher entspannt“ bis „ziemlich entspannt“ fühlten.

Darüber hinaus konnte eine statistisch signifikante leichte Verschlechterung der subjektiven Stimmungslage der Probanden nach der akustischen Stimulation detektiert werden (siehe 4.4.4). Diesbezüglich gaben die Probanden an, nach der Stimulation eine etwas schlechtere Stimmung zu haben. Unklar bleibt zum aktuellen Zeitpunkt die Verschlechterung der Stimmung bei fehlender Veränderung objektiver polysomnografischer Daten unter akustischer Stimulation. Studiendaten von Mendelson et al. (1996) legen nahe, dass eine schlechtere subjektive Schlafqualität bei höherem Tiefschlaf-Anteil besteht. Obgleich in unserer Studie keine signifikante Veränderung der PSG-Parameter unter Stimulation stattfand, konnten Effekte auf die SO nachgewiesen werden, die möglicherweise eine Rolle in der Verschlechterung der subjektiven Stimmungslage spielten. Eine Veränderung des Affekts spielt bei Menschen mit Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung grundlegend eine Rolle (siehe 1.1.5 „Symptomatik bei Schizophrenie“). Es bleibt weiterhin ein interessanter Diskussionsansatz, warum unter der akustischen Stimulation eine statistisch signifikante Verschlechterung der Stimmungslage entstand. Die Ursachen hierfür könnten in weiteren Untersuchungen noch näher erforscht werden.

Insgesamt besteht möglicherweise bezüglich des subjektiven Befindens von Patienten mit Schizophrenie eine Rolle, dass es sich bei den Probanden um psychisch Erkrankte handelt

und die Schlaferholsamkeit, das Anspannungs- und Energieniveau möglicherweise insgesamt schwierig zu verbessern ist. Ebenso waren alle Probanden mediziert, u.a. mit Stimmungsstabilisatoren und Antidepressiva, sodass möglicherweise eine deutliche Verbesserung und eine deutliche Verschlechterung der Schlaferholsamkeit, Anspannung und Energie gar nicht erst möglich gewesen ist.

5.3 Limitationen der Studie

Auch in unserer Studie ist es wichtig, die Ergebnisse im Zusammenhang mit möglichen weiteren Limitationen zu betrachten.

5.3.1 Probandenkollektiv

Zuerst sei zu beachten, dass unser Probandenklientel aus erkrankten Menschen bestand, deren Symptomatik sich zum Zeitpunkt der Studie sehr unterschiedlich ausgeprägt zeigte.

In unsere Studie wurden zudem nicht nur Probanden mit paranoider Schizophrenie (11 Probanden) inkludiert, sondern auch Probanden mit schizoaffektiver Störung (7 Probanden), hier besteht somit keine Einheitlichkeit der Grunderkrankung.

Weiterhin zu beachten ist, dass zusätzlich zur bestehenden Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung bei vier Probanden weitere psychiatrische Vorerkrankungen bestanden (Depression, generalisierte Angststörung, Abhängigkeitserkrankung), zudem wies ein Proband einen Diabetes mellitus und ein Asthma bronchiale auf. So ist zumindest unter Depression bekannt, dass die Schlafkontinuität gestört sowie der SWS reduziert ist (Peterson & Benca 2006).

Ebenso zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauern (von 1 Jahr bis „seit Kindheit“ entsprechend circa 45 Jahren). Unklar erscheint zum aktuellen Zeitpunkt, ob diese Tatsache zusätzlich Auswirkungen auf die erhobenen Daten und die Effektivität einer akustischen nächtlichen Stimulation haben könnte.

Eine gewisse weitere Limitation erscheint möglich durch die heterogene Symptomlast unserer Probanden. In der PSYRATS (siehe 3.2.5 und 4.1.2) zeigten sich Werte von $4,4 \pm 8,4$ Punkten, hier sei zu beachten, dass nur sechs der 18 Probanden überhaupt Punkte erzielten (zwischen 2 und 30 Punkten). Aufgrund der deutlichen Uneinheitlichkeit kann hier von einzelnen Untergruppen ausgegangen werden. Denkbar wäre bei weniger Heterogenität der Symptomatik eine einheitlichere Empfänglichkeit für die akustische Stimulation, die sowohl Auswirkungen auf die Polysomnografie als auch das subjektive Schlafempfinden gehabt haben könnte.

Angelehnt an die auffälligen Ergebnisse in der PSYRATS zeigte sich in der Auswertung des ESI (siehe 3.2.3 und 4.1.2) eine erhöhte Gesamtpunktzahl bezüglich der psychotischen Symptomatik und kognitiver Dysfunktionen mit $17,1 \pm 8,1$ Punkten. Vor allem in der Unterkategorie „Akustische Unsicherheit“ zeigten sich bei 11,1% der Probanden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Extremwerte, sodass auch hier eine floride psychotische Symptomatik durchaus limitierend für eine Empfänglichkeit der akustischen Stimulation gewesen sein könnte.

Weiterhin waren alle teilnehmenden Probanden zwar mit unterschiedlichen Psychopharmaka stabil mediziert, hier bestand jedoch eine sehr heterogene psychiatrische Medikation. Dass Psychopharmaka unterschiedliche Auswirkungen auf den Schlaf von Menschen mit Schizophrenie haben, wurde in 1.5 „Wirkung einer antipsychotischen Medikation auf den Schlaf“ bereits intensiv betrachtet (Chan et al. 2017, Cohrs et al. 2008). Unklar bleibt jedoch weiterhin, ob sich eine Einnahme der psychiatrischen Medikation auf die Stimulierbarkeit des Tiefschlafes, die einzelnen polysomnografischen Schlafparameter und das subjektive Befinden auswirkt. Die beobachteten schlafbezogenen Veränderungen könnten auch ein regulärer Zustand im Krankheitsverlauf der Erkrankten, auch ohne Medikation, darstellen (Aylward & Walker 1984, Göder et al. 2004). Denkbar wäre in diesem Zusammenhang auch, dass durch eine psychiatrische Medikation eine generelle Abnahme der Stimulierbarkeit stattfand und somit nicht der von Ngo et al. 2013 beschriebene Effekt der Erhöhung der SO-Amplitude und Auslösung von SO-Trains eintrat. Hiergegen sprechen allerdings die von Weinhold et al. 2022 weitergehende Betrachtung unserer erhobenen Daten mit positivem neurophysiologischem Effekt.

Zudem ist ein weiterer limitierender Faktor bezüglich der Wirksamkeit der akustischen nächtlichen Stimulation die zusätzliche Einnahme von Antidepressiva bei 6 Probanden (Citalopram und Bupropion) oder Stimmungsstabilisatoren (Lithium und Valproinsäure). Auch hier besteht aktuell eine Unklarheit bezüglich einer schlechteren Stimulationsfähigkeit bei unserem Probandenklientel und erfordert weitere Forschungsbemühungen.

Über einen schlaffördernden Effekt von Antipsychotika mit Verbesserung der Schlafkontinuität und – effizienz bei Zunahme des Non-REM-Schlafes wurde berichtet (Wetter et al. 1996, Frieboes et al. 1999, Sharpley et al. 2000). Insgesamt scheinen die vorliegenden Daten jedoch nicht einheitlich, auch, weil unklar ist, ob ggf. zusätzlich die Medikamentendosis mit der prinzipiellen Stimulierbarkeit, mit der polysomnografischen Modulationsfähigkeit sowie mit Veränderungen im subjektiven Befinden korrelieren könnte.

5.3.2 Weitere studienspezifische Limitationen:

Insgesamt ist die Fallzahl mit 18 Probanden als gering einzustufen, zwei Probanden brachen durch Exazerbation ihrer bestehenden psychischen Erkrankung die Studie ab, zwei weitere Probanden mussten letztendlich aufgrund unzureichender nächtlicher Stimulationshäufigkeit, u.a. aufgrund zu geringer N3-Dauer bzw. erhöhter nächtlicher Wachzeit, aus der Datenanalyse ausgeschlossen werden.

Weiterhin fehlte in unserer Studie eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden, mit denen man die erhobenen Daten der erkrankten Probanden hätte vergleichen können, um somit abzuleiten, ob es erkrankungs- oder medikationsspezifische Veränderungen bei der Stimulation gegeben haben könnte. Die Probanden stellten durch die Messwiederholung allerdings ihre eigene Kontrollgruppe dar.

Möglicherweise gestaltete sich auch, trotz Anlehnung an die Studie von Ngo et al. 2013, der Versuchsaufbau der Studie als zu komplex, sodass es zum Beispiel zu Überforderungserleben bei den Probanden gekommen sein kann.

Zudem sei zu erwähnen, dass das subjektive Befinden auch subjektiv bleibt und nur mittels selbstständig ausgefüllten Protokollen zu erfassen ist. Bei subjektiven Fragebögen wie dem Kieler Abend- und Morgenprotokoll besteht keinerlei Objektivität, möglicherweise auch eine eingeschränkte Validität, da sehr ähnliche schlafbezogene Empfindungen (Energie, Stimmung, Anspannung) überprüft wurden. Bei z.B. fehlender Motivation oder Ermüdung wäre auch eine eher zufällige Verteilung der „Kreuzchen“ denkbar, sodass auch die Reliabilität eingeschränkt ist. Dass in unserer Studie z.T. keine klare signifikante Veränderung der Parameter stattfand, mag auch am Beurteilungsfehler „Tendenz zur Mitte“ liegen, bei dem die Befragten eher die mittleren Skalenpunkte auswählen als die Extrema (Baur & Blasius 2014).

Bezüglich der akustischen Stimulation kommt die Tatsache, dass es eine sehr unterschiedliche Anzahl an „Downs“, also korrekt applizierten Stimulationstönen im Up-State der SO, gab ($231,8 \pm 125,1$; zwischen 45 und 508 Stimulationen). Möglicherweise zeigten sich dementsprechend bei einigen Probanden weiterhin, trotz retrospektivem Ausschluss zweier Probanden, eine zu geringe Stimulationsanzahl. Unklar bleibt hier weiterhin, warum sich eine so große Heterogenität zeigte. Hier ist also von interindividuellen Unterschieden und somit weiterhin möglicher Subtypen der Erkrankungen auszugehen.

Ebenso zeigte sich eine erhöhte Streubreite der mittleren Delaytime, die den Zeitpunkt der Stimulation bestimmte, bei unserem Probandenkollektiv mit $544,5 \text{ ms} \pm 72,8 \text{ ms}$ vor der Stimulationsnacht im Vergleich zu der gesunden Probandengruppe in der Studie von Ngo et al. ($508,2 \pm 18,3 \text{ ms}$). Die Delaytime wurde in den jeweiligen Eingewöhnungsnächten vor der Stimulation und Scheinstimulation berechnet. Denkbar wäre, dass in den Interventionsnächten

eine deutliche Veränderung der Delaytime stattfand, sodass nicht phasengenau stimuliert werden konnte. Ebenso sollte betrachtet werden, dass im Verlauf von Ngo et al. 2013 bei Gesunden beobachtet werden konnte, dass die SO- Amplitude im Verlauf der SO-Trains abnahm. Ursächlich schien hier ein nicht phasengenaues Auftreten des zweiten Tons im Maximum der SO gewesen zu sein. Sollte hier also eine möglicherweise zunehmende zeitliche Verschiebung der applizierten Töne entstanden sein, wäre eine Fehlapplikation mit reduziertem Effekt auf Schlafparameter und gegebenenfalls auch auf das subjektive Befinden bei Probanden mit Schizophrenie unter Stimulation im Tiefschlaf denkbar.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob die „pink noise“ (siehe 1.6 „Grundlagen zur akustischen Reizwahrnehmung und akustischen Stimulation“) die optimale akustische Stimulationsoption für das Probandenclientel darstellt oder ob eine andere akustische Stimulationsform effektiver gewesen wäre. Hier könnte aufgrund der psychischen Erkrankung mit einhergehenden neurophysiologischen Auffälligkeiten im präfrontal- limbischen Schaltkreis auch eine Stimulation mit weißem oder braunem Rauschen, möglicherweise auch zur Unterdrückung akustischer nächtlicher Halluzinationen, sinnvoll erscheinen. Zudem könnte eine längere und intensivere Stimulation mit Geräuschen zu mehr Effekten führen.

Zudem müssen weitere Störfaktoren (siehe Störvariablen 3.1) mitbetrachtet werden, die einen möglichen Effekt auf die Schlafdaten und das subjektive Befinden gehabt haben können. Externe Störfaktoren wie ungewohnte Schlafumgebung, In- Ear- Kopfhörer, Verkabelung des EEGs sowie fremde Geräusche, z.B. durch Mitarbeiter des Schlaflabors oder andere Patienten, können zur generellen Einschränkung der subjektiven Schlafqualität sowie möglicherweise genereller Stimulationsbereitschaft führen. Ebenso können endogene Ursachen, wie z.B. innere Anspannung durch die Testungen oder Ängste das subjektive (Schlaf-) Befinden beeinflussen. Insgesamt erforderte das Studienprotokoll ein hohes Maß an Konzentration, Aufmerksamkeit und Mitarbeit bei den Testungen sowie bei der Vorbereitung der polysomnografischen Ableitung. Die Probanden mussten bei der circa einstündigen Verkabelung stillsitzen und achtsam im Umgang mit den Materialien sein (Kabel, Elektroden, Kopfhörer); dies könnte zusätzlich zu innerer Anspannung und Unzufriedenheit geführt haben.

Möglicherweise stellt zudem auch die fremde Umgebung eines Krankenhauses mit akut erkrankten stationären Patienten einen zusätzlichen Stressor für die Probanden dar, der zur Einschränkung der Stimulierbarkeit im Tiefschlaf führen könnte.

Eine 100%ige Sicherheit der Verblindung bestand trotz diverser Sicherheitsmaßnahmen nicht. Ob Probanden nächtliche Töne bewusst wahrgenommen haben, wurde jedoch am nächsten Morgen abgefragt und negativ beantwortet. Probanden könnten durch die nächtlich applizierten Töne möglicherweise aufgewacht sein und es somit zu einer gestörten

Schlafkontinuität gekommen ist. Hiergegen sprechen allerdings die erhobenen Daten bei gleichbleibenden Arousals und Wachzeiten unter akustischer Stimulation und Scheinstimulation.

Hinweise, dass der Studienablauf oder das Studienprotokoll verletzt wurde, gab es nicht. Jedoch konnte nicht vollends sichergestellt werden, dass Probanden ihre Medikation wie verordnet eingenommen haben und auf die Abstinenz koffeinhaltiger Getränke geachtet haben. Ein Verzicht auf eine psychiatrische Medikation zu Studienzwecken wäre aus ethischen Gesichtspunkten nicht möglich gewesen, zumal nach Absetzen einer Medikation noch bis zu vier Wochen ein Einfluss auf den Schlaf stattfinden kann (Lauer et al. 1997).

6 Zusammenfassung

Bei Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, zeigen sich sehr häufig objektive und subjektive Störungen des Schlafs im Vergleich zu Gesunden. Da eine subjektiv schlechte Schlafqualität mit einer schlechten Lebensqualität und einer schlechteren Bewältigung von Stressoren assoziiert erscheint, war es das Ziel der Studie, durch eine akustische nächtliche Stimulation zur Verstärkung langsamer Oszillationen im Tiefschlaf bei Probanden mit nach ICD-10 gesicherter Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung mögliche positive Veränderungen der objektiven Schlafparameter und des subjektiven Befindens herbeizuführen. In früheren Untersuchungen an gesunden Probanden hatte diese Stimulationstechnik durch Zunahme langsamer Oszillationen zu einer Zunahme der deklarativen Gedächtnisleistung geführt.

Wir untersuchten bei 18 Probanden mit Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung, bei denen eine stabile Medikation bestand, unter Doppelverblindung bezüglich der Stimulationssbedingung mögliche subjektive und objektive Veränderungen des Schlafes durch die akustische nächtliche Stimulation. Für die Stimulation wurde das „Closed-Loop“- Verfahren mit phasengenauer Applikation von *pink noise* verwendet, durch die langsame Oszillationen im Tiefschlaf verstärkt werden sollten. Probanden verbrachten zwei Mal in circa einwöchigem Abstand jeweils zwei Nächte im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Kiel. Hiervon war die erste Nacht jeweils eine Eingewöhnungsnacht, die darauffolgende Nacht eine Stimulation- bzw. Scheinstimulationsnacht. Es bestand eine kontinuierliche nächtliche polysomnografische Überwachung. Neuropsychologische Testungen und subjektive Befragungsprotokolle zur Schlafqualität und zur subjektiven Befindlichkeit wurden am Abend und am Morgen der Stimulation- und Scheinstimulationsnacht durchgeführt.

Die objektiven Schlafdaten, die mittels Polysomnografie bestimmt wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen durch die nächtliche akustische Stimulation. Hinsichtlich des subjektiven Befindens der Probanden zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der subjektiven Gesamtschlafzeit sowie eine genauere Einschätzung der Schlafdauer unter der Stimulationssbedingung. Bezuglich der subjektiven Stimmung nach der akustischen Stimulation ergab sich eine statistisch signifikante Verschlechterung, wohingegen das Energie- und Anspannungsniveau sowie die Schlaferholksamkeit ohne Veränderung verblieben.

Für die Zukunft erscheint es interessant, ob unter anderen Stimulationssbedingungen wie z.B. white noise oder längerer, intensiverer akustischer Stimulation andere subjektive und objektive Ergebnisse bei an Schizophrenie Erkrankten erzielt werden könnten. Weitere Versuche scheinen sinnvoll, in eben solchen Probandenkohorten eine Optimierung der

Stimulationsprozesse herbeizuführen, sodass weitere Verbesserungen in den therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten bei den Erkrankten entstehen. Wünschenswert für weitere Studien wäre zudem eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden, eine einheitliche Medikation und einer einheitlichen Grunderkrankung, um für eine optimale Vergleichbarkeit, weniger Varianz und somit größere Effekte zu sorgen.

7 Literaturverzeichnis

Åkerstedt, T., Hume, K., Minors, D., & Waterhouse, J. (1994). The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality. *Journal of sleep research*, 3(3), 152–158.

Åkerstedt, T., Hume, K., Minors, D., & Waterhouse, J. (1997). Good sleep - its timing and physiological sleep characteristics. *Journal of sleep research*, 6(4), 221–229.

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

American Academy of Sleep Medicine (Hrsg.). (2014). International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). Diagnostic and Coding Manual. 3. A. Darien, Illinois.

Armitage, R., Trivedi, M., Hoffmann, R., & Rush, A. J. (1997). Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. *Depression and anxiety*, 5(2), 97–102.

Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, 118(3062), 273–274.

Atienza, M., Zontz, J., & Cantero, J. L. (2018). Low-grade inflammation in the relationship between sleep disruption, dysfunctional adiposity, and cognitive decline in aging. *Sleep medicine reviews*, 42, 171–183.

Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B. (1984). Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophrenia bulletin*, 10(3), 430–459.

Baekeland, F., & Hoy, P. (1971). Reported vs recorded sleep characteristics. *Archives of general psychiatry*, 24(6), 548–551.

Baker, F. C., Maloney, S., & Driver, H. S. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *Journal of psychosomatic research*, 47(4), 335–341.

Battaglia, M., Ferini-Strambi, L., Smirne, S., Bernardeschi, L., & Bellodi, L. (1993). Ambulatory polysomnography of never-depressed borderline subjects: a high-risk approach to rapid eye movement latency. *Biological psychiatry*, 33(5), 326–334.

Baur, N., & Blasius, J. (Hrsg.). (2014). *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. S. 432 f., A. Springer Fachmedien.

Benson, K. L., (2008). Sleep in schizophrenia. *Sleep Medicine Clinics*, 3(2), 251–260.

Bellesi, M., Riedner, B. A., Garcia-Molina, G. N., Cirelli, C., & Tononi, G. (2014). Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 208.

Berger, M. (Hrsg.). (1999): Psychiatrie und Psychotherapie München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg.

Besedovsky, L., Ngo, H. V., Dimitrov, S., Gassenmaier, C., Lehmann, R., & Born, J. (2017). Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. *Nature communications*, 8(1), 1984.

Bilder, R. M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J. M., Jody, D., Reiter, G., Bell, L., & Lieberman, J. A. (1995). Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 17(1), 47–58.

Blaha, L., & Pater, W. (1979). Zur Stabilität und Wiederholbarkeit (Reliabilität) des Intelligenz-Kurztests MWT-B bei Langzeithospitalisierten.

Bleuler E. (1911): Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Wien und Leipzig.

Borbély A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 195–204.

Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 12(5), 410–424.

Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological research*, 76(2), 192–203.

Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(4), 531–536.

Buzsáki G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 6(2), 81–92.

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193–213.

Caldwell, D. F., & Domino, E. F. (1967). Electroencephalographic and eye movement patterns during sleep in chronic schizophrenic patients. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 22(5), 414–420.

Cannon, T. D., van Erp, T. G., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V. P., Standertskjöld-Nordenstam, C. G., Gur, R. E., & Yan, M. (1998). Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Archives of general psychiatry*, 55(12), 1084–1091.

Carley, D. W., & Farabi, S. S. (2016). Physiology of Sleep. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, 29(1), 5–9.

Carskadon, M. A., Dement, W. C., Mitler, M. M., Guilleminault, C., Zarcone, V. P., & Spiegel, R. (1976). Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *The American journal of psychiatry*, 133(12), 1382–1388.

Castelnovo, A., Graziano, B., Ferrarelli, F., & D'Agostino, A. (2018). Sleep spindles and slow waves in schizophrenia and related disorders: main findings, challenges and future perspectives. *The European journal of neuroscience*, 48(8), 2738–2758.

Chan, M. S., Chung, K. F., Yung, K. P., & Yeung, W. F. (2017). Sleep in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. *Sleep medicine reviews*, 32, 69–84.

Chokroverty S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. *The Indian journal of medical research*, 131, 126–140.

Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., & Godbout, R. (2004). Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 30(4), 957–967.

Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529–535.

Coenen A. M. (1995). Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking: implications for information processing. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 19(3), 447–463.

Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS drugs*, 22(11), 939–962.

Dahoun, T., Trossbach, S. V., Brandon, N. J., Korth, C., & Howes, O. D. (2017). The impact of Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) on the dopaminergic system: a systematic review. *Translational psychiatry*, 7(1), e1015.

Davidson, L. L., & Heinrichs, R. W. (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry research*, 122(2), 69–87.

Davis, J., Eyre, H., Jacka, F. N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., Debnath, M., McGrath, J., Maes, M., Amminger, P., McGorry, P. D., Pantelis, C., & Berk, M. (2016). A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 65, 185–194.

De Gregorio, D., Comai, S., Posa, L., & Gobbi, G. (2016). d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1953.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (Hrsg.) (2019): *S3-Leitlinie Schizophrenie AWMF-Register Nr. 038-009 Langfassung*, S. 19 f.

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(2), 114–126.

Distelrath, J. (2011). Subjektive und objektive Schlafqualität: Ergebnisse einer populationsbasierten Studie zum Zusammenhang auf inter- und intraindividueller Ebene. „Med. Diss.“, Berlin.

Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252–262.

Driver, H. S., Flanigan, M. J., Bentley, A. J., Luus, H. G., Shapiro, C. M., & Mitchell, D. (1995). The influence of ipsapirone, a 5-HT1A agonist, on sleep patterns of healthy subjects. *Psychopharmacology*, 117(2), 186–192.

Dugovic, C., Wauquier, A., & Janssen, P. A. (1989). Differential effects of the new antipsychotic risperidone on sleep and wakefulness in the rat. *Neuropharmacology*, 28(12), 1431–1433.

Feld, G. B., & Diekelmann, S. (2015). Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. *Frontiers in psychology*, 6, 622.

Ferrarelli, F., Huber, R., Peterson, M. J., Massimini, M., Murphy, M., Riedner, B. A., Watson, A., Bria, P., & Tononi, G. (2007). Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *The American journal of psychiatry*, 164(3), 483–492.

Frank, M. G., & Benington, J. H. (2006). The role of sleep in memory consolidation and brain plasticity: dream or reality? *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 12(6), 477–488.

Frankel, B. L., Coursey, R. D., Buchbinder, R., & Snyder, F. (1976). Recorded and reported sleep in chronic primary insomnia. *Archives of general psychiatry*, 33(5), 615–623.

Frieboes, R. M., Murck, H., Antonijevic, I., Kraus, T., Hinze-Selch, D., Pollmächer, T., & Steiger, A. (1999). Characterization of the sigma ligand panamesine, a potential antipsychotic, by immune response in patients with schizophrenia and by sleep-EEG changes in normal controls. *Psychopharmacology*, 141(1), 107–110.

Gaebel, W., & Wölwer, W. (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Themenheft 50: Schizophrenie*. Berlin

Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(15), 6830–6834.

Ganguli, R., Reynolds, C. F., 3rd, & Kupfer, D. J. (1987). Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Archives of general psychiatry*, 44(1), 36–44.

Genzel, L., Dresler, M., Cornu, M., Jäger, E., Konrad, B., Adamczyk, M., Friess, E., Steiger, A., Czisch, M., & Goya-Maldonado, R. (2015). Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia. *Biological psychiatry*, 77(2), 177–186.

Göder, R., Boigs, M., Braun, S., Friege, L., Fritzer, G., Aldenhoff, J. B., & Hinze-Selch, D. (2004). Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 38(6), 591–599.

Göder, R., Aldenhoff, J. B., Boigs, M., Braun, S., Koch, J., & Fritzer, G. (2006). Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 18(4), 529–535.

Göder, R., Fritzer, G., Gottwald, B., Lippmann, B., Seeck-Hirschner, M., Serafin, I., & Aldenhoff, J. B. (2008). Effects of olanzapine on slow wave sleep, sleep spindles and sleep-related memory consolidation in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 41(3), 92–99.

Göder, R., Baier, P. C., Beith, B., Baecker, C., Seeck-Hirschner, M., Junghanns, K., & Marshall, L. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 144(1-3), 153–154.

Göder, R., Nissen, C., & Rasch, B. (2014). *Schlaf, Lernen und Gedächtnis: Relevanz für Psychiatrie und Psychotherapie* [Sleep, learning and memory: relevance for psychiatry and psychotherapy]. *Der Nervenarzt*, 85(1), 50–56.

Göder, R., Graf, A., Ballhausen, F., Weinhold, S., Baier, P. C., Junghanns, K., & Prehn-Kristensen, A. (2015). Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep medicine*, 16(5), 564–569.

Goldberg, T., Gold, J. (1995): Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. An overview. Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.), *Psychopharmacology: the fourth generation*, S.1245-1275, Raven Press, NY.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 119–136.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D. R., Zalcman, S., & Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry*, 56(5), 301–307.

Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., & Faragher, E. B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological medicine*, 29(4), 879–889.

- Haffmans, P. M.**, Hoencamp, E., Knegtering, H. J., & van Heycop ten Ham, B. F. (1994). Sleep disturbance in schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 165(5), 697–698.
- Haffmans, P. M.**, Oolders, J., Hoencamp, E. and Arends, J. (2001). The effect of risperidone versus haloperidol on sleep patterns of schizophrenic patients—Results of a doubleblind, randomised pilot trial." *European Neuropsychopharmacology*, 11, 260.
- Helmstaedter, C.A.**, Lendl, M., Lux, S. (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT. Göttingen: Beltz Test.
- Henin, S.**, Borges, H., Shankar, A., Sarac, C., Melloni, L., Friedman, D., Flinker, A., Parra, L. C., Buzsaki, G., Devinsky, O., & Liu, A. (2019). Closed-Loop Acoustic Stimulation Enhances Sleep Oscillations But Not Memory Performance. *eNeuro*, 6(6), ENEURO.0306-19.2019.
- Hinze-Selch, D.**, Mullington, J., Orth, A., Lauer, C. J., & Pollmächer, T. (1997). Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biological psychiatry*, 42(4), 260–266.
- Hobson, J. A.**, McCarley, R. W., & Wyzinski, P. W. (1975). Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science (New York, N.Y.)*, 189(4196), 55–58.
- Hobson, J. A.**, & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(9), 679–693.
- Hoch, C. C.**, Reynolds, C. F., 3rd, Kupfer, D. J., Berman, S. R., Houck, P. R., & Stack, J. A. (1987). Empirical note: self-report versus recorded sleep in healthy seniors. *Psychophysiology*, 24(3), 293–299.
- Hofer, A.**, Baumgartner, S., Bodner, T., Edlinger, M., Hummer, M., Kemmler, G., Rettenbacher, M. A., & Fleischhacker, W. W. (2005). Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 20(5-6), 395–402.
- Hoffmann, R. M.**, Müller, T., Hajak, G., Cassel, W. und Arbeitsgruppe Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin (DGSM) (1997). Abend-Morgen-Protokolle in Schlaforschung und Schlafmedizin – ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnologie* 1, 103- 109.
- Hofstetter, J. R.**, Lysaker, P. H., & Mayeda, A. R. (2005). Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC psychiatry*, 5, 13.
- Idzikowski, C.**, Mills, F. J., & Glennard, R. (1986). 5-Hydroxytryptamine-2 antagonist increases human slow wave sleep. *Brain research*, 378(1), 164–168.
- Ishida, T.**, Obara, Y., & Kamei, C. (2009). Effects of some antipsychotics and a benzodiazepine hypnotic on the sleep-wake pattern in an animal model of schizophrenia. *Journal of pharmacological sciences*, 111(1), 44–52.
- Javitt, D. C.**, & Sweet, R. A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(9), 535–550.
- Karakoç, A.**, & Türker, F. (2014). Effects of white noise and holding on pain perception in newborns. *Pain management nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 15(4), 864–870.
- Karlsson, H.** (2003). Viruses and schizophrenia, connection or coincidence?. *Neuroreport*, 14(4), 535–542.
- Kecklund, G.**, & Åkerstedt, T. (1997). Objective components of individual differences in subjective sleep quality. *Journal of sleep research*, 6(4), 217–220.

Kenny, J. T., & Meltzer, H. Y. (1991). Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 3(3), 269–275.

Keshavan, M. S., Reynolds, C. F., 3rd, Miewald, M. J., Montrose, D. M., Sweeney, J. A., Vasko, R. C., Jr, & Kupfer, D. J. (1998). Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Archives of general psychiatry*, 55(5), 443–448.

Kluge, M., Schacht, A., Himmerich, H., Rummel-Kluge, C., Wehmeier, P. M., Dalal, M., Hinze-Selch, D., Kraus, T., Dittmann, R. W., Pollmächer, T., & Schuld, A. (2014). Olanzapine and clozapine differently affect sleep in patients with schizophrenia: results from a double-blind, polysomnographic study and review of the literature. *Schizophrenia research*, 152(1), 255–260.

Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1998). Brain plasticity and behavior. *Annual review of psychology*, 49, 43–64.

Kraepelin, E. (1919): *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago Medical Book Co., Chicago.

Kubicki, S. K., Ehrlert-Spieweg, I., Herrmann, W. M. (1997). Das Westend-Schlaf-Glossar. *EEG-EMG* 28: 218–253.

Lakatos, P., Schroeder, C. E., Leitman, D. I., & Javitt, D. C. (2013). Predictive suppression of cortical excitability and its deficit in schizophrenia. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(28), 11692–11702.

Lauer, C. J. (1997): *Der Schlaf bei psychiatrischen Erkrankungen*, 1. Auflage, MMV Medizin Verlag München: 26- 33.

Lauer, C. J., Schreiber, W., Pollmächer, T., Holsboer, F., & Krieg, J. C. (1997). Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naïve patients. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 51–60.

Lee, J. H., Woo, J. I., & Meltzer, H. Y. (2001). Effects of clozapine on sleep measures and sleep-associated changes in growth hormone and cortisol in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 103(2-3), 157–166.

Lehrl, S. (2005): *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B*. Balingen: Spitta GmbH.

Leminen, M. M., Virkkala, J., Saure, E., Paajanen, T., Zee, P. C., Santostasi, G., Hublin, C., Müller, K., Porkka-Heiskanen, T., Huutilainen, M., & Paunio, T. (2017). Enhanced Memory Consolidation Via Automatic Sound Stimulation During Non-REM Sleep. *Sleep*, 40(3), zsx003.

Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(1), 5–12.

Lewis, S. A. (1969). Subjective estimates of sleep: an EEG evaluation. *British journal of psychology (London, England: 1953)*, 60(2), 203–208.

Maixner, S., Tandon, R., Eiser, A., Taylor, S., DeQuardo, J. R., & Shipley, J. (1998). Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *The American journal of psychiatry*, 155(11), 1600–1602.

Manoach, D. S., Cain, M. S., Vangel, M. G., Khurana, A., Goff, D. C., & Stickgold, R. (2004). A failure of sleep-dependent procedural learning in chronic, medicated schizophrenia. *Biological psychiatry*, 56(12), 951–956.

Manoach, D. S., Thakkar, K. N., Stroynowski, E., Ely, A., McKinley, S. K., Wamsley, E., Djonlogic, I., Vangel, M. G., Goff, D. C., & Stickgold, R. (2010). Reduced overnight

consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. *Journal of psychiatric research*, 44(2), 112–120.

Manoach, D. S., & Stickgold, R. (2019). Abnormal Sleep Spindles, Memory Consolidation, and Schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 15, 451–479.

Markowitsch, H. J. (1999): Gedächtnisstörungen. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.

Mason, S. L., & Reynolds, G. P. (1992). Clozapine has sub-micromolar affinity for 5-HT1A receptors in human brain tissue. *European journal of pharmacology*, 221(2-3), 397–398.

Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), 1048–1052.

Marneros, A., Deister, A., & Rohde, A. (1991). Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie [Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study]. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie*, 65, 1–454.

Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610–613.

Maß, R., Haasen, C., & Wolf, K. (2000). Das Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (ESI) Entwicklung und Evaluation eines Fragebogens zur Erfassung charakteristischer Selbstwahrnehmungen kognitiver Dysfunktionen schizophren Erkrankter. *Der Nervenarzt*, 71(11), 885–892.

Maß, R. (2001). Eppendorfer Schizophrenie-Inventar: Manual. Hogrefe-Verlag, Göttingen.

Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S. K., Riedner, B. A., Huber, R., Murphy, M., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(20), 8496–8501.

Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A., & LaMantia, A. S. (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 27(3), 457–476.

McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, 102(3), 419–457.

McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia-An Overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201–210.

McCutcheon, R. A., Keefe, R. S. E., & McGuire, P. K. (2023). Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular psychiatry*, 28(5), 1902–1918.

McEwen, B. S., & Karatsoreos, I. N. (2015). Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep medicine clinics*, 10(1), 1–10.

McGaugh J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science (New York, N.Y.)*, 153(3742), 1351–1358.

McKenna, P. J., Tamlyn, D., Lund, C. E., Mortimer, A. M., Hammond, S., & Baddeley, A. D. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological medicine*, 20(4), 967–972.

Mendelson, W. B., Garnett, D., Gillin, J. C., & Weingartner, H. (1984). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry research*, 12(3), 235–250.

- Mendelson, W. B.**, James, S. P., Garnett, D., Sack, D. A., & Rosenthal, N. E. (1986). A psychophysiological study of insomnia. *Psychiatry research*, 19(4), 267–284.
- Mohammadi, A.**, Rashidi, E., & Amooeian, V. G. (2018). Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry research*, 265, 25–38.
- Monti, J. M.**, Torterolo, P., & Pandi Perumal, S. R. (2017). The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep medicine reviews*, 33, 51–57.
- Mørch-Johnsen, L.**, Nesvåg, R., Jørgensen, K. N., Lange, E. H., Hartberg, C. B., Haukvik, U. K., Kompus, K., Westerhausen, R., Osnes, K., Andreassen, O. A., Melle, I., Hugdahl, K., & Agartz, I. (2017). Auditory Cortex Characteristics in Schizophrenia: Associations With Auditory Hallucinations. *Schizophrenia bulletin*, 43(1), 75–83.
- Navarrete, M.**, Schneider, J., Ngo, H. V., Valderrama, M., Casson, A. J., & Lewis, P. A. (2020). Examining the optimal timing for closed-loop auditory stimulation of slow-wave sleep in young and older adults. *Sleep*, 43(6), zsz315.
- Ngo, H. V.**, Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545–553.
- Ngo, H. V.**, Claussen, J. C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *Journal of sleep research*, 22(1), 22–31.
- Ngo, H. V.**, Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Mölle, M., & Born, J. (2015). Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation-a self-limiting process. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(17), 6630–6638.
- Nüesch, E.**, Spiegel, R. (1977): Objective correlates of subjective sleep assessments in young and elderly subjects. In: *Sleep 1976, 3rd European Congress on Sleep Research*. Basel, 281-285.
- Ohayon, M.**, Wickwire, E. M., Hirshkowitz, M., Albert, S. M., Avidan, A., Daly, F. J., Dauvilliers, Y., Ferri, R., Fung, C., Gozal, D., Hazen, N., Krystal, A., Lichstein, K., Mallampalli, M., Plazzi, G., Rawding, R., Scheer, F. A., Somers, V., & Vitiello, M. V. (2017). National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep health*, 3(1), 6–19.
- Olney, J. W.**, & Farber, N. B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 52(12), 998–1007.
- Omori, Y.**, Kanbayashi, T., Sagawa, Y., Imanishi, A., Tsutsui, K., Takahashi, Y., Takeshima, M., Takaki, M., Nishino, S., & Shimizu, T. (2018). Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in the patients with delayed sleep phase syndrome: an open-labeled clinical observation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 1281–1286.
- Ong, J. L.**, Patanaik, A., Chee, N. I. Y. N., Lee, X. K., Poh, J.-H., & Chee, M. W. L. (2018). Auditory stimulation of sleep slow oscillations modulates subsequent memory encoding through altered hippocampal function. *Sleep*, 41(5), 1–11.
- Osterrieth, P. A.** (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Arch Psychol.*; 30:206–356.
- Owen, M. J.**, O'Donovan, M. C., Thapar, A., & Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 198(3), 173–175.

- Papalambros, N. A.**, Santostasi, G., Malkani, R. G., Braun, R., Weintraub, S., Paller, K. A., & Zee, P. C. (2017). Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 109.
- Pappa, S.**, Kalniunas, A., & Maret, J. (2023). Cariprazine for negative symptoms in early psychosis: a pilot study with a 6-month follow-up. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1183912.
- Patel, S.**, Khan, S., M, S., & Hamid, P. (2020). The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus*, 12(7), e9309.
- Pearce, B. D.** (2001). Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Molecular psychiatry*, 6(6), 634–646.
- Peterson, M. J.**, & Benca, R. M. (2006). Sleep in mood disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, 29(4), 1009–1032.
- Petit, J. M.**, Burlet-Godinot, S., Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). Glycogen metabolism and the homeostatic regulation of sleep. *Metabolic brain disease*, 30(1), 263–279.
- Porkka-Heiskanen, T.** (2014). Sleep regulatory factors. *Archives italiennes de biologie*, 152(2-3), 57–65.
- Porkka-Heiskanen, T.**, & Kalinchuk, A. V. (2011). Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep medicine reviews*, 15(2), 123–135.
- Porkka-Heiskanen, T.**, Zitting, K. M., & Wigren, H. K. (2013). Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 208(4), 311–328.
- Poulin, J.**, Daoust, A. M., Forest, G., Stip, E., & Godbout, R. (2003). Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 62(1-2), 147–153.
- Rasch, B.**, Born, J., & Gais, S. (2006). Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(5), 793–802.
- Rasch, B.**, & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*, 93(2), 681–766.
- Rauchs, G.**, Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of sleep research*, 14(2), 123–140.
- Raz, S.**, & Raz, N. (1990). Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychological bulletin*, 108(1), 93–108.
- Rechtschaffen, A.**, Kales, A. (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, University of California
- Reichert, C. F.**, Maire, M., Schmidt, C., & Cajochen, C. (2016). Sleep-Wake Regulation and Its Impact on Working Memory Performance: The Role of Adenosine. *Biology*, 5(1), 11.
- Reuter, P.** (2004). Springer Wörterbuch Medizin (2. Aufl.). Springer
- Rey, A.** (1941): L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Arch Psychol*. 28:215–85.
- Riemann, D.**, Hohagen, F., Fleckenstein, P., Schredl, M., & Berger, M. (1991). The cholinergic REM induction test with RS 86 after scopolamine pretreatment in healthy subjects. *Psychiatry research*, 38(3), 247–260.

- Riemann, D.**, Hohagen, F., Krieger, S., Gann, H., Müller, W. E., Olbrich, R., Wark, H. J., Bohus, M., Löw, H., & Berger, M. (1994). Cholinergic REM induction test: muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 28(3), 195–210.
- Rosanova, M.**, & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(41), 9398–9405.
- Rotenberg, V. S.**, Indursky, P., Kayumov, L., Sirota, P., & Melamed, Y. (2000). The relationship between subjective sleep estimation and objective sleep variables in depressed patients. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 37(3), 291–297.
- Royuela, A.**, Macias., J., Gil-Verona, J., Pastou, JF., Maniega, M., Alonso, J. (2002): Sleep in schizophrenia: A preliminary study using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Neurobiol Sleep Wakefulness Cycle* (2),37–39.
- Saletu, B.**, Klösch, G., Gruber, G., Anderer, P., Udomratn, P., & Frey, R. (1996). First-night-effects on generalized anxiety disorder (GAD)-based insomnia: laboratory versus home sleep recordings. *Sleep*, 19(9), 691–697.
- Salin-Pascual, R. J.**, Herrera-Estrella, M., Galicia-Polo, L., & Laurrebaquio, M. R. (1999). Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biological psychiatry*, 46(1), 141–143.
- Sarkar, S.**, Katshu, M. Z., Nizamie, S. H., & Praharaj, S. K. (2010). Slow wave sleep deficits as a trait marker in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 124(1-3), 127–133.
- Saykin, A. J.**, Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 51(2), 124–131.
- Schabus, M.**, Dang-Vu, T. T., Heib, D. P., Boly, M., Desseilles, M., Vandewalle, G., Schmidt, C., Albouy, G., Darsaud, A., Gais, S., Degueldre, C., Balteau, E., Phillips, C., Luxen, A., & Maquet, P. (2012). The Fate of Incoming Stimuli during NREM Sleep is Determined by Spindles and the Phase of the Slow Oscillation. *Frontiers in neurology*, 3, 40.
- Schandry, R.** (2006): Biologische Psychologie, Schlaf und Traum. 393-422, Weinheim-Beltz
- Schneider, J.**, Lewis, P. A., Koester, D., Born, J., & Ngo, H. V. (2020). Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep*, 43(12), zsaa111.
- Schneider, K.** (1967): Klinische Psychopathologie., 8. Auflage, Thieme
- Sezici, E.**, & Yigit, D. (2018). Comparison between swinging and playing of white noise among colicky babies: A paired randomised controlled trial. *Journal of clinical nursing*, 27(3-4), 593–600.
- Sharma, T.**, & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *The Psychiatric clinics of North America*, 26(1), 25–40.
- Sharpley, A. L.**, Vassallo, C. M., & Cowen, P. J. (2000). Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT(2C) receptors in vivo. *Biological psychiatry*, 47(5), 468–470.
- Siapas, A. G.**, & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21(5), 1123–1128.

Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515–13522.

Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science (New York, N.Y.)*, 262(5134), 679–685.

Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272–1278.

Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R., & Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), 1052–1057.

Stuck, B. A., Maurer, J. T., Schredl, M., Weiß, H. (2009): Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S.1-21, S. 39-47.

Suzuki, S., Kawada, T., Ogawa, M., Aoki, S. (1991). Sleep deepening effect of steady pink noise. *J. Sound Vib.* (151), 407-413.

Tandon, R., Shipley, J. E., Taylor, S., Greden, J. F., Eiser, A., DeQuardo, J., & Goodson, J. (1992). Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Archives of general psychiatry*, 49(3), 185–194.

Tewes, U. (1994): HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung. 2., korr. Aufl. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle

Timm, N. (2021): Akustische Closed-loop Stimulation des Tiefschlafs bei Patienten mit Schizophrenie: Untersuchung von Gedächtnisfunktionen. „Med. Diss.“, Kiel

Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews*, 10(1), 49–62.

Tulving, E., & Donaldson, W. (1972). *Organization of memory*. Academic Press.

Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117–126.

Vassie, K., Richardson, M. (2017). Effect of self-adjustable masking noise on open-plan office worker's concentration, task performance and attitudes. *Applied Acoustics* (119),119–127.

Volz, H. P., Reischies, F., & Riedel, M. (2010). Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten [Cognitive disorders in schizophrenic patients]. *Der Nervenarzt*, 81(1), 39–54.

Vyazovskiy, V. V., Faraguna, U., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Triggering slow waves during NREM sleep in the rat by intracortical electrical stimulation: effects of sleep/wake history and background activity. *Journal of neurophysiology*, 101(4), 1921–1931.

Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 8(2), 112–119.

Walker, M.P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44(1), 121–133.

Waters, F., Chiu, V., Atkinson, A., & Blom, J. D. (2018). Severe Sleep Deprivation Causes Hallucinations and a Gradual Progression Toward Psychosis With Increasing Time Awake. *Frontiers in psychiatry*, 9, 303.**Watson, N. F., Badr, M. S., Belenky, G., Bliwise, D. L., Buxton, O. M., Buysse, D., Dinges, D. F., Gangwisch, J., Grandner, M. A., Kushida, C.,**

Malhotra, R. K., Martin, J. L., Patel, S. R., Quan, S. F., & Tasali, E. (2015). Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*, 38(6), 843–844.

Weigenand, A., Mölle, M., Werner, F., Martinetz, T., & Marshall, L. (2016). Timing matters: open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *The European journal of neuroscience*, 44(6), 2357–2368.

Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K., Berman, K. F., & Goldberg, T. E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(11), 825–844.

Weinhold, S. L., Lechinger, J., Timm, N., Hansen, A., Ngo, H. V., & Göder, R. (2022). Auditory stimulation in-phase with slow oscillations to enhance overnight memory consolidation in patients with schizophrenia?. *Journal of sleep research*, 31(6), e13636.

Wetter, T. C., Lauer, C. J., Gillich, G., & Pollmächer, T. (1996). The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *Journal of psychiatric research*, 30(6), 411–419.

Wetter, T. C., Ropp R., Arzt M., Pollmächer T. (2018): *Schlafmedizin*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 1. Edition, S.6-7, 12, 50, 158.

Wilps, H. (1994): Gedächtnis. In: Sauerost R (Hrsg.): *Herder Lexikon der Biologie*. Bd. 3, Spektrum akademischer Verlag GmbH, Heidelberg

Wine, J. N., Sanda, C., & Caballero, J. (2009). Effects of quetiapine on sleep in nonpsychiatric and psychiatric conditions. *The Annals of pharmacotherapy*, 43(4), 707–713.

Yamashita, H., Morinobu, S., Yamawaki, S., Horiguchi, J., & Nagao, M. (2002). Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry research*, 109(2), 137–142.

Yamashita, H., Mori, K., Nagao, M., Okamoto, Y., Morinobu, S., & Yamawaki, S. (2004). Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(11), 1525–1530.

Yang, C., & Winkelman, J. W. (2006). Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, 82(2-3), 251–260.

Yoon, H., & Baek, H. J. (2022). External Auditory Stimulation as a Non-Pharmacological Sleep Aid. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 22(3), 1264.

Zee, P. C., Attarian, H., & Videnovic, A. (2013). Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(1 Sleep Disorders), 132–147.

Zimbardo, P. (1995): *Psychologie*. 6.Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, NY

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability - a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 86(2), 103–126.

8 Anhang

8.1 Stimulationskriterien

Einstellung Spike2: feste Hilfslinie auf -80 µV

Start:

- Im S3 „Train“ von 5 Durchschlägen durch die Linie abwarten. Dieser sollte auf einer Bildschirmbreite liegen. Ab hier maximal noch 10 Minuten warten mit dem ersten Test. Wenn vorher S4 (> 50 % SO), dann früher starten.
- Wenn Arousal/Wach zwischendurch (EMG), dann erst wieder 5 Durchschläge suchen und Regel beachten.
- Eher konservativ beim Anstellen vorgehen, insbesondere beim ersten Anstellen.

Testen:

- Wenn Zeitpunkt zum Anstellen gekommen ist: Erstmal testen (1 Tonpaar, sofort da- nach pausieren), wenn EMG/Augen keine Reaktion zeigen (5 Sekunden), dann zwei-ter Test ebenso
- Wenn 2 Tests erfolgreich ohne Weckreaktion erfolgten, dann komplett anstellen,

Anlassen:

- Ab hier zählen die 210 Minuten!
- Anlassen in S4, S3, S2
- Bei plötzlichen sehr kleinen kurzen Arousals (schon vorbei und keine sonstigen Änderungen bevor reagiert werden konnte)

Stoppen:

- Arousals/Wach
- S1
- REM

Wieder starten:

3 Ausschläge unter der Linie: 5 bis max. 10 Minuten warten bis zum Start. Wenn Arousal zwischendurch, dann wiederholen.

8.2 Probandeninformation



**Zentrum für Integrative
Psychiatrie gGmbH**

Prävention - Therapie - Rehabilitation

Campus Kiel

Psychiatrie u. Psychotherapie

Kinder- und Jugendpsychiatrie

und -psychotherapie

Psychosomatik u. Psychotherapie

Institut für Sexualmedizin und

Forensische Psychiatrie u. Psychotherapie

Niemannsweg 147, 24105 Kiel

www.zip-kiel.de

Ansprechpartner: Sara Lena Weinhold
Tel.: 0431 9900-2695 Fax: 0431 9900-3978

E-Mail: saralena.weinhold@uksh.de

Datum: 18.02.15

Version 1 (Feb 2015)

Probandeninformation „SchizoStim“ zur Untersuchung:

Verbesserung von Schlaf und Gedächtnis durch akustische Stimulation bei Patienten mit Psychose

— Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie interessieren sich für die Teilnahme an der oben genannten Studie. Daher möchten wir Sie im Folgenden über den wissenschaftlichen Hintergrund und den geplanten Ablauf informieren.

**SOLLTEN SIE EINE TEILNAHME ABLEHNEN ODER IHRE
EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG WÄHREND DER UNTERSUCHUNG
ZURÜCKZIEHEN, WERDEN SICH FÜR SIE KEINE NACHTEILE ERGEBEN.**

Die Aufwandsentschädigung (nur für ambulante Patienten) von 120,- Euro erhalten Sie jedoch nur bei Teilnahme.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Bedeutung des Schlafes für das Lernen ist vielfach belegt. Wenn gesunde Personen schlecht oder wenig schlafen, können sie Gelerntes nicht so gut erinnern, wie Personen, die gut geschlafen haben. Auch hat man festgestellt, dass das Lernen den Schlaf verändert. So konnten beispielsweise nach dem Lernen von Worten am Abend in der darauf folgenden Nacht mehr der für den Tiefschlaf typischen Hirnaktivität (Deltawellen) in der Schlaufzeichnung beobachtet werden. Neben schlechtem Schlafen führen auch eine Reihe von Erkrankungen dazu, dass man Gelerntes schwerer erinnert. Neben Krankheitsbildern wie beispielsweise dem Morbus Alzheimer, der sich vor allem durch das immer schlechter werdende Gedächtnis auszeichnet, treten auch bei vielen psychiatrischen Erkrankungen Gedächtnisstörungen auf. Zu diesen Erkrankungen gehört auch die Psychose. Außerdem wurde festgestellt, dass der Schlaf bei diesem Krankheitsbild verändert ist. Unter anderem ist der Anteil von Tiefschlaf vermindert, der wie oben beschrieben eine wichtige Rolle bei der Gedächtnisbildung spielt. Bei gesunden Personen konnte man kürzlich die langsam Wellen, die typisch für den Tiefschlaf sind, durch ein leises kurzes Rauschen verstärken. Dies führte zu einer besseren Behaltensleistung in der Nacht.

Ziel der Studie

Mit unserer Studie wollen feststellen, ob diese Verbesserung auch bei Patienten mit Psychose zu einer verbesserten Gedächtnisleistung führt.

Einschlusskriterien

Dazu wollen wir Patienten mit Psychose beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 18 und 65 Jahren untersuchen. Eingeschlossen werden nur einwilligungsfähige Probanden mit Deutsch



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Sitz und Amtsgericht: Kiel 501 HRB 6088
UST-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen: 260102376 (KI)
260102537 (HL)

Geschäftsleitung:
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Bankverbindung:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr: 90 025 867
BLZ 210 501 70
IBAN: DE05 2105 0170 0090 0258 67
SWIFT/BIC: NOLA DE 21 KIE



1/2

als Muttersprache. Substanzabhängigkeit, Demenz, unbehandeltes APNOE-Syndrom, die Einnahme von Benzodiazepinen oder COPD sollten nicht vorliegen.

Studiendesign und Ablauf

Die Untersuchung findet bei uns im Schlaflabor im Zentrum für Schlafmedizin am Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP gGmbH) statt. Für die Patienten ist wichtig zu wissen, dass die **UNTERSUCHUNG KEINEN EINFLUSS AUF DIE KLINISCHE BEHANDLUNG HAT UND AUCH DEN KLINIKAUFENTHALT NICHT VERLÄNGERT!**

Die Studie findet in zwei Blöcken mit einem Abstand von ein bis zwei Wochen statt, die jeweils aus zwei Nächten bestehen. Sie verbringen insgesamt für die Studie also 4 Nächte im Schlaflabor. Hierbei ist die erste Nacht immer eine Eingewöhnungsnacht, um Sie mit dem Schlaf unter Ableitbedingungen vertraut zu machen und die zweite ist die Testnacht. Vor der ersten Nacht sollten Sie sich gegen 19:00 Uhr bei uns einfinden. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung werden Sie gebeten, verschiedene Fragenbögen auszufüllen. Damit erfassen wir Daten wie Alter, Geschlecht und Schlafgewohnheiten. Sie werden dann für die Schlafableitung vorbereitet. Dazu werden verschiedene Elektroden im Gesicht und auf der Kopfhaut mit Bioklebern und speziellen Pflastern befestigt. Es werden keine Haare entfernt, und sie können den Kleber am Morgen mit viel Wasser wegwaschen. In der Nacht wird Ihr Schlaf „gemessen“. Am Morgen werden Sie um 06:30 Uhr geweckt und die Kabel werden entfernt. Nach der Eingewöhnungsnacht können Sie den Tag wie gewohnt verbringen. Wichtig ist jedoch, dass Sie den ganzen Tag über wach bleiben und nachmittags keine koffeinhaltigen und alkoholhaltigen Getränke zu sich nehmen. Bitte finden Sie sich wieder um 19:00 Uhr im Schlaflabor ein. Sie werden wieder verkabelt und es werden einige Aufgaben gestellt: Sie sollen eine Reihe von Zahlen wiederholen, eine Liste von Worten erinnern und eine Figur abzeichnen. Die Dauer der Lernphase beträgt insgesamt etwa 45 Minuten. Danach sollten Sie nach Möglichkeit um 22:00 Uhr ins Bett gehen. In einer der beiden Testnächte wird über einen Kopfhörer während Sie schlafen mehrmals ein Rauschen abgespielt (Stimulation). In der anderen Testnacht tragen Sie nur den Kopfhörer, ohne dass etwas abgespielt wird (Kontrolle). Da es sich um leise Töne handelt und diese nur abgespielt werden, wenn Sie tief schlafen, sollten Sie davon nichts merken. Am Morgen werden Sie um 06:30 Uhr geweckt. Gegen 07:00 Uhr wird erneut die Aufgabe mit der Zahlenreihe (diesmal allerdings mit anderen Zahlen) gestellt und es wird überprüft wie gut Sie sich noch an die Wortliste und die Figur erinnern. Die morgendliche Testung dauert ca. 30 Minuten, so dass der Versuch ungefähr gegen 07:40 beendet ist.

Mögliche Risiken

Für diese Studie sind keine zusätzlichen invasiven Untersuchungen notwendig. Bei der Schlafableitung kommt es in seltenen Fällen zu einer allergischen Reaktion in Form von Rötungen der Haut und/oder leichtem Ausschlag durch die verwendeten Biokleber zur Befestigung der Elektroden. Sollte bei Ihnen eine Pflasterallergie vorliegen, werden wir speziell für Allergiker geeignete Pflaster verwenden. Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Wegeunfälle nicht versichert sind.

Nutzen der Studie

Ein persönlicher Nutzen für Sie ergibt sich aus der Studienteilnahme dadurch, dass Sie auf Wunsch über die Ergebnisse der Lerntests und der Schlafuntersuchung informiert werden. Der Effekt des Rauschens ist nur nach der jeweiligen Nacht festzustellen. Es ergibt sich also keine langfristige Verbesserung des Gedächtnisses dadurch. Im Allgemeinen werden die Ergebnisse einerseits zu einem besseren Verständnis der Funktion des Schlafs für die Gedächtnisbildung beitragen. Andererseits führen sie zu einer genaueren Definition krankheitsbedingter Einschränkungen bei Psychose. Eventuell lässt sich später einmal eine Therapie daraus ableiten, das ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nur Spekulation.

8.3 Einverständniserklärung

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Einverständniserklärung

Ich erkläre mein Einverständnis zur Teilnahme an der im Informationsblatt „Verbesserung von Schlaf und Gedächtnis durch akustische Stimulation bei Patienten mit Psychose“ beschriebenen Untersuchung. Ich habe das Informationsblatt gelesen und bin über Sinn, Risiken und Ablauf der Untersuchung ausreichend aufgeklärt worden. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Bei weiteren Fragen, die im Verlauf der Untersuchung auftreten, kann ich mich jederzeit an die unterzeichnenden Ärzte wenden.

Datenschutz

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten (einschließlich Diagnose, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße) aufgezeichnet und zur Auswertung der Ergebnisse pseudonymisiert (d.h. codiert mit Buchstaben und Zahlen ohne Namensnennung) verwendet werden. Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten werden gemäß den Datenschutzrichtlinien strikt vertraulich behandelt. Die Studiendaten werden nur pseudonymisiert, auf PCs der Klinik gespeichert bzw. bearbeitet. Verantwortliche Leiterin der Studie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie ist Frau Weinholt. Nur sie und Herr Dr. Göder haben die Möglichkeit, sofern erforderlich, die gespeicherten Daten einer Person zuzuordnen.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der gespeicherten Daten sowie einer anonymisierten Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu. Bei Widerruf meines Einverständnisses zu dieser Studie werden alle im Rahmen der Studie bereits gewonnenen Daten vernichtet. Sollte zum Zeitpunkt meines Widerrufs die Studie jedoch bereits abgeschlossen und zur Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift eingereicht bzw. veröffentlicht sein, können meine in der Veröffentlichung verwendeten Daten nicht mehr vernichtet werden, in möglichen weiteren Publikationen werden sie aber nicht mehr verwendet.

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

Mir wurde eine Kopie des Informationsblatts und der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Bitte informieren Sie mich über die Ergebnisse der Schlaflaboruntersuchung.

Sie erreichen mich unter: _____

Kiel, den

.....
Probandin/Proband

.....
aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

8.4 Anamnesebogen

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Anamnesebogen

Um Ihre Ergebnisse mit denen anderer Probanden vergleichen zu können, benötigen wir einige Informationen von Ihnen. Alle Angaben werden nur codiert gespeichert und vertraulich behandelt.

- 1) Wie alt sind Sie? Jahre
- 2) Welches Geschlecht haben Sie? männlich weiblich
- 3) Was ist Ihre Muttersprache? deutsch andere:
- 4) Bildung
 - kein formalisierter Abschluss
 - Sonderschulabschluss
 - unvollständiger oder abgeschlossener Hauptschulabschluss (einschl. 10. Klasse)
 - zusätzlich zum Hauptschulabschluss einen Lehrberuf
 - Realschulabschluss, unabhängig von zusätzlicher Lehrausbildung oder weiterführender Schulbildung
 - allgemeine Hochschulreife, unabhängig von weiteren Ausbildungen bzw. Bildungsmaßnahmen
 - allgemeine Hochschulreife und zusätzlich abgeschlossene Ausbildung (Lehre oder Studium)
- 5) Berufsgruppe
 - nur angelernte Tätigkeit
 - nicht im Erwerbsleben stehende/r Hausfrau/mann
 - Auszubildende/r
 - hoch qualifizierte/r Angestellte/r und Beamte/r mit mittlerer Leitungsfunktion
 - Studierende/r
 - höhere oder hohe Leitungsfunktionen
 - selbstständige/r Unternehmer/in
 - Geschäftsführer/in von Großunternehmen etc.
- 6) Welche Tätigkeit haben Sie zuletzt ausgeübt bzw. üben Sie aus?
.....

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Anamnesebogen

7) Welche Erkrankungen haben Sie?

	Diagnose	Beginn der Symptome	Anmerkung
1			
2			
3			
4			

Verwenden Sie bei Bedarf die Rückseite

8) Welche Medikamente nehmen Sie zurzeit ein?

	Medikament	Dosis (z.B. 400 mg)	Einnahme (z.B. 1-1-1-1)
1			
2			
3			
4			

Verwenden Sie bei Bedarf die Rückseite

Anamnesebogen

9) Alkoholkonsum

a) Sind Sie immer in der Lage, Alkoholkonsum zu beenden, wenn Sie wollen?

Ja Nein

b) Haben Sie schon einmal das Gefühl gehabt, dass Sie Ihren Alkoholkonsum verringern sollten?

Ja Nein

c) Haben Sie schon einmal wegen Alkoholkonsum ein schlechtes Gewissen gehabt?

Ja Nein

d) Haben Ihre (Ehe-) Partner oder Ihre Eltern oder andere nahe Verwandte sich schon einmal über Ihren Alkoholkonsum Sorgen gemacht oder sich beklagt?

Ja Nein

e) Hatten Sie schon einmal wegen Alkoholkonsum Probleme am Arbeitsplatz?

Ja Nein

f) Ist Ihnen schon einmal gesagt worden, Sie hätten eine Störung der Leber (z.B. Fettleber oder Leberzirrhose)?

Ja Nein

g) Waren Sie einmal in einem Krankenhaus wegen Ihres Alkoholkonsums?

Ja Nein

10) Welche der folgenden Medien nutzen Sie?

Unterhaltungspresse

ausschließlich regionale Tagespresse

überregionale Wochen- und Tageszeitung

11) Haben Sie einen gesetzlichen Betreuer?

Ja Nein

8.5 MWT- B

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

MWT-B

Anweisung

Sie sehen hier mehrere Reihen von Wörtern. In jeder Reihe steht höchstens ein Wort, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

- 1) Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
- 2) Funktion – Kuntion – Finzahm – Tuntion – Tunkion
- 3) Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
- 4) Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
- 5) Kenekel – Gesonke – Kelume – Gelenk – Gelerge
- 6) siziol – saizahl – sozihl – sziam – sozial
- 7) Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
- 8) Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Ämme
- 9) Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
- 10) Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
- 11) Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
- 12) Unfusion – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
- 13) Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
- 14) Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
- 15) kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
- 16) Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara

MWT-B

- 17) schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
- 18) Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
- 19) Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodanz
- 20) Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
- 21) Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
- 22) kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
- 23) Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
- 24) Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
- 25) Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
- 26) Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
- 27) Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
- 28) Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
- 29) beralen – gerältet – anältern – untären – verbrämen
- 30) Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
- 31) Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
- 32) Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
- 33) Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
- 34) Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
- 35) Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
- 36) Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar- Ringelaar
- 37) Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

8.6 ESI

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

ESI

Viele Menschen machen gelegentlich eigenartige Erfahrungen mit sich selbst oder in ihrer Umgebung. Auf den beiden folgenden Seiten finden Sie eine Sammlung von Beschreibungen derartiger Erfahrungen und Zustände. Manches davon kennen Sie vielleicht aus eigenem Erleben, anderes kann Ihnen völlig unbekannt erscheinen. Mit diesem Fragebogen sollen solche subjektive Erfahrungen, über die meistens wenig gesprochen wird, untersucht werden.

Beachten Sie bei der Bearbeitung des Fragebogens bitte folgende Hinweise:

- Wenn eine der Aussage *jetzt* oder *in der letzten Zeit* (das heißt, innerhalb der *letzten vier Wochen*) für Sie selbst zutrifft, dann machen Sie bitte an der passenden Stelle ein Kreuz: „stimmt **genau**“, „stimmt **überwiegend**“ oder „stimmt **etwas**“.
- Wenn die Aussage für Sie noch nie zutraf bzw. seit längerem nicht mehr zutrifft, kreuzen Sie bitte „stimmt gar nicht“ an.
- Vielleicht decken sich einige der Formulierungen nicht ganz genau mit Ihren Erlebnissen; entscheiden Sie bitte trotzdem, inwieweit die Aussage für Sie zutrifft. **Lassen Sie keine Aussage aus!**
- Bitte bewerten Sie die Aussagen so, wie es Ihrem **eigentlichen Zustand** jetzt bzw. in den letzten vier Wochen entspricht. Veränderungen, die auf *Medikamente oder Suchtmittel* (z.B. Alkohol) zurückgehen, sind hier nicht gemeint.

Bitte zögern Sie nicht lange mit der Antwort, der erste Eindruck ist meistens der Richtige. Es kommt nicht darauf an, welche Antwort den „besten Eindruck“ macht; es gibt keine „guten“ oder „schlechten“ Antworten, weil jeder Mensch seine ganz persönlichen Lebenserfahrungen hat.

ESI

Alle Aussagen beziehen sich auf die letzten vier Wochen!

	stimmt genau	stimmt überwiegend	stimmt etwas	stimmt gar nicht
1 Ich kann nicht klar und deutlich genug aufnehmen, was um mich herum ist.				
2 Manchmal ist mein Gehör äußerst fein, ich höre dann normale Geräusche ungewöhnlich laut und scharf.				
3 Ich sehe mit meinen Augen manchmal Dinge, die für andere Menschen unsichtbar sind.				
4 Mitunter scheinen sich Ereignisse, Radiosendungen o.Ä. auf mich zu beziehen, obwohl das eigentlich nicht sein kann.				
5 Wenn jemand längere Sätze beim Sprechen macht, habe ich Schwierigkeiten, den Sinn zu erfassen.				
6 Auch wenn ich etwas ganz deutlich höre, bin ich manchmal unsicher, ob ich es mir nicht nur einbilde.				
7 Wenn ich mir normale Gegenstände wie Tische oder Stühle ansehe, erscheinen sie mir manchmal fremdartig.				
8 Manchmal habe ich den Verdacht, dass es eine Verschwörung gegen mich gibt.				
9 Ich habe manchmal hässliche Bemerkungen über andere Menschen gemacht.				
10 Ich muss bei ganz alltäglichen Wörtern oft überlegen, was sie bedeuten.				
11 Ich glaube, dass Gedanken, Gefühle oder Verhalten bei mir gelegentlich von anderen Wesen gelenkt werden.				
12 Mitunter spüre ich bei Bewegungen meine Glieder nicht richtig.				
13 Ich habe das Gefühl, dass meine Gedanken überwacht werden.				
14 Beim Fernsehen macht es mir Mühe, Bilder und Wörter zu verfolgen und gleichzeitig die Handlung zu erfassen.				
15 Oft halte ich versehentlich irgendwelche Geräusche für Stimmen.				
16 Manchmal kommt mir ein Teil meines Körpers kleiner vor, als er tatsächlich ist.				
17 Manchmal ist mir, als wären Dinge meiner Umgebung auf eine Art angeordnet, die eine merkwürdige Bedeutung hat.				
18 Ich bin hin und wieder ein wenig schadenfroh.				
19 Alltägliche Wörter scheinen manchmal eine eigentlich fremdartige Bedeutung zu haben.				
20 Manchmal höre ich in mir die Stimme von nicht anwesenden Menschen oder geistigen Wesen (Gott, Engel, Teufel).				

Bitte auf der nächsten Seite weitermachen!

ESI

Alle Aussagen beziehen sich auf die letzten vier Wochen!

	stimmt genau	stimmt überwie- gend	stimmt etwas	stimmt gar nicht
21 Beim Sehen fallen mir oft Einzelteile viel stärker ins Auge als das Ganze (z.B. ein Finger von einer Hand).				
22 Manchmal glaube ich, dass mir persönlich besondere Zeichen gegeben werden, die kein anderer bemerkt.				
23 Ab und zu erzähle ich auch mal eine Lüge.				
24 Ich habe vieles von meinen Gewohnheiten einfach vergessen.				
25 Ich höre meine „innere Stimme“ manchmal fast so deutlich, als würde tatsächlich jemand zu mir sprechen.				
26 Ich hatte schon für Monate das Gefühl, dass mein Körper verformt und missgestaltet ist.				
27 Oft habe ich das Gefühl, dass etwas Eigenartiges und Ungewöhnliches um mich herum geschieht.				
28 Manchmal schiebe ich etwas auf, was ich sofort tun sollte.				
29 Manchmal treffe ich Personen und merke erst hinterher, dass ich sie gut kenne.				
30 Hin und wieder kommt es mir vor, als werden mir meine Gedanken weggenommen.				
31 Häufig verliere ich schon mein inneres Gleichgewicht, wenn um mich herum hantiert oder gesprochen wird.				
32 Manche Menschen können auf irgendeine ungewöhnlich Weise meine Gedanken lesen.				
33 Manchmal bin ich beleidigt, wenn es nicht nach meinem Willen geht.				
34 Es ist bei Gesprächen anstrengend, mich aktiv zu beteiligen und eigene Vorstellungen einzubringen.				
35 Manchmal klingen ganz normale, bekannte Geräusche für mich merkwürdig verändert.				
36 Ich kann unter bestimmten Umständen die Gedanken anderer Menschen lesen (durch Telepathie o.Ä.).				
37 Ich fühlte mich schon auf der Schwelle zu einer bedeutsamen Offenbarung.				
38 Wenn jemand mit mir spricht, erfasse ich oft den Sinn der Wörter nicht richtig.				
39 Manchmal habe ich „Aussetzer“ und weiß nicht, was gerade um mich herum vorgegangen ist.				
40 Ich habe alle Fragen so genau wie möglich beantwortet.				

Vielen Dank!

8.7 PSQI

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Schlaffragebogen PSQI

Die folgenden Fragen beziehen sich auf ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten zwei Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten zwei Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen

- 1) Wann sind sie während der letzten zwei Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?
Übliche Uhrzeit: _____
- 2) Wie lange hat es während der letzten zwei Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?
In Minuten: _____
- 3) Wann sind Sie während der letzten zwei Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?
Übliche Uhrzeit: _____
- 4) Wie viele Stunden haben Sie während der letzten zwei Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Es muss nicht mit der Anzahl der Stunden übereinstimmen, die Sie im Bett verbracht haben.)
Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht: _____

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für sie zutreffende Antwort an.
Beantworten Sie bitte alle Fragen.

- 5) Wie oft haben Sie während der letzten zwei Wochen schlecht geschlafen, weil...
 - a) ... Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
---	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

- 5) Wie oft haben Sie während der letzten zwei Wochen schlecht geschlafen, weil...
 - b) ... Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
---	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Schlaffragebogen PSQI

c) ... Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

d) ... Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e) ... Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

f) ... Ihnen zu kalt war?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

g) ... Ihnen zu warm war?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

h) ... Sie schlecht geträumt hatten?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

i) ... Sie Schmerzen hatten?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schlaffragebogen PSQI

Andere Gründe? Bitte beschreiben.

j)

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6) Wie würden Sie insgesamt die Qualität ihres Schlafes während der letzten zwei Wochen beurteilen?

sehr gut	ziemlich gut	ziemlich schlecht	sehr schlecht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7) Wie oft haben Sie während der letzten zwei Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschrieben oder frei verkäufliche)?

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8) Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen Schwierigkeiten, wach zubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen

Während der letzten zwei Wochen gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9) Hatten Sie während der letzten zwei Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

keine Probleme	kaum Probleme	etwas Probleme	große Probleme
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10) Schlafen Sie alleine im Zimmer?

ja	ja, aber ein Partner/Mitbewohner schlält in einem anderen Zimmer	nein, der Partner schlält im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett	nein, der Partner schlält im selben Bett
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.8 PSYRATS

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Psychotische Symptom Rating Scale

(PSYRATS; nach Haddock et al., Psychol. Med. 1991)

Akustische Halluzinationen

1)	Frequenz
0	Stimmen nicht oder weniger als einmal pro Woche vorhanden
1	Stimmen mindestens einmal pro Woche
2	Stimmen wenigstens einmal pro Tag
3	Stimmen wenigstens einmal pro Stunde
4	Stimmen fast immer oder immer, Unterbrechung nur für sek oder min
2)	Dauer
0	Stimmen nicht vorhanden
1	Stimmen dauern wenige Sekunden, flüsternde Stimmen
2	Stimmen dauern einige Minuten
3	Stimmen dauern mindestens eine Stunde
4	Stimmen dauern Stunden
3)	Ort
0	Keine Stimmen vorhanden
1	Stimmen klingen als seien sie nur im Kopf
2	Stimmen außerhalb des Kopfes, aber nahe dem Ohr oder Kopf Stimmen im Kopf können auch vorhanden sein
3	Stimmen klingen als seien sie in oder nahe den Ohren UND außerhalb des Kopfes weit entfernt von den Ohren
4	Stimmen klingen als kämen sie nur von außerhalb des Kopfes
4)	Lautstärke
0	Keine Stimmen vorhanden
1	Leiser als die eigene Stimme, Flüstern
2	Etwa die gleiche Lautstärke wie die eigene Stimme
3	Lauter als die eigene Stimme
4	Extrem laut, rufend
5)	Glaube an Quelle der Stimmen
0	Keine Stimmen vorhanden
1	Glaubt, dass Stimmen ausschließlich intern generiert sind und mit ihm zu tun haben
2	Weniger als 50% davon überzeugt, dass Stimmen von externen Quellen generiert werden
3	Mehr als 50% (aber weniger als 100%) davon überzeugt, dass Stimmen von externen Quellen generiert werden
4	Glaubt, dass Stimmen ausschließlich von externen Quellen stammen (100% Überzeugung)

Psychotische Symptom Rating Scale

(PSYRATS; nach Haddock et al., Psychol. Med. 1991)

6)	Menge des negativen Inhaltes des Gehörten
0	Kein unangenehmer Inhalt
1	Gelegentlich unangenehmer Inhalt (<10%)
2	Minderheit des Inhaltes unangenehm oder negativ (<50%)
3	Mehrheit des Inhaltes unangenehm oder negativ (>50%)
4	Alle Inhalte unangenehm oder negativ
7)	Grad des negativen Inhaltes
0	Nicht unangenehm oder negativ
1	Einigermaßen negativer Inhalt, aber nicht persönlich auf Selbst oder Familie bezogen, z.B. Schimpfworte oder nicht gegen das Selbst gerichtete Kommentare, z.B. „der Milchmann ist hässlich“
2	Persönliche verbale Beschimpfungen, Kommentare auf das Verhalten bezogen, z.B. „sollte dies oder das nicht tun oder sagen“
3	Persönliche verbale Beschimpfungen, Kommentare auf das Selbstkonzept bezogen, z.B. „du bist faul, hässlich, verrückt, pervers“
4	Persönliche Bedrohungen des Selbst, z.B. Drohung, dem Selbst oder der Familie zu schaden, extreme Anweisungen oder Kommandos sich selbst oder anderen zu schaden
8)	Leidensdruck
0	Stimmen verursachen kein Leiden
1	Stimmen verursachen gelegentlich Leiden, in der Mehrheit nicht (<10%)
2	Minderheit der Stimmen verursacht Leiden (<50%)
3	Mehrheit der Stimmen verursacht Leiden (>50%)
4	Stimmen verursachen immer Leiden
9)	Leidensintensität
0	Stimmen verursachen kein Leiden
1	Stimmen verursachen leichtes Leiden
2	Stimmen verursachen moderates Leiden
3	Stimmen verursachen starkes Leiden, aber der Patient könnte sich noch schlechter fühlen
4	Stimmen verursachen extremes Leiden, fühlt sich so schlecht wie es irgend geht

Psychotische Symptom Rating Scale

(PSYRATS; nach Haddock et al., Psychol. Med. 1991)

10)	Unterbrechung des normalen Lebens
0	Keine Unterbrechung. Ist in der Lage, soziale und familiäre Beziehungen aufrecht zu erhalten
1	Stimmen verursachen eine minimale Unterbrechung des normalen Lebens, z.B. interferieren mit der Konzentration, auch wenn er in der Lage ist, Alltagsaktivitäten, soziale und familiäre Aktivitäten aufrecht zu erhalten und in der Lage ist, ein unabhängiges Leben ohne Hilfe zu führen
2	Stimmen verursachen eine moderate Unterbrechung des normalen Lebens, verursachen einige Störungen der Alltagsaktivitäten und/ oder sozialen und familiären Aktivitäten. Der Patient ist nicht im Krankenhaus, kann in beschützten Wohneinrichtungen leben oder zusätzliche Hilfe mit dem Alltagsleben erhalten
3	Stimmen verursachen eine schwere Unterbrechung des normalen Lebens, so dass eine stationäre Behandlung normalerweise notwendig ist. Der Patient kann einige Alltagsaktivitäten und Beziehungen aufrecht erhalten; etwas für sich sorgen. Der Patient kann auch in einer beschützten Wohneinrichtung leben, aber es muss eine schwere Unterbrechungen des normalen Lebens in Form von Aktivitäten, alltäglichen Fähigkeiten oder sozialen Beziehungen vorliegen.
4	Stimmen verursachen eine komplett Unterbrechung des normalen Lebens, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen. Der Patient kann keine Alltagsaktivitäten oder Beziehungen aufrecht erhalten. Die Sorge für sich selbst ist schwer gestört.
11)	Kontrollierbarkeit der Stimmen
0	Patient glaubt, er habe die Kontrolle über die Stimmen und könne sie jederzeit hervorrufen oder unterdrücken
1	Patient glaubt, er habe in der Mehrzahl der Situationen einige Kontrolle über die Stimmen
2	Patient glaubt, er habe etwa die Hälfte der Zeit einige Kontrolle über die Stimmen
3	Patient glaubt, er habe nur gelegentlich einige Kontrolle über die Stimmen. Die überwiegende Zeit erlebt er unkontrollierbare Stimmen.
4	Patient hat keine Kontrolle darüber, wann die Stimmen auftreten und kann sie nicht hervorrufen oder unterdrücken.

8.9 Abend- /Morgenprotokoll

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Abend-/ Morgenprotokoll

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 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!

Zutreffendes bitte ankreuzen

1. Wie fühlen Sie sich jetzt? >	bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
---------------------------------	----------	-------------------	---------------	------------------	----------------------	-------------

Abend-/ Morgenprotokoll

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?	Wem 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?	►	Wie oft?	►	Wann?
		ca. Min.	Mal		__ : __ 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 Coca-Cola	__ Tassen __ Gläser	wenig	normal	viel
	Bier (0,2 l) Wein oder Sekt (0,1 l) Spirituosen (2 cl)	__ Gläser __ Gläser __ Gläser	wenig	normal	viel
	Zigaretten Zigarren oder Pfeifen	__ Stück __ Stück	wenig	normal	viel

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 direkt nach dem Aufstehen die Bearbeitung auf der nächsten Seite fort!

9. Wie fühlen Sie sich jetzt?	►	bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
Wie fühlen Sie	►	matt	ziemlich	eher	eher	ziemlich	frisch

Abend-/ Morgenprotokoll

sich jetzt?		matt	matt	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	aufgestanden		
Wie lange insgesamt?						im Bett geblieben		
	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.			18. Wann sind Sie heute morgen endgültig aufgestanden?				
War dies für Sie vergleichsweise...						—:— Uhr		
sehr lang	ziemlich lang	eher lang	eher kurz	ziemlich kurz	sehr kurz			

8.10 HAWIE-R Zahlnachsprechen morgens

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Zahlnachsprechen morgens

„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese in der selben Reihenfolge, wenn ich fertig bin.“

Der Versuchsleiter liest dann die ersten Zahlen aus dem Protokollbogen vor: „sechs-neun-vier“, in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Der Testleiter sollte am Ende jeder Zahlenreihe die Stimme senken. **Die zweite Zahlenreihe wird nur vorgelesen, wenn die erste falsch wiederholt wurde.**

Abbruch: Wenn der Proband bei beiden Durchgängen der gleichen Schwierigkeit versagt hat.

Bewertung:

2 Punkte, wenn der Proband beim ersten Versuch einer Aufgabe erfolgreich war,
1 Punkt, wenn der Proband nur bei 2. Versuch richtig wiederholt hat,
0 Punkte, wenn der Proband bei beiden Zahlenreihen versagt hat.

1	5-8-2		6-9-4	
2	6-4-3-9		7-2-8-6	
3	4-2-7-3-1		7-5-8-3-6	
4	6-1-9-4-7-3		3-9-2-4-8-7	
5	5-9-1-7-4-2-8		4-1-7-9-3-8-6	
6	5-8-1-9-2-6-4-7		3-8-2-9-5-1-7-4	
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4		7-1-3-9-4-2-5-6-8	

8.11 HAWIE-R Zahlnachsprechen abends

VP-Code: SchizoStim Datum: _____ Versuchsleiter: _____

Zahlnachsprechen abends

„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese in der selben Reihenfolge, wenn ich fertig bin.“

Der Versuchsleiter liest dann die ersten Zahlen aus dem Protokollbogen vor: „sechs-neun-vier“, in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Der Testleiter sollte am Ende jeder Zahlenreihe die Stimme senken. **Die zweite Zahlenreihe wird nur vorgelesen, wenn die erste falsch wiederholt wurde.**

Abbruch: Wenn der Proband bei beiden Durchgängen der gleichen Schwierigkeit versagt hat.

Bewertung:

2 Punkte, wenn der Proband beim ersten Versuch einer Aufgabe erfolgreich war,
1 Punkt, wenn der Proband nur bei 2. Versuch richtig wiederholt hat,
0 Punkte, wenn der Proband bei beiden Zahlenreihen versagt hat.

1	2-8-5		4-9-6	
2	9-3-4-6		6-8-2-7	
3	1-3-7-2-4		6-3-8-5-7	
4	3-7-4-9-1-6		7-8-4-2-9-3	
5	8-2-4-7-1-9-5		6-8-3-9-7-1-4	
6	7-4-6-2-9-1-8-5		4-7-1-5-9-2-8-3	
7	4-8-5-2-6-8-5-7-2		8-6-5-2-4-9-3-1-7	

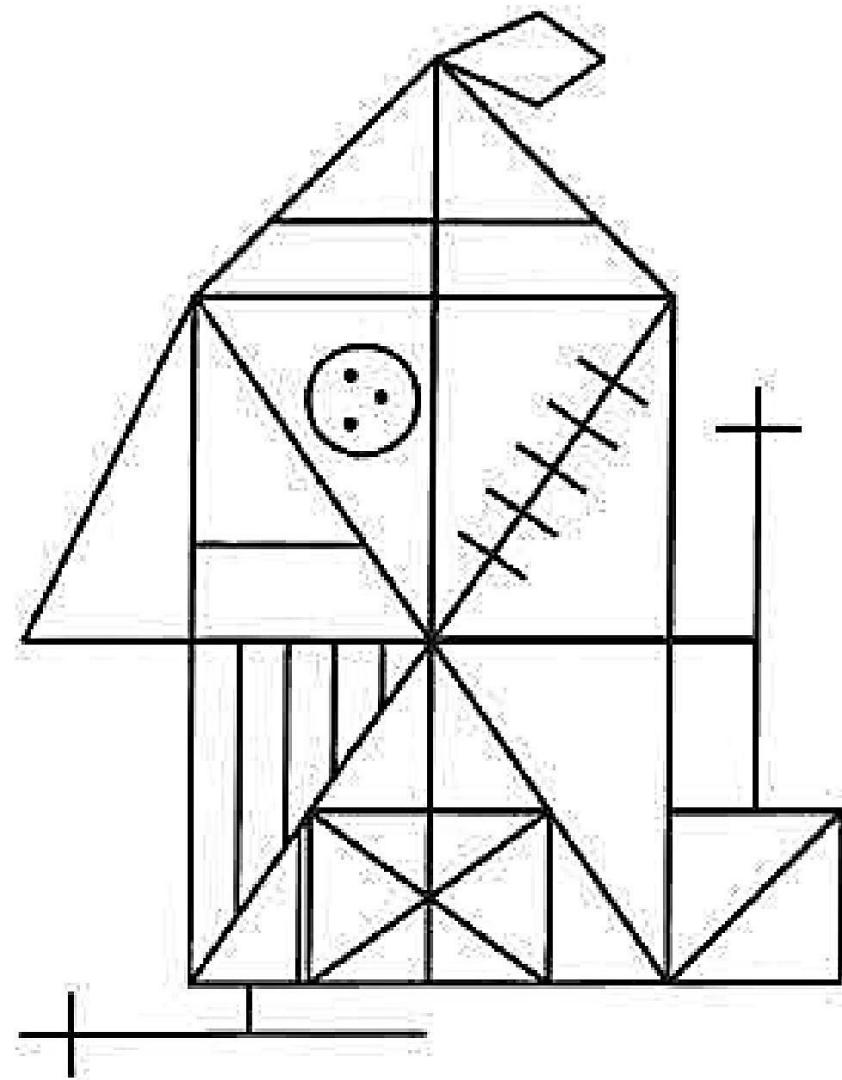
8.12 Complex Figure I

Versuchsleiter: _____

Datum: _____

VP-Code: SchizoStim _____

Complex Figure I – abends



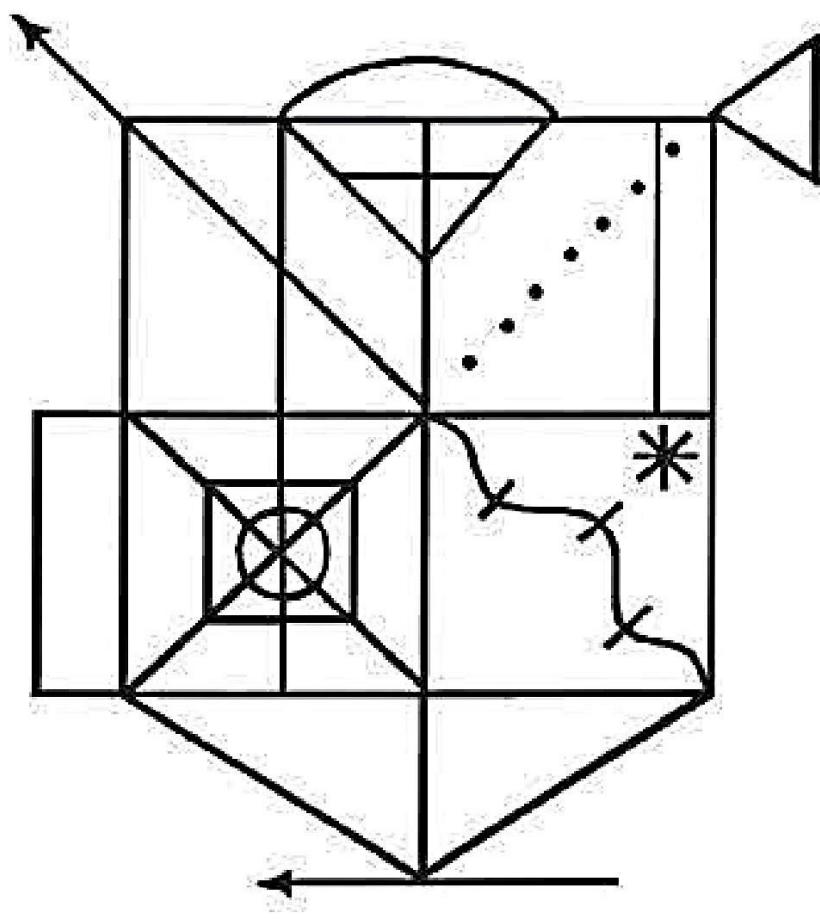
8.13 Complex Figure II

Versuchsleiter: _____

Datum: _____

VP-Code: SchizoStim _____

Complex Figure II – abends



8.14 VLMT Version I

VP-Code: SchizoStim _____

Datum: _____

Versuchsleiter: _____

Wortliste I abends & freier Abruf morgens

Liste A	Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5	Liste B	I	Dg6	Dg7
Trommel	1					Tisch			
Vorhang	2					Förster			
Glocke	3					Vogel			
Kaffee	4					Schuh			
Schule	5					Ofen			
Eltern	6					Berg			
Mond	7					Handtuch			
Garten	8					Brille			
Hut	9					Wolke			
Bauer	10					Boot			
Nase	11					Lamm			
Trutzhahn	12					Gewehr			
Farbe	13					Bleistift			
Haus	14					Kirsche			
Fluss	15					Arm			
	16								
	17								
	18								

Richtige	Richtige
FP	FP
P	P
	In
Leistungsscores	
Fehlerscores	

8.15 Wiedererkennungsliste Version I

VP-Code: Schizostim _____

Datum: _____

Versuchsleiter: _____

Wortliste I abends & freier Abruf morgens

W	Richtige	In	FP
Vorhang	A		
Sonne		SA	
Boot		B	
Vase			PA
Farbe	A		
Glocke	A		
Ofen		B	
Lehrer		SA	
Kuh		PA	
Hut	A		
Schuh		B	
Schule	A		
Fenster		SA	
Förster		B	
Mond	A		
Tisch		B	
Fisch		PA	
			Σ

W	Richtige	In	FP
Kuchen		SA	
Lamm		B	
Nase	A		
Garbe			PA
Bleistift		B	
Maus			PA
Wolke		B	
Kaffee	A		
Locke			PA
Jäger		SB	
Fluß	A		
Gewehr		B	
Stille			PB
See			SA
Haus	A		
Handtuch		B	
Mut		PA	
			Σ

W	Richtige	In	FP
Mauer			PA
Truthahn	A		
Vogel		B	
Bein			SB
Brille		B	
Schaf			PA
Gärten	A		
Warten			SA
Eltern	A		
Pauke			SA
Berg		B	
Trommel	A		
Kinder			SA
Bauer	A		
Arm		B	
Kirsche		B	
			S A+SB PA+PB S P

8.16 VLMT Version II

VP-Code: SchizoStim _____

Datum: _____

Versuchsleiter: _____

Wortliste II abends & freier Abruf morgens

Liste D	Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5	Liste B	I	Dg6	Dg7
Horn	1					Tisch			
Tür	2					Förster			
Seil	3					Vogel			
Kakao	4					Schuh			
Gericht	5					Ofen			
Wagen	6					Berg			
Sterne	7					Handtuch			
Baum	8					Brille			
Mantel	9					Wolke			
Pfarrer	10					Boot			
Mund	11					Lamm			
Gans	12					Gewehr			
Form	13					Bleistift			
Land	14					Kirsche			
Region	15					Arm			
	16								
	17								
	18								

Richtige	Richtige
Leistungs-scores	In
Fehlerscores	

8.17 Wiedererkennungsliste Version II

VP-Code: Schizostim _____

Datum: _____

Versuchsleiter: _____

Wortliste II abends & freier Abruf morgens

W	Richtige	In	FP
Seil	D		
Geweih		SB	
Boot		B	
Hund		PD	
Gans	D		
Ofen		B	
Horn	D		
Huhn		SD	
Kuh		PB	
Tür	D		
Schuh		B	
Sterne	D		
Fenster		SD	
Förster		B	
Wagen	D		
Tisch		B	
Fisch		PB	

W	Richtige	In	FP
Wald		SD	
Lamm		B	
Kakao	D		
Beil		PD	
Bleistift		B	
Mandel		PD	
Wolke		B	
Baum	D		
Norm		PD	
Jäger		SD	
Pfarrer	D		
Gewehr		B	
Stille		PB	
Auto		SD	
Form	D		
Handtuch		B	
Gesicht		PD	

W	Richtige	In	FP
Hand			
Regen	D		
Vogel			
Bein			
Brille		B	
Schaf			
Gericht	D		
Degen			
Mund	D		
Milch			
Berg		B	
Land	D		
Jacke			
Mantel	D		
Arm		B	
Kirsche		B	
Σ			$S + P$

8.18 Aufwandsentschädigung



**Zentrum für Integrative
Psychiatrie gGmbH**
Prävention - Therapie - Rehabilitation

Aufwandsentschädigung

Hiermit bestätige ich,

Name des/r Probanden/in

Campus Kiel
Psychiatrie u. Psychotherapie
Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Psychosomatik u. Psychotherapie
Institut für Sexualmedizin und
Forensische Psychiatrie u. Psychotherapie
Niemannsweg 147, 24105 Kiel
www.zip-kiel.de

Ansprechpartner:
PD. Dr. Robert Göder

an der Studie „Auswirkungen akustischer Stimulation im Schlaf auf
Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Psychose“ teilgenommen zu haben.

- Ich habe den Betrag von 120,- Euro in bar erhalten.
 Bitte überweisen Sie mir den Betrag von 120,- Euro auf mein Konto.

Kontoinhaber: _____

Kontonr.: _____

Bankleitzahl.: _____

Kreditinstitut: _____

IBAN: _____

Ort, Datum, Unterschrift des/r Probanden/in

Ort, Datum, Unterschrift des/r Versuchsleiters/in

Unterschrift der Studienleitung

Kostenstelle: 91047100; Finanzierungsschlüssel: 985032



Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Sitz und Amtsgericht: Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE B14 172 144
Institutionskennzeichen: 260102376 (K)
260102537 (HL)

Geschäftsführung:
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Bankverbindung:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr: 90 025 867
BLZ 210 501 70
IBAN: DE05 2105 0170 0090 0258 67
SWIFT / BIC: NOLA DE 21 KIE



8.19 Ethikvotum

MEDIZINISCHE FAKULTAT

DER CHRIST IAN- ALBRECHTS -UNIVERSITAT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Dipl.-Psych. Sara Lena Weinhold

Klinik für Psychiatrie und PsychotherapieZiP
gGmbH, UKSH Campus Kiel Niemannsweg
147

24105 Kiel

Postadresse:

Arnold-Heller-Straße 3
I Haus 9D-24105 Kiel

Telefon 0431 / 597-1809
Telefax 0431 / 597-5333

ethikkomm@uni-kiel.de

Datum:

17. März 2015

AZ.: **D 426/15** (bitte stets angeben)

Studienplan: **Verbesserung von Schlaf und Gedächtnis durch akustische Stimulation bei Patienten mit Psychose - SchizoStim**

Anschreiben vom 17. Februar 2015; Basisformular für einen Ethik-Antrag vom 16. Februar 2015; Checkliste zur Antragstellung bei der Ethik-Kommission; Projektbeschreibung Version 1 Feb2015 mit Patienten-

information und Einwilligungserklärung Bedienungsanleitung und Konformitätserklärung Digitimer 0360; Bedienungsanleitung und Konformitätserklärung CED Power 1401-3

In Bezug auf:

Studienleiter und Antragsteller: **AZ: A 125/07**

Dipl.-Psych. Sara Lena Weinhold, ZiP gGmbH

Arztlicher Leiter:

PD Dr. med. Robert Goder, ZiP gGmbH

Antrag vom:

17. Februar 2015 (Eingang: 19. Februar 2015)

Sehr geehrte Frau Weinhold,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemar.. § 15 Berufsordnung (BO) der Arztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzugeben sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
 2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Projektleiter und den an der Studie teilnehmenden Mitarbeitern.
 3. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.
-
4. Gemaf1 Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Bearbeitung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Kristine Glinicke

GeschäfFührung der Ethik-Kommission