

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar

Schlafentzug:
Wirkung auf Stimmung, Müdigkeit
und spontane Schlafepisoden
bei depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen

Saskia C. M. H. Hudjetz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation

1. apl Prof. Dr. M. H. Wiegand
2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 03.11.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.02.2012 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	4
2	Literaturüberblick.....	6
2.1	Therapeutischer Schlafentzug bei Depression.....	6
2.1.1	Schlaf bei depressiven Patienten.....	6
2.1.2	Historisches.....	6
2.1.3	Klinische Beobachtungen.....	8
2.1.4	Hypothesen zum Wirkmechanismus.....	15
2.2	Wirkungen von Schlafentzug bei Gesunden.....	18
2.2.1	Allgemeines.....	18
2.2.2	Wirkungen auf Stimmung und Müdigkeit.....	19
2.2.3	Psychopathologische Symptome.....	21
2.2.4	Neuropsychologische Parameter.....	22
2.2.5	Weitere Wirkungen.....	23
2.2.6	Moderierende Variablen.....	24
2.2.7	Hypothesen zur Wirkung.....	24
3	Eigene Untersuchungen.....	28
3.1	Fragestellungen und Hypothesen.....	28
3.1.1	Grundlegende Überlegungen.....	28
3.1.2	Fragestellungen und Hypothesen im Einzelnen.....	29
3.2	Methoden.....	30
3.2.1	Rahmen.....	30
3.2.2	Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
3.2.3	Gesunde Versuchspersonen.....	31
3.2.4	Messungen.....	31
3.2.5	Untersuchungsablauf.....	34
3.2.6	Statistische Auswertung.....	36
4	Ergebnisse.....	38

4.1	Beschreibung der Stichprobe.....	38
4.2	Verlauf der Stimmung	41
4.3	Verlauf der Müdigkeit	47
4.4	Verlauf der Schlafepisoden-Dauer	50
4.5	Beziehung zwischen Stimmung und Schlaf	54
4.6	Beziehung zwischen Stimmung und Müdigkeit	57
4.7	Ergebniszusammenfassung in Hinblick auf die Hypothesen.....	59
5	Diskussion.....	60
6	Zusammenfassung	68
7	Literatur.....	71
8	Danksagung	89
9	Lebenslauf.....	89

1 Einleitung

Seit knapp fünfzig Jahren wird therapeutischer Schlafentzug (auch als „Wachtherapie“ bezeichnet) in vielen psychiatrischen Kliniken durchgeführt; aufgrund der Flüchtigkeit seiner antidepressiven Wirkung ist sein klinischer Nutzen jedoch begrenzt geblieben, da er die pharmakologischen und psychotherapeutischen Standardbehandlungen der Depression allenfalls ergänzen, nicht aber ersetzen kann. Umso vielversprechender schien die Erforschung dieses auf den ersten Blick paradoxen Phänomens (außerhalb der Psychiatrie gilt Schlafentzug schließlich als Foltermethode) für die Erhellung der Pathophysiologie der Depression und möglicherweise auch als Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieverfahren. Aber auch in dieser Hinsicht ist der große wissenschaftliche „Durchbruch“ bislang ausgeblieben: der Wirkmechanismus des Verfahrens ist trotz einer Vielzahl plausibler Hypothesen unklar geblieben.

Ein Grund für diese Stagnation mag in einem methodischen Schwachpunkt liegen, die dem weit überwiegenden Teil der bisherigen psychiatrischen Studien zum Schlafentzug gemeinsam ist: der fehlenden kontinuierlichen polysomnographischen Aufzeichnung der für die Identifizierung von Schlafen und Wachen relevanten Parameter. Es besteht somit die unbefriedigende Situation, dass der größte Teil der existierenden Literatur zum therapeutischen Schlafentzug lediglich auf behaupteten Schlafentzügen („die Patienten wurden entsprechend instruiert und durch das Pflegepersonal überwacht“), nicht aber auf gemessenen und somit objektiv nachgewiesenen Schlafentzügen beruht. Hemmeter et al. (1998) waren die ersten, die Schlafentzüge unter polysomnographischer Kontrolle durchführten; da sie jedoch partielle Schlafentzüge untersuchten (mit einer erlaubten Schlafphase in der ersten Hälfte der Nacht), sind die Daten durch das etwas inkonsequente Modell nicht unbedingt überzeugend. Was bislang in einschlägigen Forschungen untersucht wurde, war kein

Schlafentzug, sondern eine (gemäß Studienprotokoll) meist etwa vierzigstündige Wachphase, mit nicht im Protokoll vorgesehenen, dennoch in interindividuell extrem variablem Ausmaß auftretenden, jedoch nicht dokumentierten intermittierenden Schlafepisoden.

Ein weiterer Grund für den ausbleibenden Fortschritt dieser Forschungsrichtung ist möglicherweise, dass sich die psychiatrische Schlafentzugsforschung relativ unabhängig von den psychologischen Untersuchungen zu Effekten von Schlafreduktion bei gesunden Versuchspersonen entwickelt hat. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die beiden Forschungsgebiete einander anzunähern, indem die Wirkungen bei Gesunden den bei depressiven Patienten beobachteten gegenübergestellt wurden. Vielleicht ist dies ein Ansatz, der die stagnierende psychiatrische Schlafentzugsforschung weiterbringen kann.

2 Literaturüberblick

2.1 Therapeutischer Schlafentzug bei Depression

2.1.1 Schlaf bei depressiven Patienten

Schlafstörungen, vor allem Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien), sind ein häufiges Symptom bei psychischen Störungen (Benca et al. 1992). Dies gilt vor allem für affektive Störungen; bei Depressionen sind sie ein so gut wie obligatorisches Symptom und finden sich in allen entsprechenden Diagnosesystemen (z.B. ICD-10 (World Health Organization 1991) und in spezifischen Depressionsskalen (z.B. in der Hamilton-Depressionsskala, Hamilton 1967). Die meisten Patienten leiden unter Ein- und Durchschlafstörungen; charakteristisch ist vor allem das vorzeitige morgendliche Erwachen. Der Schlaf ist flach, unerholsam und oft unterbrochen (Diaz-Guerrero et al. 1946 (speziell bezogen auf depressive Patienten mit bipolarer affektiver Störung), Mendelson et al. 1977). Polysomnographische Studien (Gresham 1965, Hartmann 1968, Hawkins & Mendels 1966, Snyder 1972, Kupfer & Foster 1972, Kupfer 1976, Kupfer et al. 1988) zeigten sowohl Störungen der Schlafkontinuität mit verlängerten Einschlafzeiten, häufigem nächtlichem Erwachen und morgendlichem Früherwachen, als auch eine Reduktion des Tiefschlafes und eine Intensivierung des REM-Schlafes mit einer verkürzten REM-Latenz, einem erhöhten REM-Schlafanteil, einer verlängerten ersten REM-Schlafphase und vermehrten Augenbewegungen im REM-Schlaf (erhöhte REM-Dichte).

2.1.2 Historisches

In früheren psychiatrischen Arbeiten finden sich keine Hinweise auf eine mögliche therapeutische Wirkung eines Schlafentzuges. Allerdings gibt es einen indirekten Hinweis eines Patienten, des badischen Gymnasiallehrers und Pfarrers Heinrich Hansjacob. Dieser berichtete 1895 von den ausgeprägten Schlafstörungen, welche ihn im Rahmen wiederkehrender

Depressionen quälten. Gelegentlich ließ er sich deshalb das Schlafmittel Paraldehyd geben, das ihm zwar das Ein- und Durchschlafen erleichterte, aber „... am Morgen (danach) wachte ich auf und mit mir meine Schwermut. Und schon heute zeigte sich *die spätere Regel, dass auf eine gute Nacht ein schlechter Tag folgte und umgekehrt.*“ Hansjakob sprach von einem „...nährischen Spiel...“, welches die „...krank(en) Nerven...“ mit ihm spielten. Dem in diesen Worten enthaltenen Hinweis auf „gute Tage nach schlechten Nächten“ wurde in der Psychiatrie keine Beachtung geschenkt.

Es ist bemerkenswert (und zeigt die Wichtigkeit genauester und aufmerksamster Anamneseerhebung in der Psychiatrie), dass die eigentliche „Entdeckung“ der therapeutischen Wirkung des Schlafentzugs ebenfalls von Patienten ausging. Der Tübinger Lehrstuhlinhaber Walter Schulte beobachtete 1966 bei drei Patienten mit depressiver Verstimmung eine Stimmungsverbesserung nach jeweils einer absichtlich schlaflos (z.B. mit Radfahren) verbrachten Nacht. Erst ab 1971 begannen Schulte und seine Mitarbeiter, das Phänomen systematisch zu erforschen (Schulte 1971; Pflug & Tölle 1971a, 1971b). Sie sahen eine Analogie mit der ebenfalls rasch wirksamen Elektrokrampftherapie und vermuteten, dass die therapeutische Wirkung chronobiologischer Art sein könnte: Normalisierung einer gestörten zirkadianen Rhythmik. In den ersten Untersuchungen stellten sie bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten einen positiven Effekt des Schlafentzugs fest. So berichtete eine Patientin aus dieser ersten Untersuchungsreihe: „Tränen flossen in Strömen. Erst Tränen der Verzweiflung, später gegen Morgen Tränen gemischt mit Funken des Glücks ... Ich hörte wieder die Vögel singen und roch wieder die Natur. So wusste ich, es war vorbei.“ Leider musste man feststellen, dass der antidepressive Effekt des Schlafentzugs nicht lange anhielt; schon nach der ersten „Erholungsnacht“ kam es regelmäßig zu einem Rückfall (Pflug und Tölle 1971a, b). Dieses Ergebnis wurden 1976 von Post

et al. bestätigt. Es zeigte sich bei 10 von 19 stationären Patienten mit einer Major Depression nach nur einer Schlafentzugsnacht eine Verbesserung der Symptomatik. 1990 bekräftigten Wu & Bunney die Ergebnisse, indem sie eine Metaanalyse aufgrund von 61 Publikationen durchführten. Die Response-Rate lag bei 59% der Patienten (ähnliche Raten berichten Tölle (1996) und Giedke & Schwärzler (2002)).

2.1.3 Klinische Beobachtungen

2.1.3.1 *Wirkungen des Schlafentzugs*

Auffallend ist der in der Regel rasche Eintritt der Wirkung innerhalb einer Nacht, der einen großen Vorteil dieser Behandlungsmethode darstellt. Bei einer Minderheit der Patienten kommt es jedoch erst am zweiten Tag nach Schlafentzug zu einer Stimmungsaufhellung (Giedke et al. 1992). Leider hält die Wirkung auch nicht sehr lange an, ca. 80% der Patienten ohne Begleitmedikation fühlen nach dem nächsten Nachtschlaf wieder eine Reduktion der Stimmung. Auch Tagschlaf kann zu einem Rückfall führen. Verantwortlich dafür scheinen weniger die Länge und Struktur des Tagschlafes, sondern vielmehr der Zeitpunkt zu sein (Wiegand et al 1987, 1993). Somit zeigen sich klare Grenzen für den isolierten Einsatz von Schlafentzug. Vorteile ergeben sich aus dem raschen Wirkungseintritt, den geringen Kosten, der fehlenden Interaktionen mit Medikation und der Selbstwirksamkeit des Patienten. Auch eine Rückfallprophylaxe bei Patienten mit rezidivierender Depression ist durch Schlafentzug möglich (Leibenluft & Wehr 1992, Papadimitriou et al. 1993). Da nicht alle Patienten auf Schlafentzug ansprechen, wurden Prädiktoren für ein erfolgreiches Wirken von Schlafentzug gesucht. Dabei zeigen Patienten, deren Tagesbefindlichkeit schwankt, beispielsweise im Rahmen eines Morgentiefes, ein besseres Ansprechen auf Schlafentzug (Reinink et al. 1990, van den Hoofdakker 1997). Auch Patienten mit einer verlängerten REM-Latenz (Riemann et al. 1990) profitieren häufiger. Je stärker ausgeprägt die Symptome sind, um so eher zeigt sich eine Besserung

nach Schlafentzug (Kuhs & Tölle 1991). Auch die zugrunde liegende psychiatrische Erkrankung scheint einen Einfluss auf die Wirksamkeit zu haben. So gibt es Hinweise, dass Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung besser ansprechen als Patienten mit einer unipolaren Depression (Kuhs & Tölle 1991). Eine Auswirkung des Outcomes früherer Schlafentzüge auf das Ansprechen in darauf folgenden Schlafentzügen konnte nicht beobachtet werden (Wiegand et al 2001). Beobachtungen, nach denen Patienten, die am Tag vor dem Schlafentzug wach, aktiv und angeregt sind, besser auf Schlafentzug ansprechen, müssen noch repliziert werden (van den Hoofdakker 1997).

2.1.3.2 Nebenwirkungen des Schlafentzugs

Bei depressiven Patienten geht Schlafentzug meist mit verstärkter Müdigkeit einher. Oft ist es nicht leicht, bei Nonrespondern diese normale Müdigkeit von einer Verschlechterung der Depression abzugrenzen (Wiegand & Zulley 1990). Eine Zunahme der depressiven Symptomatik zeigt sich bei ca. 2-7% der Schlafentzüge (Fähndrich 1981, Giedke et al 1992, Wiegand 1995a, 1995b, Gordijn et al 1995, Goetze und Tölle 1981). Meist handelte es sich dabei um eine leichte Verstärkung der Symptome. Vereinzelt kam es jedoch auch zum Neuauftreten von suizidalen Krisen oder psychotischem Erleben. Deshalb empfiehlt sich die Durchführung von Schlafentzügen nur in Gesellschaft von Aufsichtspersonen.

Die Auslösung von manischen und hypomanischen Zuständen zeigt sich bei über 6% der unipolar depressiven Schlafentzugspatienten (Giedke und Bloching 1989). Dagegen sind Patienten mit einer bipolaren affektiven Erkrankung häufiger betroffen. Etwa 11-30% der Patienten mit bipolaren affektiven Störungen (Wehr 1990, Wu & Bunney 1990, Colombo et al 1999) zeigen ein Umkippen in hypomane Zustandsbilder. Die Untergruppe der Patienten mit bipolaren affektiven Erkrankungen vom Typ des „rapid cyclings“ zeigt dabei in bis zu 65% der Fälle Übergänge in manische und

hypomane Stimmungslagen (Wehr 1990). Diese Verfassung wird von den Patienten oft angenehmer als die depressiven Verstimmungen erlebt. Deshalb ist es eigentlich falsch, von einer (unerwünschten) Nebenwirkung zu sprechen. Die beschriebenen maniformen Zustandsbilder waren in der Regel mild ausgeprägt und nur von kurzer Dauer. Meist konnte aufgrund des raschen Abklingens auf eine Behandlung verzichtet werden (Colombo et al 1999). Verglichen mit pharmakologischen Behandlungen mit verschiedenen Typen von Antidepressiva (Peet 1994) zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens manischer Schwankungen nach Schlafentzug, jedoch eine geringere Dauer der Phasen.

Die bereits oben beschriebenen Einschränkungen für gesunde Versuchspersonen bei Konzentration und Reaktionszeit zeigen sich zum Teil auch bei depressiven Patienten. Demzufolge muß den Patienten von Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen abgeraten werden.

An körperlichen Symptomen bemerken depressive Patienten nach Schlafentzug vereinzelt gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen (Giedke und Schwärzler 2002). Das Risiko des Auftretens von epileptischen Anfällen ist bei disponierten Personen etwas erhöht (Grunderson et al. 1973).

2.1.3.3 Varianten der Schlafentzugstherapie

Nachdem der antidepressive Effekt des Schlafentzugs bewiesen war, stellte man sich die Frage, wie man seine Wirkung verbessern und verlängern könnte. Der nächste Schritt war die Entwicklung des partiellen Schlafentzugs (Schilgen et al. 1976, Schilgen und Tölle 1980).

Schilgen und Tölle verzeichneten eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome (> 70%) durch den partiellen Schlafentzug.

Besonders durch die geringen Nebenwirkungen und die einfache Durchführung wurde der Schlafentzug zu einer weiteren therapeutischen Option.

Die bisher durchgeführten Schlafentzüge waren jeweils totale, so dass die Patienten jeweils für eine Nacht am Schlaf gehindert wurden. Schilgen und Tölle bewiesen aber, dass auch partiell durchgeführter Schlafentzug zu einer Besserung der depressiven Symptome führen kann. In ihrer Studie wurden 30 depressive Patienten eingeschlossen, welche jeweils in der zweiten Nachthälfte geweckt wurden und bis zum nächsten Abend wach bleiben mussten. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptomatik in 75% der Fälle. Auch wurde keinerlei Kontraindikation für den partiellen therapeutischen Schlafentzug beobachtet. Wie auch bei dem totalen Schlafentzug variiert die Dauer der Wirkung von Patient zu Patient (Schilgen und Tölle, 1980).

Die Durchführung des partiellen Schlafentzugs beruhte auf chronobiologischen Überlegungen und stützte sich auf Untersuchungen, welche gezeigt hatten, dass physiologische Funktionen wie zum Beispiel Kreislaufparameter ihren nächtlichen Wendepunkt zwischen 2.00 Uhr und 3.00 Uhr morgens haben (Rudolf und Tölle, 1977). Die Überlegung, dass dieser Umschlagspunkt auch der zeitliche Entstehungszeitpunkt für das morgendliche Tief bei depressiven Patienten sein könnte, führte zu dem Versuch, die Probanden ab 1.30 Uhr wachen zu lassen und dem Eintreten eines Tiefs vorzubeugen. Studien von Tölle und Goetze (1987) zeigten, dass der partielle Schlafentzug in der ersten Nachthälfte einen geringeren antidepressiven Effekt hat als der Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse des therapeutischen Schlafentzugs während des Tages nach der durchwachten Nacht hielt die antidepressive Wirkung nicht lange an, und es kam schon nach einer Erholungsnacht oder nach einem kurzen Tagschlaf zum Rückfall in die

Depression (Kuhs und Tölle, 1986, Leibenluft und Wehr, 1992, Kasper, 1993).

2.1.3.4 *Schlafentzug und Antidepressiva*

Bei 80% der unmedizierten Patienten hielt der antidepressive Effekt nicht lange an (Wu und Bunney, 1990). Schon nach einer durchschlafenen Nacht kam es wieder zu einer Stimmungsreduktion. Wobei es dabei nicht auf die Länge und Struktur des Schlafes, sondern vielmehr auf den Zeitpunkt des Schlafes ankomme (Wiegand et al 1993). Die Notwendigkeit, die therapeutische Wirkung des Schlafentzuges zu verlängern, führte zu den Überlegungen, den Patienten vor und während der Schlafentzugstherapie Antidepressiva zu verabreichen. Studien zeigten auf, dass durch die Gabe eines Antidepressiva zwar nicht die Akutwirkung des Schlafentzuges am ersten Tag zu beeinflussen war, aber das Ausmaß des Rezidivs an den folgenden Tagen deutlich niedriger war im Vergleich zu Patienten, welche kein Antidepressivum (z.B. Clomipramin), sondern ein Placebo erhalten hatten (Loosen et al. 1976). Elsenga & van den Hoofdakker kombinierten 1983 einen viermalig wiederholten Schlafentzug mit der Gabe von Clomipramin und verglichen dies mit der gleichen Anordnung von Schlafentzug, aber mit Placebogabe. Es zeigte sich für die Clomipramingruppe eine signifikante Verbesserung der Stimmung als bei der Placebogruppe. So stellten Baxter et al. 1986 fest, dass die positive Wirkung des Schlafentzuges durch die Gabe von Lithium verlängert werden könne. Kasper et al. verglichen 1990 zwei Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen im Zusammenhang mit totalem Schlafentzug. Es zeigte sich, dass das serotonerg wirkende Fluvoxamin im Gegensatz zum noradrenerg wirkenden Maprotilin einen Rückfall am zweiten Tag nach Schlafentzug verhindern kann; jedoch lasse sich dieser Effekt nicht ins endlos verlängern und sei schon am dritten Tag nach Schlafentzug nicht mehr nachweisbar. Auch führe die zusätzliche Gabe

von Antidepressiva zu dem wiederholten Schlafentzug (Dessauer et al. 1985, Sack et al. 1985) als auch zu der Phase-Advance Therapie zu einer Besserung bei therapieresistenten Depressionen (Berger et al. 1997). Neben Antidepressiva wurde auch eine Verlängerung der antidepressiven Wirkung des Schlafentzugs durch die zusätzliche Gabe von Thyroxin beobachtet (Southmayd et al, 1992). Auch wenn die Wirkung von Schlafentzug durch einzelne Antidepressiva verlängert werden kann, lassen sich dadurch keine klaren Rückschlüsse darauf ziehen, dass Schlafentzug als Prädiktor für die geeignetste antidepressiven Medikation hilft (Kasper et al, 1990). Der Frage, ob Schlafentzug die Wirkung von Antidepressiva positiv beeinflussen könne, gingen Loosen et al. 1976 nach. Es zeigte sich in der Gruppe der Patienten, welche Clomipramin und Schlafentzug erhalten hatten, eine für drei Tage signifikante Verbesserung der Befindlichkeit im Gegensatz zu der Patientengruppe ohne Schlafentzug. Auch Elsenga und van den Hoofdakker (1983) erkannten einen positiven Effekt in der Behandlung von Patienten mit Clomipramin und Schlafentzug gegenüber Patienten, welche nur mit Clomipramin behandelt wurden. Die Daten von Wiegand sprechen gegen einen positiven Effekt der Kombination (Wiegand 1995a, 1996). Als Fazit dieser Studien kann man aber ziehen, dass wiederholte Schlafentzüge in Kombination mit einer medikamentösen Basistherapie durchgeführt werden sollten. Dadurch lasse sich das nach der Erholungsnacht auftretende Rezidiv etwas vermindern (Wiegand 1996).

2.1.3.5 Wirkung wiederholter Schlafentzüge

Neben der kontinuierlichen Gabe von Medikamenten begleitend zum Schlafentzug versuchte man die Wirkung zu verlängern, indem man wiederholte Schlafentzüge durchführte. Leider musste man auch hierbei einen ständigen Wechsel zwischen Stimmungsaufhellung und Rückfall in die Depression feststellen (van den Burg & van den Hoofdakker 1975).

Diese Kurzlebigkeit des Therapieerfolges stellt den limitierenden Faktor für den Einsatz der Schlafentzugstherapie dar (Wiegand 1996). Van Bommel & van den Hoofdakker (1981) versuchten, die unmittelbaren Rezidive bei medizierten Patienten durch regelmäßige Schlafverkürzung in der Erholungsnacht zu vermeiden. Es gelang so, die initiale Wirkung nach einem totalen Schlafentzug zu verlängern. Elsenga & van den Hoofdakker (1990) konnten diesen Effekt jedoch nicht bestätigen (Wiegand 1996). Es gelang jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer Major Depression in einer Studie von Vollmann & Berger (1993), die Wirkung des initialen Schlafentzug durch eine über mehrere Tage durchgeführte Schlafphasenvorverlagerung zu verlängern und die Patienten in ihrem Befinden zu stabilisieren. Diese Studie wurde allerdings an in der Mehrzahl medizierten Patienten durchgeführt, was eventuell auch einen Effekt auf die Wirkdauer des Schlafentzugs haben könnte. Jedoch wurde durch Riemann et al. (1995) belegt, dass diese Stabilisierung sowohl bei medizierten als auch bei antidepressiv unmedizierten Patienten, zu erwarten ist. In Studien zu nur wiederholten Schlafentzügen ohne Schlafphasenvorverlagerung zeigte sich eine ausgeprägte intraindividuelle Variation der Effekte (Wiegand, 1996; 2001). Bei Zander führten 6 wiederholte Schlafentzüge zu verschiedenen Effektvariationen: anfängliche Response, spätere Nonresponse und umgekehrt oder durchgehende Response oder Nonresponse (Zander et al, 1981). In der von Wiegand (2001) durchgeführten Studie durchliefen 18 mit Amitryptilin behandelte Patienten mit einer Major Depression einen Zyklus von sechs totalen Schlafentzügen im Verlauf von drei Wochen. Das Ausmaß der Response variierte intraindividuell von Wiederholung zu Wiederholung, aber es bestanden zwischen den Responsemaßen der ersten vier Schlafentzüge signifikante Autokorrelationen. Für die ersten Schlafentzüge sprechen die Daten für eine gewisse Konsistenz der Schlafentzugseffekte. Wiegand bewies hiermit, dass dem Ansprechen eines einzelnen Schlafentzugs prädiktive Bedeutung für die folgenden

Schlafentzüge zugutekommt. Dies könnte aber auch mit der begleitenden Medikation zusammenhängen, denn auch Elsenga & van den Hoofdakker (1990) erkannten eine Konsistenz der Effekte auf wiederholten Schlafentzug bei Patienten, welche mit Clomipramin im Vergleich zu einem Placebo behandelt wurden. Dennoch zeigte Wiegand et al (1996), dass antidepressive Medikamente und wiederholte Schlafentzüge den antidepressiven Effekt verlängern und die folgenden Rezidive der Depression geringer ausgeprägt sind. Somit habe der Schlafentzug auch eine phasenprophylaktische Wirkung. Wiegand (1995a) zeigte auch, dass es durch den wiederholten Schlafentzug weder zu einer Toleranzentwicklung noch zu einer Sensibilisierung für diese therapeutische Maßnahme komme. Jeder einzelne Schlafentzug führte zu einer signifikanten mittleren Verbesserung im Hamilton-Score und die jeweiligen Ausgangsscores vor den totalen Schlafentzügen zeigten von Mal zu Mal nur einer geringe Tendenz zur Abnahme. Dennoch lässt sich zusammenfassend sagen, dass ein Rezidiv der Depression durch die oben genannten Studien nicht verhindert werden konnte, es konnte nur der antidepressive Effekt des Schlafentzuges für einige Zeit konserviert werden (Wiegand 1996).

2.1.4 Hypothesen zum Wirkmechanismus

Hypothesen zur Wirkung von Schlafentzug müssen sowohl die Ursachen der Depression als auch die Funktion des Schlafes integrieren. Da in beiden Themen noch viele verschiedene Ansichten konkurrieren, zeigen sich auch die Theorien der Wirkmechanismen des Schlafentzuges äußerst vielfältig. Einige Ansätze sollen hier kurz vorgestellt werden; ausführlichere Darstellungen finden sich z.B. bei Wiegand (1995a, b).

Folgende Wirkmechanismen wurden und werden zum Teil noch vermutet:

2.1.4.1 *Chronobiologische Hypothesen*

Schon die Phänomenologie der fluktuierenden Depressionssymptomatik und der auffälligen Schlafstörungen haben früh dazu geführt, chronobiologische Mechanismen in der Pathophysiologie der Depression zu vermuten. Frühe Hypothesen postulieren Störungen in der Synchronisation mehrere zirkadianer Rhythmen bei der Depression (z.B. Halberg 1968, Kripke et al. 1978, Pflug 1976); der Schlafentzug bewirkt als externer Zeitgeber eine Resynchronisation dieser Rhythmen (Pflug und Tölle 1971a, Papoušek et al 1975, Pflug 1976). Wehr und Wirz-Justice (1981) und Kripke (1984) postulieren eine Phasen-Vorverlagerung des für REM-Schlaf, Körpertemperatur und Cortisol zuständigen Oszillators. Die klinische Erfahrung zeigt einen antidepressiven Effekt der Schlafphasenvorverlagerung (Wehr et al 1979, Wehr und Wirz-Justice 1981, Souetre et al 1987, Riemann et al. 1999).

Ebenfalls zu den chronobiologischen Modellen zählt das Zwei-Prozesse-Modell (Borbély 1982; Borbély und Wirz-Justice 1982). Ein bei depressiven Patienten insuffizienter Anstieg des homöostatischen „Prozesses S“ wird durch Schlafentzug vorübergehend verstärkt, was zur klinischen Besserung führt. In Anlehnung an dieses Modell wurden Vorstellungen zu hypothetischen endogenen „depressiogenen“ oder „antidepressiven“ Substanzen entwickelt, deren Produktion und/oder Ausschüttung durch Schlafentzug gefördert bzw. gehemmt wird (Wu & Bunney 1990).

2.1.4.2 *„Cholinerge“ und „aminerge“ Modelle*

Diese Hypothesen stehen im Kontext der Imbalance-Hypothese von Janowsky et al. (1972). Diese postuliert für die Depression ein Überwiegen zentralnervöser cholinergeser Aktivität, die durch verschiedene Gegenmaßnahmen (v.a. pharmakologischer Art) behandelt werden kann. Auch der Schlafentzug könnte die zentralnervöse aminerge Transmission gegenüber der cholinergen stärken, was seine antidepressive Wirkung

erklärt. Ebert & Berger (1998) stellten die Hypothese auf, dass die Schnelligkeit, mit der der antidepressive Effekt eintritt, auf eine wesentliche Rolle dopaminergere Systeme hinweist.

2.1.4.3 *Sonstige Modelle*

Weitere Hypothesen seien hier nur noch stichwortartig aufgezählt:

- Schlafentzug wirkt durch Steigerung der Schilddrüsenaktivität (Baumgartner & Haug 1988)
- Schlafentzug wirkt durch Hitzedeprivation (Wehr 1991, Elsenga 1992)
- Schlafentzug wirkt durch Senkung eines „Overarousals“ (van den Burg und Hoofdakker 1975, Gillin 1983, Bouhuys et al 1985, Bouhuys et al 1989, Bouhuys 1991, Wu et al. 1992).
- Schlafentzug wirkt durch Anhebung eines „Hypoarousals“ und Senkung der Krampfschwelle (Post et al 1976).
- Schlafentzug wirkt durch Zunahme von Adenosin-Rezeptoren (van Calker und Berger 1993)
- Die Schlafentzugs-Wirkung steht (wie auch die Wirkung anderer antidepressiver Verfahren) in Zusammenhang mit bestimmten Neuropeptiden, beispielsweise dem brain derived neurotrophic factor (BDNF). Es gibt Hinweise auf eine mögliche Korrelation zwischen einer raschen Zunahme von BDNF im Plasma und der Abnahme depressiver Symptome (Gorgulu & Caliyurt 2009). Ein anderes mit antidepressiven Effekten in Bezug stehendes Peptid ist der vascular endothelial growth factor (VEGF) (Greene et al. 2009). Die empirische Basis für diese Hypothesen ist jedoch noch recht schmal.
- Schlafentzug wirkt durch Vermeidung von „überflüssigem“ Schlaf (Horne 1988, 1991, 1992).
- Die therapeutische Schlafentzugswirkung ist ein Placeboeffekt: bisher nicht angemessen untersucht, aber auch unwahrscheinlich.

Aufgrund der beim Schlafentzug nur schwer etablierbaren Kontrollgruppe müssen auch unspezifische Wirkfaktoren diskutiert werden. Gruppenprozesse, Zuwendung, Placeboeffekte und das Gefühl, etwas geleistet zu haben, sind nur schwer aus der Gesamtwirkung zu abstrahieren, so dass der schlafentzugsspezifische Effekt schwer zu quantifizieren ist. Andererseits zeigen auch psychiatrischen Therapieverfahren wie Kunsttherapie, Musiktherapie und Ergotherapie diese psychologischen Wirkmechanismen, ohne eine so plötzliche Veränderung zu bewirken.

- Schlafentzug wirkt durch primäre Befriedigung masochistischer Triebe (im psychoanalytischen Sinne): bisher nicht untersucht, da involvierte Variablen nicht operationalisierbar.

2.2 Wirkungen von Schlafentzug bei Gesunden

2.2.1 Allgemeines

Der Begriff „Schlafentzug“ sei noch einmal präzisiert: gemeint ist hier weder das im Rahmen von Schlafstörungen auftretende Schlafdefizit noch der absichtlich durchgeführte Schlafentzug als Foltermethode. Bei den bekannten deletären psychischen und körperlichen Effekte des letzteren lassen sich die durch den Schlafmangel bedingten Folgen nicht trennen von denen der Stresssituation, in der sich das Schlafentzugs-Opfer befindet; letztere dürften bei weitem überwiegen. Auch die Ergebnisse aus Tierexperimenten lassen sich nicht als Paradigma für die Wirkungen von Schlafentzug beim Menschen heranziehen. Beim Tier ist jede Methode des Schlafentzugs mit einem erheblichen Stress verbunden, mit zum Teil deletärsten Folgen (Ratten sterben nach etwa drei Wochen kontinuierlichen Schlafentzugs an einem Zusammenbruch der Temperaturregulation (Horne 1988). Im Rahmen wissenschaftlicher Humanexperimente (d.h. unter Fortfall des Streßfaktors, meist mit Belohnung verbunden) sind bisher keine Todesfälle durch Schlafentzug

berichtet (Horne 1988). Ausführliche Darstellungen der somatischen und psychischen Effekte prolongierten Schlafentzugs finden sich bei Horne (1988). Die folgende Darstellung wird zwar auch die Ergebnisse prolongierten Schlafentzugs (bis etwa 2 Wochen) bei Menschen berücksichtigen, sich aber konzentrieren auf kurze Schlafentzugsräume, um die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie (40 Stunden Schlafentzug) zu gewährleisten.

2.2.2 Wirkungen auf Stimmung und Müdigkeit

Man muss keine weiten Ausflüge in die wissenschaftliche Literatur machen, um zu wissen, dass Schlafentzug dem menschlichen Organismus in der Regel nicht zuträglich ist: es genügt die eigene Lebenserfahrung, beispielsweise im nächtlichen Schichtdienst. Aus dieser Lebenserfahrung resultiert jedoch auch Überraschendes: es existieren kurzdauernde Zustände von Wachheit, Ausgeglichenheit, bis hin zu euphorischen Momenten trotz längerem Schlafdefizits. Es wird eine der Nebenfragestellungen dieser Arbeit sein, zu klären, ob der bei depressiven Patienten beobachtbare therapeutische Effekt nicht lediglich eine Manifestation solcher auch bei Gesunden beobachtbarer Phänomene ist.

Was viele von uns nach einer oder mehreren Nächten im Nachtdienst ohne genügend Schlaf schon am eigenen Körper erfahren, ist seit langem durch viele Studien belegt.

Bei gesunden Probanden führt eine Nacht Schlafentzug zu gesteigerter Müdigkeit, die in ihrem Ausmaß durchaus zeitlich fluktuieren kann. Damit einher geht eine Verschlechterung von Stimmungs- und Befindlichkeitsmaßen sowie eine Minderung kognitiver und motorischer Fähigkeiten (Mikulincer et al. 1989; Binks et al. 1999). Die Einflüsse auf autonome, biochemische, hormonelle und immunologische Parameter sind eher geringfügig (Bonnet 2000, Horne 1988).

Selvi (2007) fand, dass auch die individuelle zirkadiane Rhythmik (der individuelle „Chronotyp“) die Folgen von Schlafentzug beeinflusst. So beschreibt er, dass es nach der Schlafentzugsnacht bei den Probanden, welche sich als „Morgenmenschen“ beschrieben, zu einer Zunahme eines Depressivitäts-Scores kam, während dieser bei „Abendtypen“ abnahm, jeweils im Vergleich zur Baseline.

Leonard et al. (1998) führten eine umfassende Studie zum allgemeinen psychischen Befinden angehender Mediziner nach einer 32-stündigen Arbeitsschicht mit maximal 4,5 Stunden Schlaf durch. In der Skala „Profile of Mood States (POMS)“ zeigte sich eine gravierende Verschlechterung auf den Skalen für Spannung/Angst, Müdigkeit/Trägheit, Kraft/Aktivität und Konfusion/Verwirrung, allerdings nicht auf der Depressivitäts-Skala. Der POMS-Summenscore war statistisch signifikant erhöht.

Mikulincer et al. (1989) untersuchten die Auswirkungen eines 72-stündigen Schlafentzugs auf diverse psychologische Variablen bei 14 freiwilligen, gesunden Versuchspersonen. Die meisten Variablen (z.B. Schläfrigkeit, Stimmung, Motivation zu körperlicher Aktivität und kognitive Beschwerden) verschlechterten sich in der Regel kontinuierlich mit der Anzahl der durchwachten Stunden. Allerdings beobachtete er auch einen signifikanten Einfluss des Tageszeitpunktes: so ist am Abend die Befindlichkeit oft am besten und am Morgen am schlechtesten. Für die Variablen „Schläfrigkeit und Stimmung“ bestand bereits nach einem Tag eine signifikante Interaktion zwischen dem monotonen Effekt des Schlafentzuges und der zirkadianen Modulation: die Amplitude der Tagesschwankungen verstärkte sich mit zunehmender Dauer des Schlafentzugs.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden mehrerer anderer Autoren überein (z.B. Brendel et al. 1990; Koslowsky & Babkoff, 1992). Sie verweisen auf einen wichtigen methodischen Punkt: zur Erfassung der Auswirkungen eines Schlafentzugs auf Gesunde ist ein tageszeitlich konstanter Messzeitpunkt erforderlich – nicht anders als bei depressiven Patienten.

2.2.3 Psychopathologische Symptome

Andere Autoren wie Jovanovic (1991) oder Kahn-Greene et al (2007) berichten von psychopathologischen Auffälligkeiten bei gesunden Probanden nach Schlafentzug. So kam es zum Beispiel in einer Studie von Jovanovic zu Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen und wahnhaften Symptomen bei Gesunden nach Schlafentzug. Häufiger beschrieben wird außerdem Reizbarkeit, Schreckhaftigkeit und distanzloses Verhalten. Diese Symptome können laut Jovanovic individuell variieren. Bei länger andauerndem totalem Schlafentzug kommt es in Extremfällen sogar zu neurologischen Ausfällen wie Dysarthrie, Nystagmus, Tremor oder Dysdiadochokinese (Sassin 1970).

Neuere Studien von Haack et al. (2005) belegen, dass auch ein über 12 Tage durchgeführter partieller Schlafentzug (regelmäßige Schlafreduktion um 50%) zu psychopathologischen Symptomen wie bei Angststörungen und affektiven Störungen führen kann. Alle Studien, in denen das Auftreten psychopathologischer Symptomatik berichtet wird, stimmen in der Beobachtung überein, dass diese Veränderungen sofort nach Beendigung des Schlafentzuges reversibel sind und keine anhaltenden psychischen Störungen nach sich ziehen.

Minkel et al. (2011) beobachteten bei Gesunden nach Schlafentzug eine verminderte Fähigkeit, Emotionen auszudrücken. Den Probanden wurden erheiternde und traurige Filme vor und nach dem Schlafentzug gezeigt.

Verlauf und Dauer der beschriebenen Auswirkungen sind der Schilderung depressiver Patienten ähnlich: nach einer besonders kritischen Phase in den frühen Morgenstunden manifestiert sich der negative Effekt deutlich (How et al., 1994; Jovanovic, 1991). Nach der ersten Erholungsnacht zeigen die Gesunden eine Rückkehr zu den Ausgangswerten.

2.2.4 Neuropsychologische Parameter

Nicht nur die Stimmung und die Müdigkeit werden von einem Schlafentzug beeinflusst, sondern auch kognitive Leistungen wie Lernen und Gedächtnis (Harrison und Horne, 2000; Drummond et al., 2000) sowie die Aufmerksamkeit (Mc Carthy und Waters, 1997; Lingenfelser et al., 1994). Dieser Bereich ist bei Gesunden sehr viel ausführlicher untersucht worden als die bei Gesunden und depressiven Patienten auftretenden Stimmungseffekte. Auswirkungen einer Schlafdeprivation auf die kognitive Leistungsfähigkeit waren vor allem auch Gegenstand der Arbeitspsychologie und der vom Militär geförderten Forschung (siehe z.B. Lingenfelser et al., 1994; Johnson, 1982).

In der vorliegenden Studie wurden auch eine Reihe neuropsychologischer Variablen bei depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen systematisch erfasst; die entsprechenden Ergebnisse sind ausführlich an anderer Stelle dargestellt (Müller 2001). Wichtigstes Ergebnis dieser Auswertung ist, dass die Patientengruppe bei der Baseline-Untersuchung signifikante Beeinträchtigungen in den Funktionsbereichen verbales Lernen und Gedächtnis, zentralnervöse Informationsverarbeitungs-Geschwindigkeit und feinmotorische Koordinationsfähigkeit zeigte. Entgegen der Erwartung wirkte sich ein Ansprechen auf den Schlafentzug im Sinne einer Stimmungsverbesserung nicht positiv auf diese Leistungen aus. Bei den Gesunden zeigte sich durchgehend eine Tendenz zur Verschlechterung.

2.2.5 Weitere Wirkungen

Schlafdeprivation hat eine Vielzahl von Wirkungen auf den Organismus des Menschen, die hier nicht ausführlich darzustellen sind. Es soll lediglich die Thematik einer möglichen Schwächung der Immunabwehr bei nicht ausreichendem Schlaf thematisiert werden, da diese Befürchtung gelegentlich von Patienten geäußert wird. Die Befundlage ist nicht eindeutig, auch wegen der Unterschiedlichkeit der Zielparameter (Zytokine, NK-Zellen, Immunglobuline, Lymphozyten etc.). Bei tierexperimentellen Untersuchungen zeigt sich eine Schwächung der Abwehrlage bei protrahiertem Schlafentzug in Verbindung mit starken Stressoren (Everson 1993). Bei kurzzeitigem Schlafentzug wird kein Effekt (Renegar et al. 1998) oder sogar ein über Zytokine vermittelter positiver Effekt auf die Immunantwort vermutet (Renegar et al. 2000). Dabei erweist es sich stets als problematisch, dass Schlafentzug im Tierexperiment immer zwangsläufig mit Stress verbunden ist.

Untersuchungen am Menschen zeigten ebenfalls keine eindeutigen Resultate (Dinges et al. 1995). Ausgehend von Messungen der Aktivität von beispielsweise NK-Zellen scheint Schlafentzug eine unspezifische Immunantwort zu bewirken (Dinges et al. 1994, Born et al. 1997). Dauert der Schlafentzug jedoch länger an und wird er mit Stressoren gekoppelt, so zeigt sich eine Minderung der Immunaktivität. Dabei wurden verminderte Konzentrationen von Immunglobulinen und Leukozyten gemessen (Boyum et al. 1996). In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Interleukin 6 und dem Gefühl der Müdigkeit am Tag nach Schlafentzug gefunden (Voderholzer et al. 2001, Vgontzas et al. 1999). Eine relevante Schwächung der Immunabwehr nach einzelnen Nächten mit Schlafentzug muss also nach derzeitigem Wissen nicht befürchtet werden.

2.2.6 Moderierende Variablen

Das Ausmaß des Effektes eines Schlafentzugs bei gesunden Probanden wird von verschiedenen Faktoren moderiert. Koslowsky & Babkoff (1992) führten eine Metaanalyse von 27 Studien durch und fanden als konsistentestes Ergebnis eine negative Korrelation zwischen totalem Schlafentzug und kognitiver Leistungsfähigkeit. Die höchsten Korrelationen zeigten sich für Schlafdeprivation über 45 Stunden und für Aufgaben, die hohe Tempoanforderungen stellen und zudem fremdgesteuert sind. Deutlich geringere Beeinträchtigungen zeigten sich für Aspekte der Leistungsgenauigkeit, insbesondere bei eigengesteuerten Aufgaben, die ohne Zeitdruck bearbeitet wurden. Als weitere moderierende Variablen wurden identifiziert: Dauer, Schwierigkeits- und Komplexitätsgrad, Feedback, Durchführungsmodus, Vertrautheit mit der Aufgabe, Beteiligung von Gedächtnisleistungen (Johnson 1982). Eine Rolle spielen ferner Interesse und Motivation, situative Bedingungen sowie circadiane Verhaltensschwankungen und die Variable „Alter“. Bezüglich letzterer Variable ergab eine Studie von Brendel et al. (1990) das überraschende Ergebnis, dass Jüngere durch Schlafentzug hinsichtlich Stimmung und Vigilanz deutlich stärker beeinträchtigt wurden als Ältere.

2.2.7 Hypothesen zur Wirkung

Die weiterhin führende Hypothese zur Erklärung der kognitiven Leistungseinbußen durch Schlafentzug bei gesunden Probanden ist die sogenannte „Lapse“-Hypothese (z.B. Miculincer et al. 1989; Johnson 1982). Nach dieser Theorie bedingt ein Schlafentzug mit fortschreitender Dauer eine schrittweise Abnahme des Arousal-Niveaus. Somit werden die Ressourcen, die eine Versuchsperson zur Bewältigung einer Aufgabe nutzen kann, zunehmend reduziert. Nach dem Erreichen eines kritischen Niveaus geht das De-Arousal in kurze Schlafphasen („Microsleeps“) über, die sich in Reaktionsfehlern bzw. –auslassungen („lapses“) sowohl motorischer als auch mentaler Art manifestieren. Diese Kurzschlaf-

Episoden entsprechen in polysomnographischen Aufzeichnungen dem Schlafstadium 1. Die Häufigkeit ihres Auftretens nimmt mit der Dauer des Schlafentzugs zu, bis sich Microsleeps nach spätestens 72 Stunden ununterbrochener Wachzeit nicht mehr willentlich vermeiden lassen (Johnson 1982). Zwischen den in der Folge vermehrt auftretenden Lapses zeigt der Proband durchaus normale Leistung, die allerdings mehr und mehr schwankt. In einer älteren Studie von Williams et al. (1959) wird dieses Phänomen genauer veranschaulicht.

Mikulincer et al. (1989) versuchen, diese Lapse-Hypothese physiologisch zu fundieren. Beispielsweise verändert sich unter Schlafentzug der Anteil und die Amplitude des Alpha-Rhythmus im EEG, der allgemein als Korrelat für den Arousal-Zustand des Organismus angesehen wird. Ein weiteres Argument für die Annahmen der Theorie ist nach Mikulincer et al. die Beobachtung, dass Aspekte der Leistungsgenauigkeit in geringerem Umfang durch Schlafdeprivation betroffen sind, während die Leistungsgeschwindigkeit deutlich stärker beeinträchtigt wird.

Kjellberg (1977) vertritt einen alternativen Standpunkt aufgrund seiner Kritik, dass die Lapse-Hypothese lediglich eine Dimension des Schlafentzugseffektes betrachte, nämlich das De-Arousal. Insbesondere wird in Frage gestellt, dass allein der Schlafentzug diese Erniedrigung des Aktivierungszustandes herbeiführt, und dass dieses Phänomen den reinen Effekt von Schlafentzug darstellt. Vielmehr sollten die Auswirkungen von Schlafentzug als ein interaktiver Prozess zwischen der Schlafdeprivation an sich und verschiedenen situativen, schlafprovozierenden Faktoren beschrieben werden.

Kjellberg stützt sich mit dieser These unter anderem auf die Beobachtung, dass unter Schlafentzug die Präsentation eines repetitiven Stimulus stärker schlafinduzierend wirkt, der Einfluss des schlafprovozierenden Faktors

wird also potenziert. Zudem treten bereits vor dem Erscheinen der ersten „lapses“ Verschlechterungen der Leistungsfähigkeit auf, so dass diese Ausfälle keinesfalls die einzige Manifestation des erniedrigten Arousals darstellen, sondern eher dessen Resultat. Gestützt auf empirische Befunde betrachtet Kjellberg Aufmerksamkeitsdefizite als einen Haupteffekt des Schlafentzugs. Besonders charakteristisch ist danach eine verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf kritische Aspekte der Aufgabe oder Situation auszurichten und längerfristig aufrechtzuerhalten.

Aktuellere Forschungsbefunde weisen auf eine mögliche neurobiologische Basis für die kognitiven Defizite gesunder Personen unter Schlafentzug hin. Analog zu den neurophysiologischen Annahmen zum Zusammenhang zwischen Depression und Kognition werden die kognitiven Minderleistungen als Resultat vorübergehender Veränderungen des kortikalen Aktivierungsniveaus diskutiert.

Ein erster Bericht zu den Auswirkungen eines totalen Schlafentzugs auf den zerebralen Glucosestoffwechsel bei gesunden Probanden stammt von Wu et al. (1991). Mittels PET-Aufnahmen konnten sie nachweisen, dass Schlafdeprivation zu einer signifikanten Reorganisation der regionalen Stoffwechselaktivität im Gehirn führt. Es zeigte sich keine Erniedrigung des Gesamtmetabolismus, aber eine verminderte absolute Aktivität in Thalamus, Cerebellum, weißer Substanz und Basalganglien. Eine signifikante Beeinträchtigung in einer visuellen Vigilanzaufgabe war mit einer reduzierten Stoffwechselrate in den Basalganglien sowie thalamischen und limbischen Regionen korreliert.

Drummond et al. (2000) untersuchten den Effekt einer 35-stündigen Schlafdeprivation auf die zerebrale Aktivität während einer verbalen Lern- und Gedächtnisaufgabe mit der Methode des funktionellen MRI. Nach dem Schlafentzug war das freie Erinnern des gelernten Materials

erwartungsgemäß beeinträchtigt. Diese Minderleistung zeigte sich allerdings entgegen der Vermutung in einer verstärkten Aktivität präfrontaler und parietaler Cortexareale und war mit einer verringerten Beteiligung temporaler Regionen assoziiert. Die Autoren werten das Ergebnis als Hinweis auf dynamische, kompensatorische Veränderungen der zerebralen Aktivität nach Schlafentzug.

Der Einfluss katecholaminerger Neurotransmittersysteme auf diese veränderten Muster der Gehirnaktivität wird von McCann et al. (1999) diskutiert: es wird in Einklang mit den zitierten Ergebnissen der pharmakologischen Forschung vermutet, dass kognitive Beeinträchtigungen unter Schlafentzug zumindest teilweise auf die Interaktion mit verschiedenen Katecholaminen zurückzuführen sind.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Fragestellungen und Hypothesen

3.1.1 Grundlegende Überlegungen

Aus der großen Zahl an Daten, die im Rahmen der oben erwähnten umfangreichen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Studie erhoben wurden, wird hier nur eine begrenzte Menge analysiert. Ausgangspunkt für die vorliegende Analyse ist die erstaunliche, in der Literatur gut dokumentierte diametral entgegengesetzte Wirkung von Schlaf auf die Stimmung bei Gesunden im Vergleich zu Depressiven. Die physiologische Wirkung des Schlafs, wie sie sich bei Gesunden zeigt, ist positiv zu bewerten hinsichtlich einer Fülle von Funktionsbereichen, unter anderem der Stimmung/Befindlichkeit. Diese physiologische Funktion scheint bei depressiven Patienten (oder zumindest eines Teils von ihnen) ins Gegenteil verkehrt. Die Erforschung des paradoxen therapeutischen Schlafentzugs-Effektes könnte eine „via regia“ zur Aufklärung dieses offenbar pathologischen Mechanismus sein, der die physiologische Funktion des Schlafs ins Gegenteil verkehrt und dazu führt, dass Schlafentzug heilsam wirkt. In der vorliegenden Studie wurde erstmals eine kontinuierliche objektive (polysomnographische) Erfassung von Schlafen und Wachen während einer 40-stündigen Schlafentzugs-Periode durchgeführt. Das unterscheidet sie von den vorliegenden Studien zum therapeutischen Schlafentzug aus dem psychiatrischen Bereich. Somit haben wir die Möglichkeit, die Rolle manifest auftretenden intermittierenden Schlafs (mit Müdigkeit als möglicher intervenierender Variable) hinsichtlich der Stimmung nachzuweisen.

Alle Hypothesen zielen somit, auf die, den Verlauf der Zeitreihe „Stimmung“ während des 40stündigen „Schlafentzugs“-Zeitraums, ab.

3.1.2 Fragestellungen und Hypothesen im Einzelnen

3.1.2.1 Zur Stimmung (Zeitreihe 1):

HYPOTHESE 1: Die Stimmung Gesunder ist insgesamt besser als die Stimmung Depressiver

HYPOTHESE 2: Die Stimmung Gesunder verschlechtert sich, die Stimmung Depressiver verbessert sich

3.1.2.2 Zur Müdigkeit (Zeitreihe 2):

HYPOTHESE 3: Depressive sind insgesamt müder als Gesunde

HYPOTHESE 4: Die Müdigkeit der Gesunden wird stärker, die der Depressiven nimmt nicht zu.

HYPOTHESE 5: Die physiologischen Schwankungen der Vigilanz im Verlauf des Tages bleiben bei Gesunden und Depressiven in vergleichbarer Weise erhalten

3.1.2.3 Zum Schlaf (Zeitreihe 3):

HYPOTHESE 6: Gesunde haben weniger Spontanschlaf als Depressive

HYPOTHESE 7: Gesunde und Depressive zeigen keine Zu- oder Abnahme von Spontanschlaf im Verlauf der Studie

HYPOTHESE 8: Das Auftreten von Spontanschlaf entspricht bei Gesunden und Depressiven dem Tagesgang der Vigilanz

3.1.2.4 Zur Beziehung zwischen Stimmung und Schlaf

HYPOTHESE 9: Gesunde haben nach einem Drei-Stunden-Abschnitt, in dem Schlaf aufgetreten ist, ein höheres Niveau der Stimmung, im Vergleich zu den Ratings, die nach Abschnitten ohne Schlaf vorgenommen wurden

HYPOTHESE 10: Depressive haben nach einem Drei-Stunden-Abschnitt, in dem Schlaf aufgetreten ist, ein niedrigeres Niveau der Stimmung, im Vergleich zu den Ratings, die nach Abschnitten ohne Schlaf vorgenommen wurden.

3.1.2.5 Zur Beziehung zwischen Stimmung und Müdigkeit

HYPOTHESE 11: Bei Gesunden und Depressiven korrelieren Stimmung und Müdigkeit durchgehend

HYPOTHESE 12: Bei Gesunden ist diese Korrelation stärker als bei Depressiven

3.2 Methoden

3.2.1 Rahmen

Die hier dargestellten Ergebnisse wurden erhoben im Rahmen einer umfangreichen Studie, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wurde. Dementsprechend werden die verwendeten Methoden nur insoweit ausführlich dargestellt, als sie für das Verständnis der Teilfragestellung dieser Arbeit erforderlich sind. Andere Daten dieser Studie wurden bereits anderweitig publiziert (beispielsweise Wiegand et al. 2005; Brückner 2006; Brückner & Wiegand 2010; Müller 2001).

3.2.2 Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden insgesamt 36 Patienten eingeschlossen, welche zur stationären Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar waren. Bei den Patienten wurde entweder eine depressive Episode (ICD-10: F32), eine rezidivierende depressive Episode (F33) oder eine bipolare affektive Störung, gegenwärtig depressive Episode (F31) diagnostiziert. Das Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 18 und 70 Jahren. Der initiale Score in der Hamilton-Depressionsskala (21-Items-Version) der Patienten lag bei mindestens 18 von 65 möglichen Punkten.

Die Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von psychotischen Symptomen, eine aktuelle psychiatrische Comorbidität, relevante körperliche oder neurologische Begleiterkrankungen, akute Suizidalität, in der Anamnese erwähnte cerebrale Krampfanfälle oder das Auftreten von Krampfpotentialen im aktuellen EEG.

3.2.3 Gesunde Versuchspersonen

Die Gruppe der Gesunden bestand aus 24 freiwilligen Versuchspersonen, die teils aus dem Klinikpersonal, teils aus dem weiteren Bekannten- und Verwandtenkreis der an der Studie Beteiligten rekrutiert wurde. Alle waren frei von körperlichen oder psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bestand auch anamnestisch kein Hinweis auf eine frühere depressive Erkrankung.

3.2.4 Messungen

3.2.4.1 *Anamnestische und soziodemographische Daten*

Zur Erhebung der soziodemographischen Daten wurden Alter, Geschlecht, Schulbildung und Händigkeit der Probanden erfragt. Im Rahmen der psychiatrischen Behandlung wurde eine klinische Anamnese erfasst, welche die Krankheitsvorgeschichte (besonders im Bezug auf Dauer und Anzahl der depressiven Episoden), die soziobiographische Anamnese, somatische Erkrankungen, als auch eine Drogenanamnese beinhaltet.

3.2.4.2 *Psychopathometrische Skalen*

Als psychometrische Verfahren wurden folgende eingesetzt:

- Hamilton-Depressions-Skala, 21 Items (Hamilton 1969) (nur bei depressiven Patienten)
- Hamilton-Depressions-Skala, Kurzversion mit 6 Items nach Bech et al. (1975) (nur bei depressiven Patienten)
- Befindlichkeitsskala, Bf-S (von Zerssen 1973)

- Stanford Sleepiness Scale (Hoddes et al. 1973)
- Visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung von Stimmung und Müdigkeit in dreistündlichen Abständen (Aitken 1969)

Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD), ein weitverbreitetes Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades der Depression, wurde beim Einschluss in der 21-Items-Version benutzt. Als Einschlusskriterium musste der Patient mindestens 18 Punkte erreichen. Diese Skala misst vor allem die depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Schlafstörungen mit der Differenzierung zwischen Ein- oder Durchschlafstörungen oder morgendlichem Früherwachen, Arbeit, depressive Hemmung, Erregung, Angst (psychisch und körperlich), gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankung, Depersonalisation/Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Zum Einschluss in diese Studie wurde ein Mindestpunktwert von 18 Items bei maximal 65 möglichen Items gefordert. Dieser Punktwert orientiert sich an den Stichprobenergebnissen anderer Arbeitsgruppen wie denen von Robbins (1985). Im Rahmen der morgendlichen Fremdratings wurde die Kurzversion mit 6 Items (HAMD-6, Bech et al. 1975) verwendet. Diese Skala diente auch zur Beurteilung des Therapieerfolgs: als Responder wurden Patienten klassifiziert, die nach dem Schlafentzug eine Besserung um mindestens 50% im HAMD-6 (im Vergleich zum Messwert am Tag davor) erreichten. Das Festlegen einer prozentualen Besserung des HAMD-6 als Response-Kriterium hat sich in verschiedenen Studien bewährt, z.B. Wiegand & Zulley (1990) und Nissen et al. (2001).

Die antidepressive Medikation wurde im Zeitraum von sieben Tagen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie konstant gehalten. Aufgrund der Untersuchungen von Lauer und Pollmächer (1992) erwarteten wir nach

der Vorlaufphase von sieben Tagen keine neu auftretenden, medikationsbedingten Veränderungen des EEGs. Bis zum Abend vor Beginn der Schlafentzugsperiode war bei Bedarf eine Medikation mit Lorazepam (1 mg) erlaubt. Während des Schlafentzugszeitraums wurde keine hypnotisch wirksame Medikation gegeben.

3.2.4.3 Neuropsychologische Untersuchungen

Diese Untersuchungen spielen in der vorliegenden Arbeit keine Rolle; ihre Ergebnisse sind ausführlich bei Müller (2001) dargestellt und werden hier nur cursorisch aufgezählt:

- Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)
- California Verbal Learning Test (Delis et al 1987)
- Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp 1994)
- Zahlenverbindungstest (Oswald und Roth 1987)
- Farbe-Wort-Interferenztest (Bäumle 1985)
- kinematische Bewegungsanalyse der feinmotorischen Koordination am Digitalisiertablett (Mai und Marquardt 1999).

3.2.4.4 Schlafaufzeichnung

Es erfolgte eine kontinuierliche Ableitung des Elektroenzephalogramm mit zwei Kanälen (C3-A2 und C4-A1), des Elektrookulogramms und des Elektromyogramm des M. mentalis über vierzig Stunden statt. Diese Messanordnungen entsprachen einer normalen polysomnographischen Untersuchung. Zur Aufzeichnung wurde ein mobiles polysomnographisches Aufzeichnungssystem (Handy-Brain) der Firma Schwarzer verwendet. Die Daten entsprechend dem Manual von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet.

3.2.4.5 Aktometrie

Bei Patienten und Probanden wurden kontinuierlich Bewegungsdaten mittels Aktometrie (piezoelektrischer Beschleunigungsmesser am Handgelenk) erfasst (Ancoli-Israel 2003). Die aus diesen Messungen resultierenden Daten wurden an anderer Stelle bereits dargestellt (Brückner 2006; Brückner & Wiegand 2010). Deshalb soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden.

3.2.5 Untersuchungsablauf

Patienten

Vor Studienbeginn wurden Anamnese und soziodemographische Daten erhoben, die Diagnose gestellt und die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. 36 Patienten, die wegen einer depressiven Erkrankung in der Klinik für Psychiatrie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München stationär behandelt wurden und seit mindestens einer Woche unter konstanter antidepressiver Medikation standen, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der Studie informiert. Es wurde viel Wert darauf gelegt, durch diese Information keine unrealistischen Erwartungen an die Schlafentzugs-Behandlung zu wecken. Die „Botschaft“ war: Bei manchen Patienten hilft eine Nacht Schlafentzug vorübergehend, bei anderen nicht. Als wesentlicher Zweck der Studie wurde wahrheitsgemäß die kontinuierliche Erfassung des Schlaf-EEGs als zentrale wissenschaftliche Zielsetzung dargestellt. Auch im weiteren Verlauf der Studie versuchten alle Beteiligten, die Erwartungs- bzw. Versuchsleitereffekte möglichst zu vermeiden; so wurde beispielsweise keinerlei Information über Zwischenergebnisse der laufenden Untersuchungen gegeben.

Nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Patienten aufgefordert, von 7:00 Uhr des kommenden Tages bis 23:00 Uhr des darauffolgenden Tages kontinuierlich wach zu bleiben und die

Station nicht zu verlassen. Das Pflegepersonal wurde angewiesen, die Patienten beim Wachbleiben zu unterstützen. Zur Beschäftigung waren körperlich nicht anstrengende Aktivitäten wie Lesen, Fernsehen oder Spaziergehen erlaubt. Genussmittel wie Kaffee oder schwarzer Tee wurden nur in geringem Maße erlaubt, der Konsum von Alkohol war strikt untersagt.

Am Tag 1 wurden die Patienten um 7:00 Uhr geweckt. Nach der Morgentoilette wurden die Elektroden für die Schlafregistrierung angebracht und die kontinuierliche Aufzeichnung gestartet (bis 23 Uhr am Tag 2). Von 8 Uhr des ersten Tages an schätzten die Patienten ihre Stimmung und ihre Müdigkeit auf jeweils einer visuellen Analogskala alle 3 Stunden ein (14 Messzeitpunkte, bis 23 Uhr an Tag 2). Alle Schätzungen erfolgten auf einem Blatt, so dass die Patienten ihre vorhergehenden Schätzungen sehen konnten. Etwa um 9 Uhr erfolgte eine Fremdbeurteilung der Depressivität mit Hilfe der HAMD-6; auch die Befindlichkeitsskala und die Stanford-Schläfrigkeitsskala wurden den Patienten etwa zu diesem Zeitpunkt vorgelegt. Etwa um 10 Uhr am Tag 1 erfolgte die neuropsychologische Untersuchung. Um 21 Uhr am Abend des Tages 1 schätzten die Patienten erneut ihre Befindlichkeit auf der Bf-S ein. Um 9 Uhr am Tag 2, nach der durchwachten Nacht, erfolgte erneut ein Fremdrating mittels der HAMD-6 sowie die Erfassung von Befindlichkeit und Müdigkeit mittels Bf-S und Stanford-Schläfrigkeitsskala. Um 10 Uhr erfolgte eine weitere neuropsychologische Untersuchung. Um 21 Uhr am Abend von Tag 2 wurde letztmalig die Bf-S ausgefüllt; um 23 Uhr erfolgten die letzten Ratings auf den visuellen Analogskalen für Stimmung und Müdigkeit, die Elektroden wurden entfernt; die Studie war damit für den Patienten beendet, er konnte sich schlafen legen.

Gesunde Probanden

Es wurden 24 gesunde Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen. Die Studie lief bei ihnen ab wie bei den Patienten, mit folgenden Ausnahmen: die Probanden verbrachten die Nächte zu Hause, jedoch unter den gleichen Auflagen wie die Patienten (z.B. kein Alkoholgenuss). Bei den Probanden entfiel die Depressivitäts-Ratings auf der Hamilton-Depressionsskala.

3.2.6 Statistische Auswertung

3.2.6.1 Deskriptive Statistik, Mittelwertsvergleiche und Mehrfeldertafeln

Die meisten Berechnungen erfolgten mittels des Programms SPSS (Version 15.0). Gruppenunterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen wurden mittels T-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Die Prüfung auf Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts und Bildungsstandes erfolgten mit Hilfe von Fisher's exaktem Test. Gruppenunterschiede hinsichtlich der Zeitreihen Stimmung, Müdigkeit und Schlafdauer erfolgten durch T-Tests für unabhängige Stichproben. Angesichts der multiplen Testungen wurden die Signifikanzbestimmungen für jede Zeitreihe Bonferroni-adjustiert. Für die Berechnung der Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Schlaf und dem Ansprechen auf die Behandlung wurden Vierfeldertests durchgeführt; die Signifikanz wurde mittels Fisher's exaktem Test bestimmt. Das Signifikanzniveau für alle beschriebenen Untersuchungen wurde auf 5% (zweiseitig) festgesetzt.

3.2.6.2 Zeitreihenanalysen

Zur genaueren Analyse von Niveauunterschieden, Trends und Trend-Unterschieden wurden Zeitreihenanalysen mittels des Programms „R“ Version 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Zur Analyse wurden die Daten folgendermaßen aufbereitet:

Der erste und letzte Messzeitpunkt jeder Zeitreihe wurde weggelassen, da hier sehr viele fehlende Werte für Stimmung und Müdigkeit vorhanden waren. In der Zeitreihe „Stimmung“ wurden 3 fehlende Werte geschätzt („last observation carry-forward analysis“).

Zur Charakterisierung der Veränderungen über die Zeit und die für die Veränderung relevanten Faktoren wurden gemischte Effekt-Modelle angewendet. Die Veränderungen über die Zeit wurden mittels B-Splines modelliert, um die nonlinearen Beziehungen angemessen wiederzugeben. Korrelationskoeffizienten pro Zeitpunkt wurden berechnet mit Konfidenzintervallen von 95% zur Analyse kontinuierlicher Variablen über die Zeit.

Alle statistischen Analysen bedienten sich eines Signifikanzniveaus von 5% (zweiseitig).

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

		Depressive Patienten (n = 36)		Gesunde Probanden (n = 24)		p
		N	%	N	%	
Geschlecht	männlich	15	41,7	11	45,8	.80
	weiblich	21	58,3	13	54,2	
Schulabschluss	Haupt/Volksschulabschluss	7	19,4	4	16,7	.82
	Realschulabschluss	14	38,9	8	33,3	
	Abitur	15	41,7	12	50,0	
Diagnose nach ICD-10	F31.3	2	5,6	-	-	
	F32.1	4	11,1	-	-	
	F32.2	8	22,2	-	-	
	F33.1	10	27,8	-	-	
	F33.2	12	33,3	-	-	
Wurde zuvor schon therapeutischer Schlafentzug	nein	25	69,4	-	-	
	Ja	11	30,6	-	-	

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe (1)

p = Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern, Fisher's exakter Test

	Depressive Patienten (n = 36)		Gesunde Versuchspersonen (n = 24)		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter (Jahre)	54,0	11,9	45,0	9,3	.002
Anfänglicher HAMD-21-Score	25,2	4,9	-	-	-
Zeit seit Ersterkrankung (Monate)	118,3	143,7	-	-	-
Anzahl früherer depressiver Episoden	3,8	4,7	-	-	-
Anzahl früher stationärer Aufenthalte wegen Depression	1,3	2,6	-	-	-
Ausgangswert Befindlichkeitsskala (Bf-S) (Tag 1, 09:00 Uhr)	36,6	12,5	5,9	6,0	.000
Ausgangswert Stanford Sleepiness Scale (SSS) (Tag 1, 09:00 Uhr)	3,6	1,1	1,4	0,5	.000

Tabelle 2: Beschreibung der Stichprobe (2)

SD = Standardabweichung. p = Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden, T-Tests für unabhängige Stichproben

In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die wesentlichen Charakteristika der untersuchten Stichproben aufgeführt. Die Gruppe *depressiver Patienten* bestand aus 36 Personen (15 männlich, 21 weiblich), das mittlere Lebensalter betrug 54 Jahre, entsprechend dem Häufigkeitsgipfel affektiver Störungen. Der mittlere initiale Score in der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD-21) spiegelt mit 25,2 Punkten eine deutlich ausgeprägte depressive Symptomatik wieder. Auch die übrigen in Tabelle 2 aufgeführten klinischen Daten zeigen keine Besonderheiten. Die Aufgliederung nach Schulabschlüssen zeigt, dass die Stichprobe diesbezüglich vermutlich nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist; hier spiegeln sich die besonderen Selektionsbedingungen einer psychiatrischen Universitätsklinik. Nur ein Patient litt an einer bipolaren affektiven Störung (Gruppe F31), die Mehrzahl hatte die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Episode (Gruppe F33). Nur 11 der Patienten hatten bereits Erfahrung mit therapeutischem Schlafentzug.

Die Gruppe der *gesunden Versuchspersonen* umfasste 24 Personen (11 männlich, 13 weiblich; die Geschlechterverteilung wich nicht signifikant von der bei den depressiven Patienten ab), das mittlere Lebensalter betrug 45 Jahre und lag damit signifikant unter dem der depressiven Patienten. Auf die Bedeutung dieses Unterschiedes für die Interpretation der Ergebnisse wird in der Diskussion eingegangen. Auch die gesunden Versuchspersonen hatten überdurchschnittliche Schulabschlüsse und unterschieden sich hierin nicht von den depressiven Patienten. Die Ausgangswerte in der Befindlichkeitsskala und der Stanford-Schläfrigkeitsskala waren erwartungsgemäß wesentlich besser als bei den depressiven Patienten.

4.2 Verlauf der Stimmung

Tabelle 3 zeigt den Verlauf der auf einer visuellen Analogskala alle drei Stunden erfassten *Stimmung* für die depressiven Patienten und die gesunden Versuchspersonen.

	Zeitpunkt	08/1	11/1	14/1	17/1	20/1	23/1	02/2	05/2	08/2	11/2	14/2	17/2	20/2	23/2
Depressive (n = 36)	MW	35,2	38,2	42,2	42,9	45,0	42,9	43,7	42,7	41,9	45,1	49,2	52,2	54,1	49,3
	SD	17,5	21,8	22,6	23,5	25,0	24,8	22,8	19,7	21,8	23,3	22,2	22,0	21,6	20,4
Gesunde (n=24)	MW	-	83,5	80,5	81,4	82,5	81,0	71,1	63,1	64,1	72,1	66,1	56,5	71,7	-
	SD	-	13,8	17,3	14,9	17,0	14,7	22,7	26,6	27,2	23,6	23,3	23,7	22,4	-
P		-	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.01	.03	.00	-

Tabelle 3: Verlauf der Stimmung (Depressive vs. Gesunde)

Daten aus der visuellen Analogskala für Stimmung (Minimum: 0 = sehr schlechte Stimmung; Maximum: 100 = sehr gute Stimmung).

Zeitpunkt: Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1); MW = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

p: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Depressiven und Gesunden, T-Tests für unabhängige Stichproben (Bonferroni-adjustiert)

Die für jeden einzelnen Zeitpunkt durchgeführten Mittelwertsvergleiche ergeben durchgehend signifikante Unterschiede; depressive Patienten schätzen ihre Stimmung somit zu jedem Zeitpunkt des Versuchszeitraums signifikant schlechter ein als gesunde Versuchspersonen.

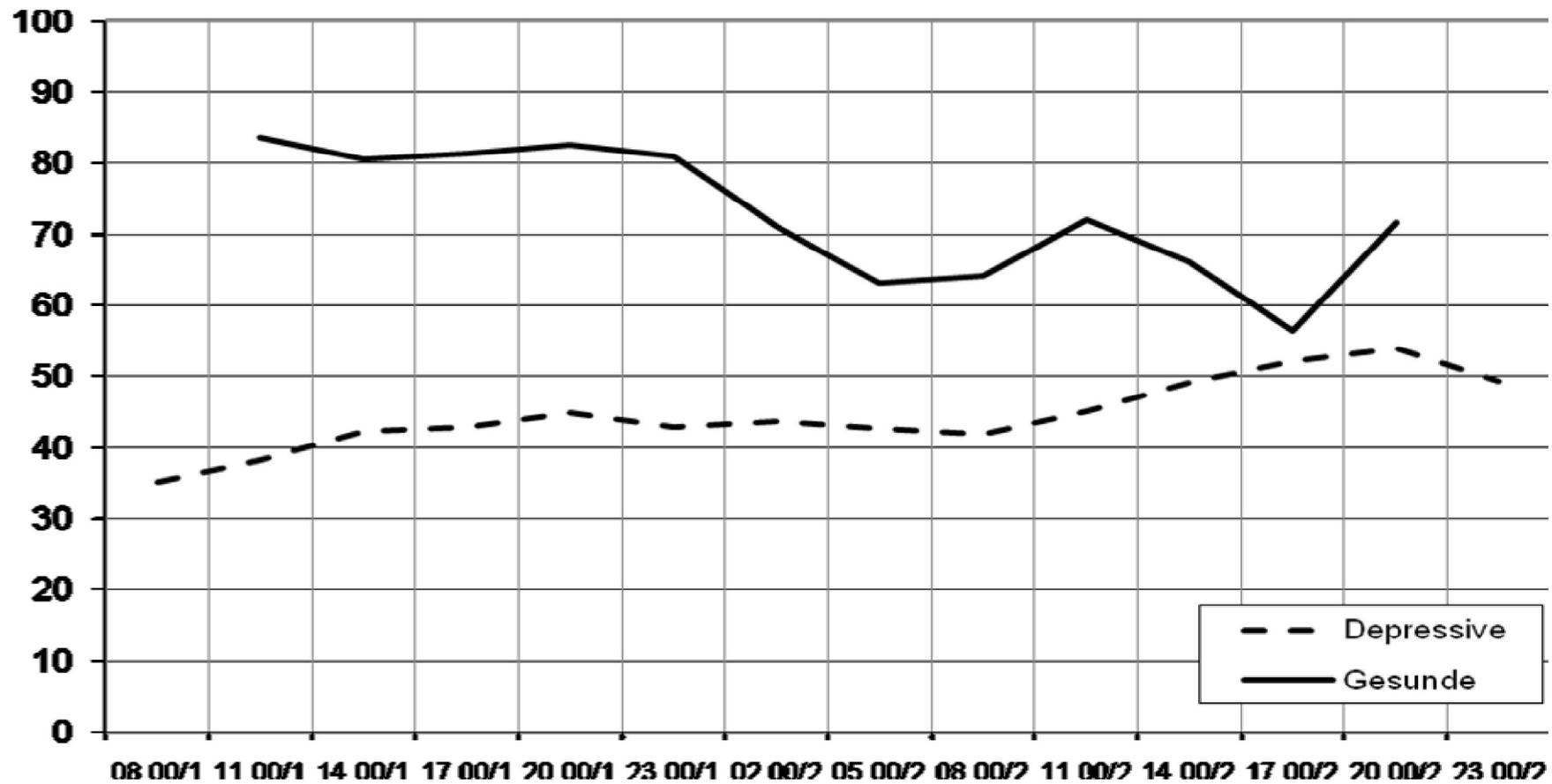


Abbildung 1: Stimmungsverlauf bei Depressiven und Gesunden

Ordinate: VAS = visuelle Analogskala für Stimmung (Minimum: 0 = sehr schlechte Stimmung; Maximum: 100 = sehr gute Stimmung).

Abszisse: Zeitpunkt der Datenerhebung, Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1)

Abbildung 1 veranschaulicht die Daten der Tabelle 3. Erwartungsgemäß haben die Gesunden initial hohe Werte für die Stimmung; diese verschlechtert sich jedoch weitgehend kontinuierlich im Verlauf des Schlafentzugs-Zeitraums. Die depressiven Patienten beginnen mit einem niedrigen Stimmungsniveau, das sich allmählich im weiteren Verlauf bessert und sich gegen Schluss der Studie dem Niveau der Gesunden annähert.

Die Zeitreihenanalyse erbrachte (a) einen signifikanten Niveauunterschied zwischen den Gruppen; (b) eine signifikante Veränderung über die Zeit für beide Gruppen und (c) eine signifikante Gegenläufigkeit dieser Veränderung.

Tabelle und Abbildung bestätigen somit die aus der Literatur bekannte Gesetzmäßigkeit, dass Schlafentzug bei gesunden Versuchspersonen die Stimmung verschlechtert, während sie bei depressiven Patienten zu einer Verbesserung führt. Das gilt für die Gesamtgruppe der Depressiven; Responder und Nonresponder sind hier nicht getrennt dargestellt.

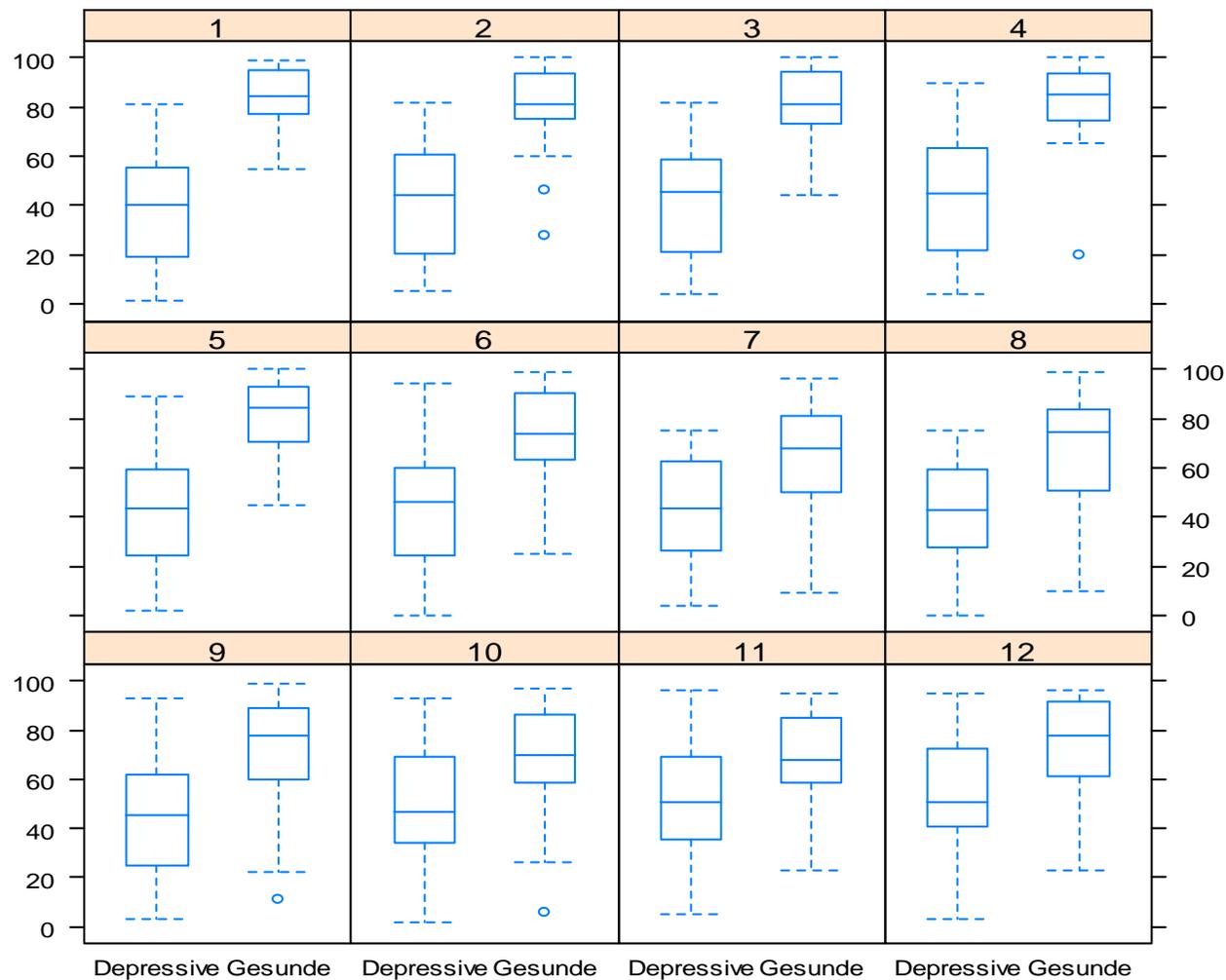


Abbildung 2:

Stimmungsunterschiede zu den verschiedenen Zeitpunkten

Die Zahlen 1 bis 12 beziehen sich auf die in die Zeitreihenanalyse einbezogenen dreistündlichen Messzeitpunkte von Tag 1, 11 Uhr bis Tag 2, 20 Uhr. Dargestellt sind die jeweiligen Mediane, die Quartile (obere und untere Hälften der Boxen), Minima und Maxima sowie etwaige „Ausreißer“ (einzelne kleine Punkte).

Tabelle 4 gibt für die Gruppe der depressiven Patienten die Stimmungswerte für Responder vs. Nonresponder wieder.

	Zeitpunkt	08/1	11/1	14/1	17/1	20/1	23/1	02/2	05/2	08/2	11/2	14/2	17/2	20/2	23/2
Responder	MW	36,3	39,3	42,1	47,2	48,4	45,8	45,7	46,9	48,8	48,5	52,4	51,6	56,8	49,9
	SD	15,1	20,7	21,6	21,1	23,8	27,1	25,8	20,5	20,8	22,7	20,2	22,3	22,4	24,3
Nonresponder	MW	33,4	36,4	42,4	36,1	39,8	38,4	40,6	36,2	30,9	39,7	44,1	53,2	49,9	48,6
	SD	21,3	24,0	15,0	26,1	26,7	21,0	17,5	17,1	19,2	24,1	25,0	22,3	20,4	16,0
P		.64	.71	1.00	.17	.32	.39	.52	.12	.01	.28	.28	.83	.36	.90

Tabelle 4: Verlauf der Stimmung bei depressiven Patienten: Responder vs. Nonresponder

Daten aus der visuellen Analogskala für Stimmung (Minimum: 0 = sehr schlechte Stimmung; Maximum: 100 = sehr gute Stimmung).

Zeitpunkt: Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1); MW = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

p: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Respondern und Nonrespondern, T-Tests für unabhängige Stichproben (Bonferroni-adjustiert)

Bei den Respondern (die Zuordnung zu diesen Gruppen erfolgte aufgrund des Fremdratings am Morgen des 2.Tages um 9 Uhr) war ein Stimmungsanstieg schon am Abend vor der Schlafentzugsnacht deutlich erkennbar. Bis zum nächsten Spätnachmittag lagen die Responder in ihrer Stimmung über den Nonrespondern, ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch lediglich für den Zeitpunkt 08:00 Uhr am Morgen nach der Schlafentzugsnacht. Die Nonresponder blieben in ihrer Stimmung die ganze Nacht und den folgenden Vormittag hindurch auf einem niedrigen Niveau, zeigten jedoch danach eine stetige Stimmungsaufhellung und unterscheiden sich am Abend des Tages nicht mehr wesentlich von den Respondern. Die Zeitreihenanalyse zeigt keinen signifikanten Niveauunterschied zwischen Respondern und Nonrespondern.

Es ist bemerkenswert, dass das Maximum an Unterschiedlichkeit fast genau zu dem Zeitpunkt erkennbar wird, zu dem auch die Dichotomisierung in Responder und Nonresponder erfolgte. Im Rahmen der Diskussion wird auf diesen Punkt (der die Sinnhaftigkeit eben dieser Dichotomisierung in Frage stellt) näher eingegangen.

4.3 Verlauf der Müdigkeit

	Zeitpunkt	08/1	11/1	14/1	17/1	20/1	23/1	02/2	05/2	08/2	11/2	14/2	17/2	20/2	23/2
Depressive (n=36)	MW	42,1	50,8	51,5	55,8	44,6	55,6	42,1	31,0	37,1	48,0	45,9	51,9	49,3	42,7
	SD	28,6	26,3	27,3	25,2	25,8	27,4	30,0	25,4	26,8	26,9	25,8	26,3	30,0	33,0
Gesunde (n = 24)	MW	-	77,8	70,0	74,1	78,3	73,2	56,3	43,0	54,1	61,0	47,9	46,8	54,0	-
	SD	-	19,3	24,9	20,6	19,6	23,7	27,3	26,8	26,4	24,8	27,4	26,4	29,7	-
P		-	.00	.01	.00	.00	.00	.07	.08	.02	.06	.78	.47	.52	-

Tabelle 5: Verlauf der Müdigkeit (Depressive vs. Gesunde)

Daten aus der visuellen Analogskala für Müdigkeit (Minimum: 0 = sehr große Müdigkeit; Maximum: 100 = sehr geringe Müdigkeit).

Zeitpunkt: Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1); MW = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

p: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Depressiven und Gesunden, T-Tests für unabhängige Stichproben (Bonferroni-adjustiert)

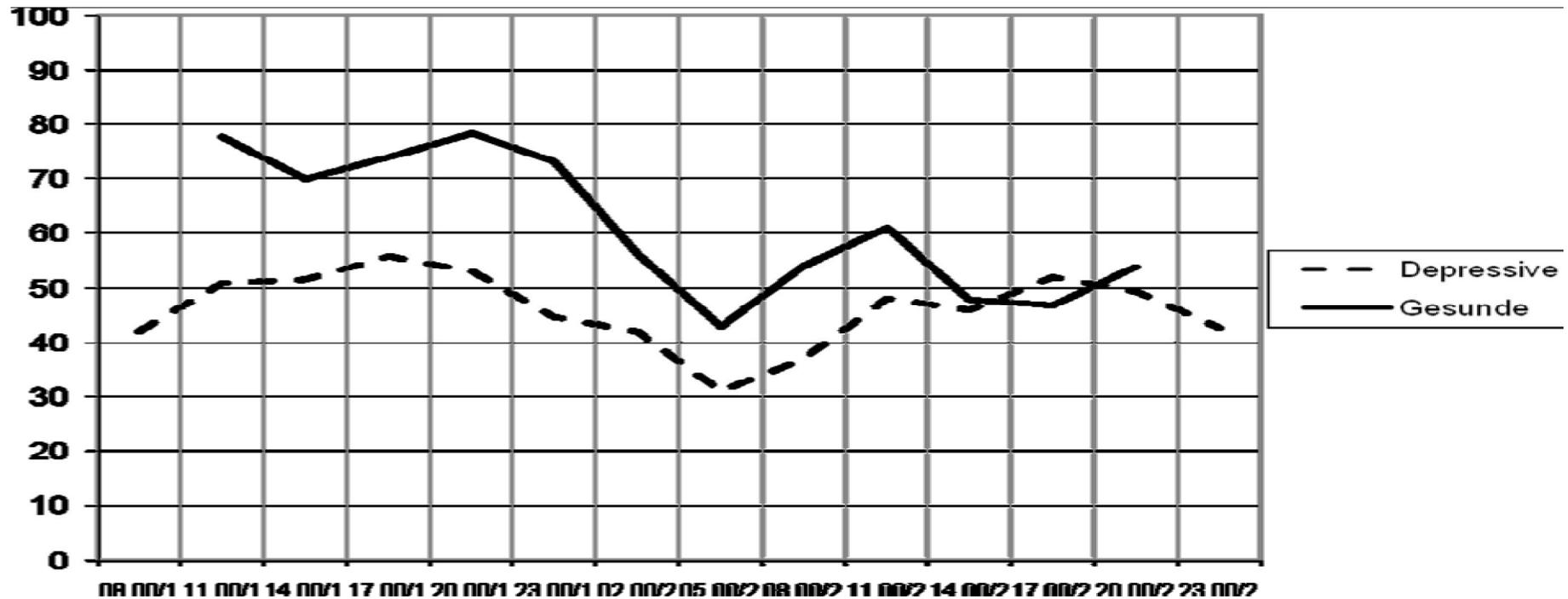


Abbildung 3: Verlauf der Müdigkeit bei Depressiven und Gesunden

Ordinate: VAS = visuelle Analogskala für Müdigkeit (Minimum: 0 = sehr müde; Maximum: 100 = sehr wach).

Abszisse: Zeitpunkt der Datenerhebung, Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1)

Tabelle 5 und Abbildung 3 demonstrieren die zunehmende Müdigkeit der gesunden Versuchspersonen während des Versuchszeitraums (in der Zeitreihenanalyse ist dieser Trend signifikant), während die depressiven Patienten schon

auf einem niedrigeren Vigilanzniveau „starten“ und im weiteren Verlauf keinen wesentlichen Trend zeigen (der Niveau-Unterschied ist ebenfalls zeitreihenanalytisch signifikant). Auffällig sind die weitgehend synchronen Schwankungen bei Gesunden und Depressiven, die in etwa den aus der Literatur bekannten Daten zum zirkadianen Müdigkeitsverlauf entsprechen (maximale Müdigkeit nachts, zwei kleinere Müdigkeits“gipfel“ um die Mittagszeit).

Tabelle 6 zeigt die Müdigkeitsdaten der Gruppe depressiver Patienten, aufgeteilt nach Respondern und Nonrespondern.

	Zeitpunkt	08/1	11/1	14/1	17/1	20/1	23/1	02/2	05/2	08/2	11/2	14/2	17/2	20/2	23/2
Responder	MW	37,6	47,5	47,4	53,6	55,4	44,3	46,0	36,8	43,4	47,1	49,6	51,6	47,6	42,8
	SD	25,1	24,1	25,5	22,3	23,2	26,2	29,1	24,1	26,2	26,9	24,6	26,2	28,3	37,6
Nonresponder	MW	49,4	55,9	58,0	59,2	49,4	45,1	36,0	21,9	27,1	49,5	40,1	52,5	51,9	42,6
	SD	33,1	29,7	29,8	29,7	29,9	30,4	31,5	25,6	25,5	27,9	27,5	27,5	25,5	29,3
P		.64	.71	.97	.17	.32	.39	.52	.12	.01	.28	.28	.83	.36	.90

Tabelle 6: Verlauf der Müdigkeit bei depressiven Patienten: Responder vs. Nonresponder

Daten aus der visuellen Analogskala für Müdigkeit (Minimum: 0 = sehr müde; Maximum: 100 = sehr wach).

Zeitpunkt: Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1); MW = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

p: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Respondern und Nonrespondern, T-Tests für unabhängige Stichproben (Bonferroni-adjustiert)

Nonresponder sind zu Beginn des Versuchszeitraums wacher als Responder, werden dann jedoch im Verlaufe des Abends und der Nacht deutlich müder. Der Unterschied wird jedoch nur zum einem Zeitpunkt signifikant (8 Uhr am Morgen des 2.Tages). Im Verlaufe des 2.Tages steigt ihre Vigilanz wieder an und erreicht am Ende das Niveau der Responder. Zeitreihenanalytisch zeigt sich weder ein Niveau- noch ein Trendunterschied.

4.4 Verlauf der Schlafepisoden-Dauer

	Zeitraum	08 - 11/1	11 - 14/1	14 - 17/1	17 - 20/1	20 - 23/1	23 - 02/2	02 - 05/2	05 - 08/2	08 - 11/2	11 - 14/2	14 - 17/2	17 - 20/2	20 - 23/2
Depressive (n=36)	MW	0,4	51,7	440,7	340,8	192,8	143,2	507,6	1096,7	138,5	738,5	190,7	2,6	0,0
	SD	1,8	136,1	1000,1	1135,5	806,1	423,9	1470,2	1813,6	374,6	1441,7	470,9	9,0	0,0
Gesunde (n=24)	MW	0,0	1,8	204,5	87,4	9,5	186,9	292,4	151,3	97,5	428,1	139,6	163,4	0,0
	SD	0,0	8,7	998	390,3	35,5	827,7	930,5	283,5	210,1	1348,5	422,6	350	0,0
P		.33	.08	.41	.30	.27	.81	.55	.02	.64	.45	.70	.04	

Tabelle 7: Verlauf der Dauer von Schlafepisoden (Depressive vs. Gesunde)

Daten aus kontinuierlicher polysomnographischer Schlaf-Erfassung, jeweils summiert über 3 Stunden, in Sekunden.

Zeitpunkt: Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1); MW = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

p: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Depressiven und Gesunden, T-Tests für unabhängige Stichproben (Bonferroni-adjustiert)

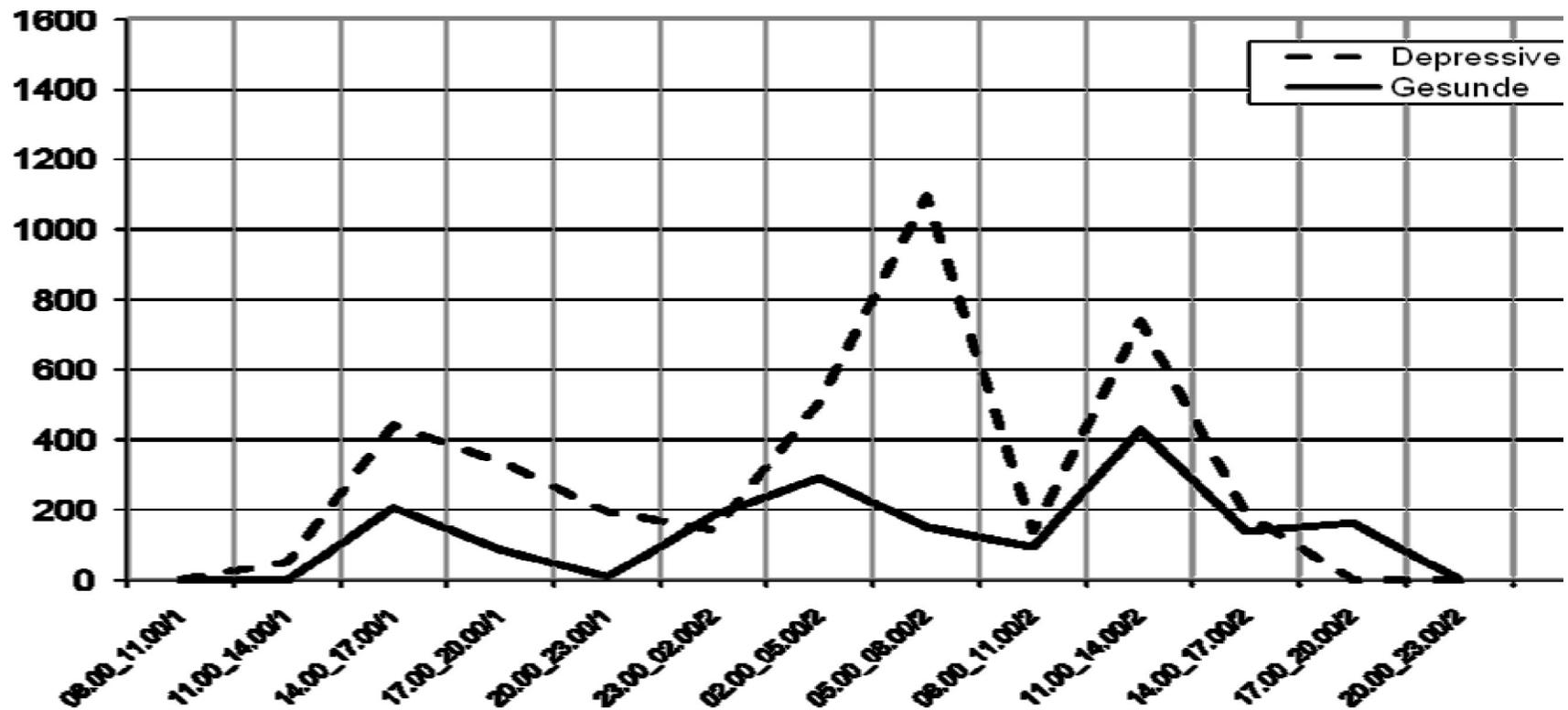


Abbildung 4: Verlauf der Schlafepisoden-Dauer bei Depressiven und Gesunden

Ordinate: Summierte Zeitdauer (in Sekunden) von Schlafepisoden während des betreffenden 3-Stunden-Zeitraums.

Abszisse: Drei-Stunden-Zeiträume, über die die Schlafepisoden summiert wurden

Die Zeitreihe der Schlafepisoden-Dauer zeichnet sich durch erhebliche Schwankungen und interindividuelle Unterschiede aus (erkennbar an den extremen Standardabweichungen in Tabelle 7). Insgesamt kommt es bei Depressiven zu längerem intermittierendem Schlaf; dieser Unterschied ist besonders deutlich erkennbar zu den Zeitpunkten der Müdigkeitsmaxima (s.o.), wird aber nur morgens um 8 Uhr am Tag 2 signifikant. Am Abend dieses Tages, kurz vor Ende der Studie, kommt es zu einer Umkehrung: die Gesunden haben zwischen 17 und 20 Uhr signifikant mehr Schlaf.

Die Zeitreihenanalyse (deren Aussagekraft in diesem Fall wegen der extremen Unstetigkeit der Daten eingeschränkt ist) erbrachte keinen signifikanten Niveau-Unterschied und keinen Hinweis auf einen Trend.

Tabelle 8 teilt die Depressiven wieder in Responder und Nonresponder ein; ganz offensichtlich zeigen Nonresponder ein durchgehend höheres Maß an intermittierendem Schlaf als Responder. Zu keinem Zeitpunkt erreicht der Unterschied jedoch das Signifikanzniveau, und auch die Zeitreihenanalyse erbrachte keinen signifikanten Niveauunterschied.

Responder	MW	0,68	83,2	704,5	53,1	34,6	0,0	0,0	819,9	42,5	267,0	45,6	0,0	0,0
	SD	2,5	177,3	1308,7	191,4	124,8	0,0	0,0	1958,5	104,3	812,7	150,0	0,0	0,0
Nonresponder	MW	0,0	17,6	154,9	652,5	364,1	298,4	1057,4	1396,5	242,5	1249,2	347,9	5,5	0,0
	SD	0,0	60,9	377,3	1602,9	1157,3	584,4	2020,3	1674,4	521,1	1807,6	638,3	12,8	0,0
P		.35	.24	.18	.19	.32	.08	.07	.44	.19	.09	.11	.14	./.

Tabelle 8: Verlauf der Dauer von Schlafepisoden bei depressiven Patienten (Responder vs. Nonresponder)

Daten aus kontinuierlicher polysomnographischer Schlaf-Erfassung, jeweils summiert über 3 Stunden, in Sekunden.

Zeitpunkt: Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1); MW = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

p: Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen Depressiven und Gesunden, T-Tests für unabhängige Stichproben (Bonferroni-adjustiert)

4.5 Beziehung zwischen Stimmung und Schlaf

Nach der bisherigen isolierten Betrachtung der einzelnen Zeitreihen sollen nun die Beziehungen zwischen den Reihen analysiert werden. Hier geht es ja um die zentralen Fragestellungen dieser Arbeit: welche Beziehungen bestehen zwischen Stimmung und Schlaf?

Abbildung 5 gibt für gesunde Versuchspersonen und für depressive Patienten für jeden Messzeitpunkt die mittlere Stimmung wieder, und zwar in Abhängigkeit davon, ob in den vorangegangenen drei Stunden Schlaf aufgetreten war (durchgezogene Linie) oder nicht (gestrichelte Linie). Bei Depressiven wie bei Gesunden folgen auf Schlafepisoden ganz überwiegend schlechte Stimmungs-Beurteilungen; der Unterschied wird jedoch augenfällig erst vom späten Abend des ersten Tages an und bleibt bis zum nächsten Abend bestehen. Bei Gesunden ist dieser Unterschied signifikant; bei depressiven Patienten wird das Signifikanzniveau verfehlt ($p = 0.08$). Es ist bemerkenswert, dass auch die Gesunde offenbar (soweit im nachfolgenden Stimmungs-Rating erkennbar) nicht von intermittierendem Schlaf profitieren – erwartungsgemäß sollte dies nur für die Depressiven gelten. Wir werden dieses Ergebnis später ausführlich diskutieren.

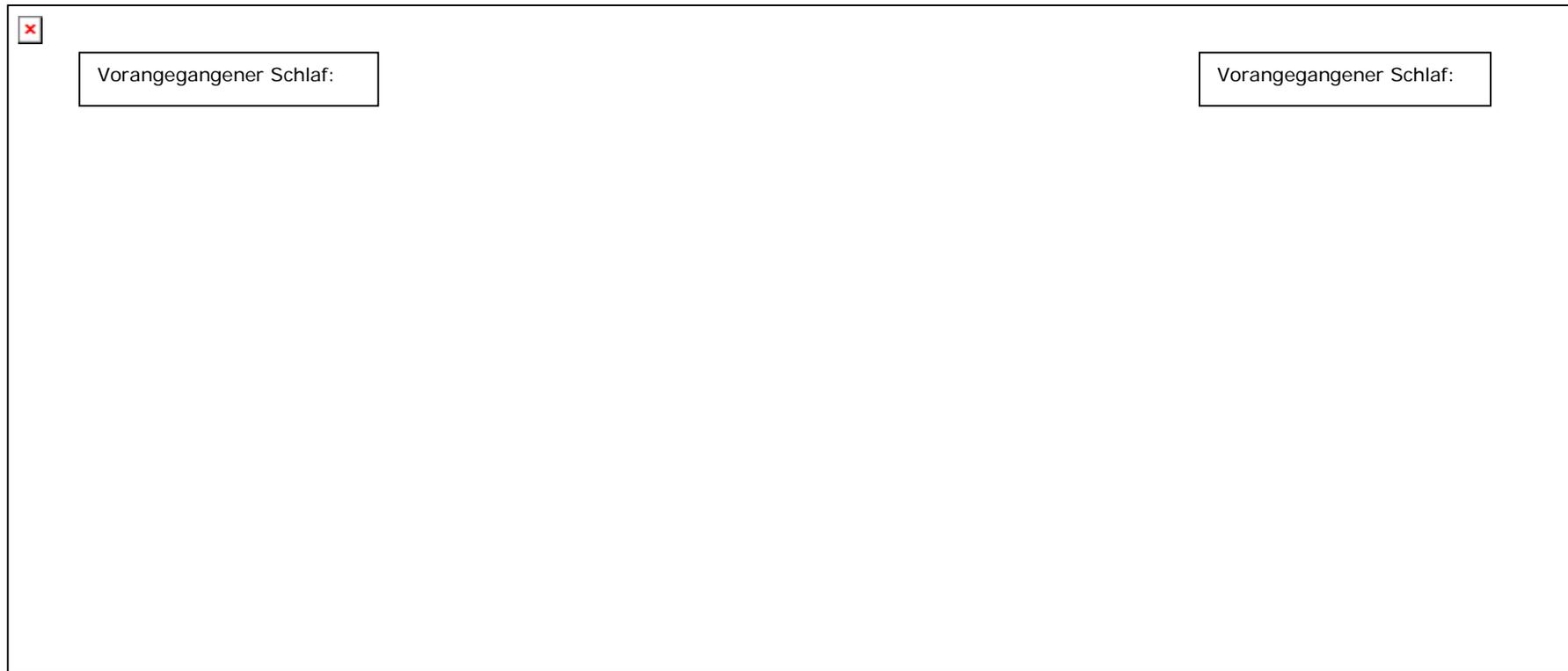


Abbildung 5: Stimmung in Abhängigkeit von vorausgegangenem Schlaf

Ordinate: VAS = visuelle Analogskala für Stimmung (Minimum: 0 = sehr schlechte Stimmung; Maximum: 100 = sehr gute Stimmung).

Abszisse: Zeitpunkt der Datenerhebung, Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1)

	Gesamter Zeitraum		tags vor Schlafentzug 08:00-23:00		nachts 23:00–08:00		tags nach Schlafentzug 08:00-23:00	
	Schlaf	Kein Schlaf	Schlaf	Kein Schlaf	Schlaf	Kein Schlaf	Schlaf	Kein Schlaf
Responder	10	12	7	15	5	17	7	15
Nonresponder	11	3	4	10	11	3	9	5
Signifikanz	.08		1.0		.00		.09	

Tabelle 9: Verlauf der Dauer von Schlafepisoden bei depressiven Patienten (Responder vs. Nonresponder)

Anzahl der Responder und Nonresponder, die während des jeweiligen Zeitraums geschlafen haben („Schlaf“) oder überhaupt nicht geschlafen („kein Schlaf“) haben.

Tabelle 9 demonstriert, dass nur für den Nachtzeitraum (23 bis 8 Uhr) eine signifikant unterschiedliche Verteilung von Respondern und Nonrespondern in Bezug auf „Schläfer“ und „Nichtschläfer“ besteht. Für den Tag vor der Schlafentzugsnacht besteht völlige Gleichverteilung, während am Tage nach der Schlafentzugsnacht (wie auch für den Gesamtzeitraum) lediglich ein Trend dahingehend zu beobachten ist, dass Nonresponder häufiger zu den „Schläfern“ gehören.

4.6 Beziehung zwischen Stimmung und Müdigkeit

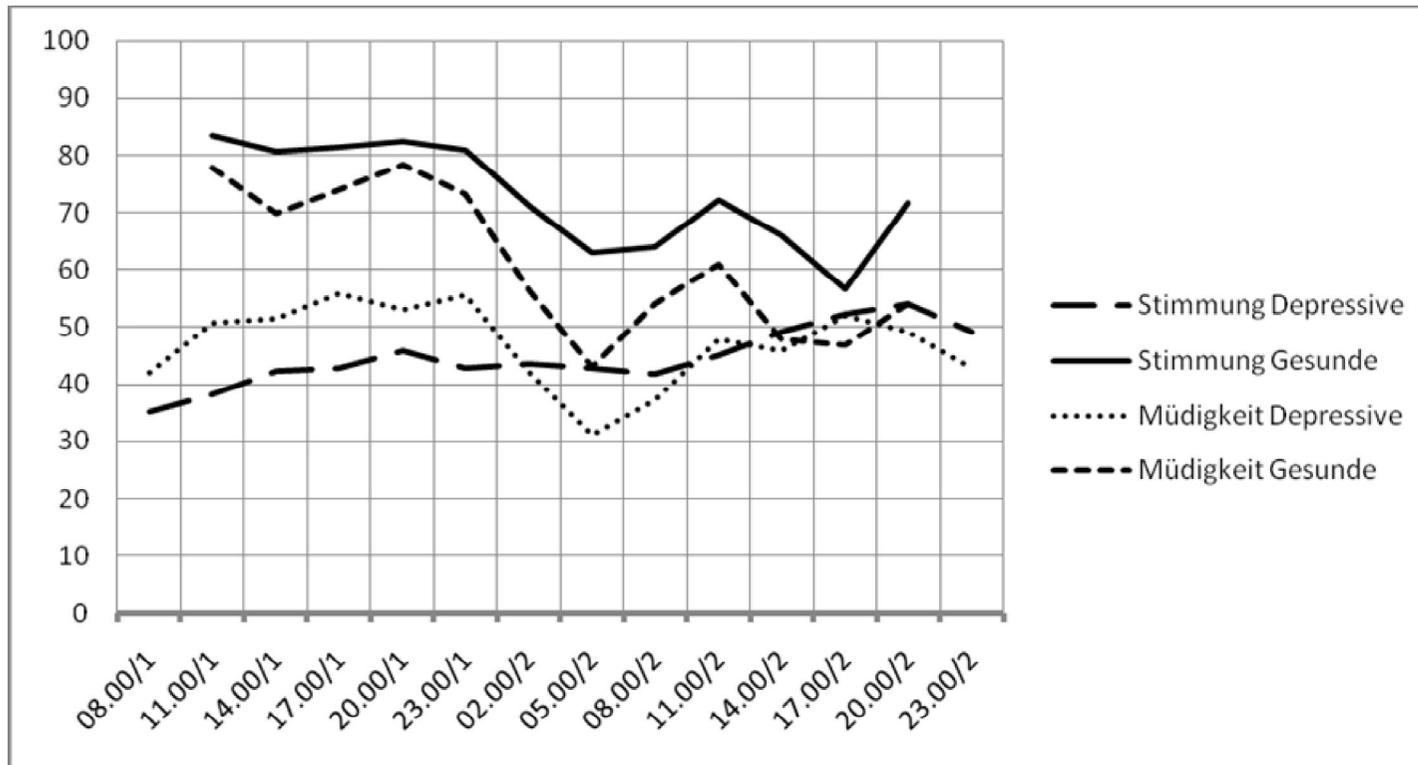


Abbildung 6: Stimmung und Müdigkeit bei depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen

Ordinate: VAS = visuelle Analogskala für Stimmung (Minimum: 0 = sehr schlechte Stimmung; Maximum: 100 = sehr gute Stimmung).

Abszisse: Zeitpunkt der Datenerhebung, Uhrzeit/Tag (z.B. 08/1: 08:00 Uhr, Tag 1)

Diese Abbildung demonstriert die weitgehende Synchronizität von Stimmung und Müdigkeit, mit einem klaren Trendunterschied zwischen Gesunden und Depressiven.

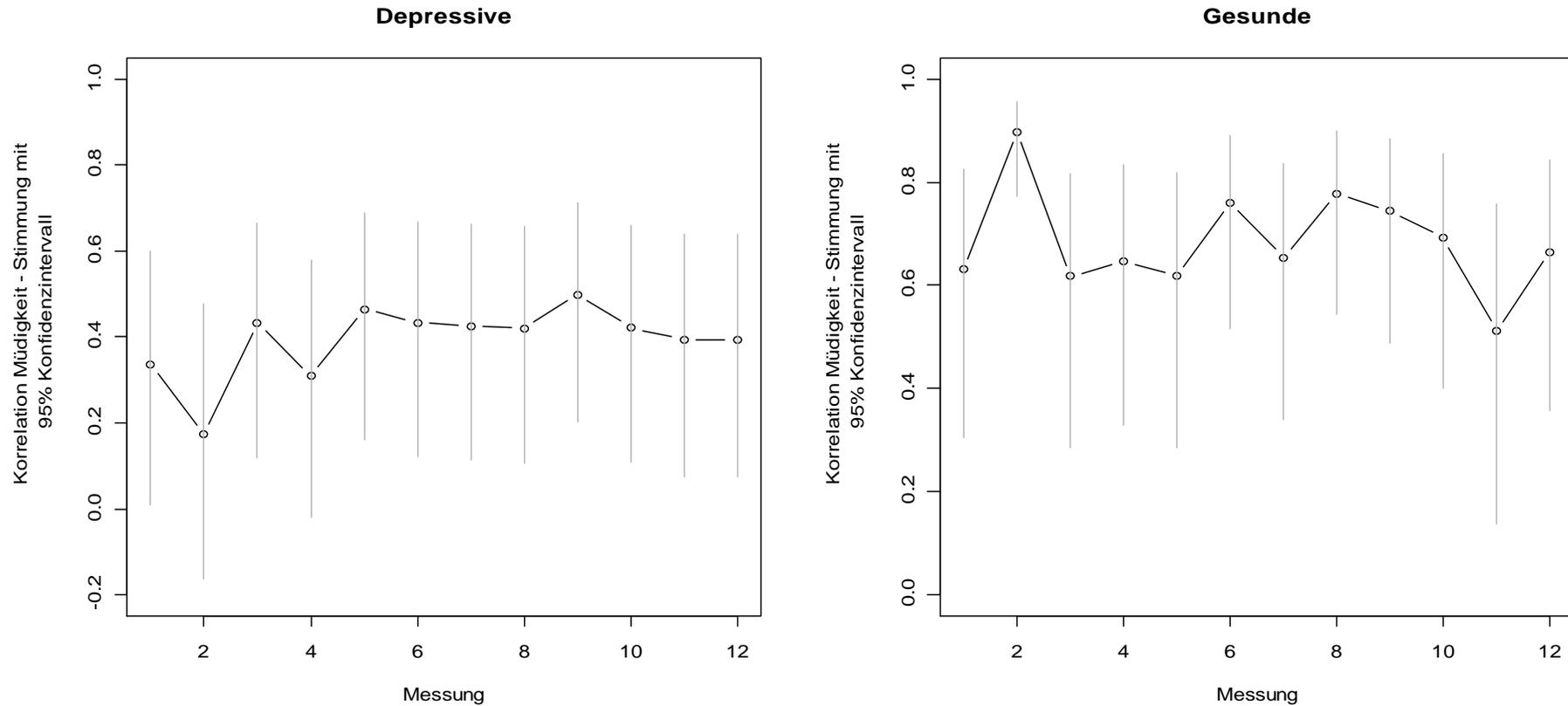


Abbildung 7: Korrelation zwischen Stimmung und Müdigkeit bei Depressiven und Gesunden

Ordinate: Korrelationskoeffizienten für Stimmung/Müdigkeit

Abszisse: Zeitpunkt der Datenerhebung (von 1 = Tag 1, 11 Uhr, dreistündlich bis 12 = Tag 2, 20 Uhr)

Ein letztes bemerkenswertes Ergebnis bezüglich des Unterschiedes zwischen Gesunden und Depressiven demonstriert die Abbildung 7. Hier wurde für jeden Messzeitpunkt die Korrelation zwischen Stimmung und Müdigkeit ermittelt; diese erweist sich für beide Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum hinweg als ziemlich konstant. allerdings besteht ein signifikanter Niveauunterschied: bei Gesunden besteht eine mittlere Korrelation um $r = 0.7$, während sie bei depressiven Patienten deutlich niedriger bei $r = 0.4$ liegt. Dieses überraschende Resultat wird weiter unten diskutiert.

4.7 Ergebniszusammenfassung in Hinblick auf die Hypothesen

Die Hypothesen zur Stimmung (H1 und H2) konnten eindeutig belegt werden, ebenso die Hypothesen zur Müdigkeit (H3 bis H5). Die Hypothesen zum Schlaf (H6 bis H8) konnten nicht statistisch abgesichert werden, aber es waren deutliche Trends in die vermuteten Richtungen zu beobachten. Was die Beziehungen zwischen Stimmung und Schlaf betrifft, so konnte die Hypothese 9 eindeutig widerlegt werden (Gesunde haben nach intermittierendem Schlaf niedrigere Stimmungswerte). Die Hypothese 10 dagegen ließ sich im Sinne eines Trends bestätigen. Schließlich konnten wir die beiden Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Stimmung und Müdigkeit (H11 und H12) zweifelsfrei bestätigen.

5 Diskussion

Gemessen an allen anderen antidepressiven Behandlungsmethoden, ist der Schlafentzug (auch „Wachtherapie“ genannt) die am schnellsten wirksame Methode: innerhalb weniger Stunden kann sich die Stimmung eines schwerst depressiv erkrankten Patienten dramatisch aufhellen. Seit über fünfzig Jahren wird über dieses Phänomen geforscht, und die Methode wird auch klinisch eingesetzt. Allerdings ist sie keineswegs zur „Therapie der Wahl“ geworden, sondern führt eine Art „Nischenexistenz“ und wird stets nur als Zusatztherapie zur pharmakologischen Basisbehandlung eingesetzt oder allenfalls noch kombiniert mit Lichttherapie. Auch die vielfältigen Forschungsbemühungen haben bis heute den Wirkmechanismus nicht aufklären können. Schaut man sich die Publikationsjahre der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur an, so kann man sich des Eindrucks nicht verwehren, dass hier mangels Erfolgen eine gewisse Resignation eingetreten ist.

Die vorliegende Arbeit, die sich auf die Auswertung von Teilaspekten einer umfassenden, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Studie (DFG) bezieht, soll dazu beitragen, die Diskussion über potentielle Wirkmechanismen und damit auch über eine Optimierung der klinischen Anwendung dieser Behandlungsmethode zu reaktivieren.

Methodisch zeichnet sich diese Arbeit dadurch aus, dass während des protokollgemäßen vierzigstündigen „Wachzeitraums“ kontinuierlich mittels eines portablen Systems das Schlaf-EEG aufgezeichnet wurde. Erstmals liegt somit eine psychiatrische Schlafentzugs-Studie vor, in der das Fehlen von Schlaf nicht nur *behauptet*, sondern *gemessen* wird. In bisherigen Studien wurde üblicherweise auf die Wachsamkeit des Pflegepersonals vertraut, die das Einschlafen der Patienten verhindern sollte – schon der gesunde Menschenverstand sagt, dass das nicht ausreichend sein kann. In

der vorliegenden Studie wurde der zerebrale Funktionszustand kontinuierlich gemessen. So bestand die Möglichkeit, auftretende Schlafepisoden zu identifizieren und mit Parametern wie Stimmung und Müdigkeit in Bezug zu setzen.

Ein weiterer methodischer Vorzug unserer Studie ist der Einbezug gesunder Versuchspersonen, die – abgesehen von rein psychopathometrischen Messungen – dem gleichen experimentellen Procedere unterworfen wurden wie die Patienten. Somit ergeben sich die Möglichkeiten für direkte Vergleiche. Auch hier hat die bisherige psychiatrische Schlafentzugsforschung zweifellos Nachholbedarf: es gibt eine lange Forschungstradition zu den Schlafentzugseffekten bei Nicht-Depressiven, deren Ergebnisse bislang kaum zu denen der psychiatrischen Forschung in Beziehung gesetzt wurden. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass die „normalpsychologische“ Schlafentzugsforschung sich auf andere Zielparameter konzentriert hat, insbesondere neuropsychologische Leistungen und psychophysiologische Parameter.

Die vorliegende Auswertung zeichnet sich durch eine dritte methodische Besonderheit aus: durch das Vorliegen engmaschiger Messungen von Stimmung, Müdigkeit und Schlaf war es möglich, die Daten zeitreihenanalytisch zu untersuchen; auch dies bedeutet gegenüber den bisherigen Studien, die sich statistisch weniger anspruchsvoller Methoden bedienen, einen bedeutsamen Vorteil.

Ansprechen (Response) und Nicht-Ansprechen (Non-Response) auf die Schlafentzugsbehandlung

Beschränken wir uns zunächst auf die Gruppe der untersuchten depressiven Patienten, so bestätigen unsere Daten die Ergebnisse der meisten bisherigen Studien, wie sie in verschiedenen Übersichtsarbeiten

dargestellt sind (Gillin 1983, Wu & Bunney 1990, Wehr 1990, Elsenga 1992; Wiegand 1995a, b; Giedke & Schwärzler 2002). Die Rate der Therapie-Responder liegt mit etwas mehr als 50% im Bereich des Üblichen.

Eine detailliertere Analyse der Unterschiede zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern findet sich bei Wiegand et al. (2005). In der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf der Analyse der Unterschiede zwischen depressiven Patienten (als Gesamtgruppe) und gesunden Versuchspersonen, nicht die Frage der Response vs. Nonresponse.

Unterschiede zwischen gesunden Versuchspersonen und depressiven Patienten

Die Stichprobenbeschreibung lässt erkennen, dass sich beide Gruppen nicht signifikant unterscheiden in Hinblick auf Geschlecht und Bildungsstand. Allerdings sind die Gesunden signifikant jünger als die Depressiven (Mittelwert 45 Jahre vs. 54 Jahre). Wir können nicht ausschließen, dass ein Teil der Ergebnisse (z.B. das stärkere Auftreten von Schlafepisoden bei den Depressiven) eher einen Alterseffekt darstellt als auf etwas Depressionsspezifisches hinweist. Doch vermuten wir, dass hinsichtlich unserer Kernhypothesen der Alterseffekt keine Rolle spielt.

Verlauf der Stimmung

Das wichtigste Ergebnis hinsichtlich der Stimmung ist die diametrale Gegenläufigkeit: den Gesunden geht es während des 40-stündigen Versuchszeitraums immer schlechter, den Depressiven immer besser. Das ist nicht allzu überraschend, wurde aber in dieser Form nie nachgewiesen. Mit diesem ersten Ergebnis ist zugleich die implizite Grundfrage der gesamten Arbeit gegeben: wie kommt es, dass Schlafentzug (oder

zumindest drastischer Schlafmangel) bei Gesunden fast nur ungünstige Auswirkungen auf alle möglichen Parameter hat, während bei Depressiven (unabhängig von einer mehr oder weniger willkürlichen Dichotomisierung in Responder und Nonresponder) seltsamerweise die depressive Verstimmung einer normalen Befindlichkeit, in Einzelfällen sogar einer vorübergehenden Euphorie weicht?

Nun gibt es auch bei Gesunden euphorische Zustände nach Schlafentzug oder -mangel (Mediziner mögen an gewisse frühmorgendliche „highs“ nach überstandenen, besonders „stressreichem“ Nachtdienst denken). Diese Zustände sind jedoch in der Regel flüchtig und weichen bald einem „normothymen“ Zustand oder werden durch die aus dem Schlafmangel resultierende Müdigkeit zugedeckt. Es ist nicht auszuschließen, dass bei diesen kurzzeitigen Euphorien ähnliche Mechanismen am Werk sind wie sie oben für die Genese des antidepressiven Schlafentzugs-Effekts diskutiert wurden (z.B. plötzliche dopaminerge Aktivierung). Betrachtet man jedoch den Verlauf der mittleren Stimmungs-Ratings über den Gesamt-Zeitraum, so gehen diese „Mini-Euphorien“ unter, und es dominiert die eindrucksvolle Divergenz des Stimmungsverlaufs.

Um noch einmal auf die (um 9 Uhr am Morgen nach der Schlafentzugs-Nacht gemäß HAMD-6-Fremdrating definierten) Responder und Nonresponder zurückzukommen: zu Beginn und zu Ende des 40-Stunden-Zeitraums weisen beide Gruppen im Mittel die gleichen Ratings auf - nur scheinen die Nonresponder „Spätzünder“ zu sein - ihre Stimmung verbessert sich erst am Tag nach der Schlafentzugs-Nacht. Man hat den Eindruck, dass die Dichotomisierung in Responder und Nonresponder in starkem Maße abhängig ist von der Wahl des Zeitpunktes, an dem das „kritische“ Rating erfolgt, und dass somit keine klar distinkten Kategorien depressiver Patienten vorliegen. Wie inkonstant und wenig

wiederholungstabil das Merkmal „Responder“ bei wiederholten Schlafentzügen ist, hat Wiegand (2001) in einer Studie klar demonstriert.

Verlauf der Müdigkeit

Auch die Müdigkeit zeigt einen gegenläufigen Trend zwischen Gesunden und Depressiven: die Gesunden werden (intuitiv plausibel) immer müder, die Depressiven bleiben auf ihrem (schon deutlich müderen) Ausgangsniveau. Trotz einer gewissen Konvergenz gegen Ende der Studie bleibt der Unterschied im Müdigkeitsniveau für den Gesamtverlauf zeitreihenanalytisch signifikant. Es kann hier nicht ganz ausgeschlossen werden, dass für den Niveauunterschied die schon erwähnte signifikante Altersdifferenz eine Rolle spielt; auf den Trendunterschied dürfte sich diese nicht auswirken.

Es ist bemerkenswert, dass Gesunde und Depressive gleichartige Fluktuationen in der Müdigkeit aufweisen: die Zeitpunkte von Müdigkeitsmaxima liegen für beide Gruppen am frühen Morgen und um die Mittagszeit beider Tage. Sie entsprechen den Maxima der kumulierten Dauer intermittierenden Schlafes und damit der Schlafbereitschaft. Diese ultradianen Schwankungen der Müdigkeit sind in der Literatur ausführlich beschrieben (Haen & Zulley 1995). Sie sprechen dagegen, dass die depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen eine grundsätzlich abweichende ultradiane Müdigkeitsregulation aufweisen. Dieser Befund ist von Bedeutung für die gerade in jüngerer Zeit wieder kontrovers diskutierten chronobiologischen Hypothesen zur Depression. Es gibt offenbar ungestörte Rhythmen bei Depressiven oder aber es drückt sich in dieser normalen ultradianen Müdigkeitsrhythmik bereits ein unmittelbar einsetzender „chronotherapeutischer“ Effekt des Schlafentzugs aus. Allerdings sind die beiden „Mittagsmaxima“ bei den Depressiven bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei den Gesunden.

Im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern zeigen sich ähnliche Verläufe wie bei der Zeitreihe für die Stimmung; signifikante Niveau- oder Trendunterschiede über den Gesamtzeitraum zeigen sich nicht.

Verlauf der Schlafepisoden-Dauer

Diese Zeitreihe zeichnet sich durch erhebliche Schwankungen und interindividuelle Unterschiede aus. Depressive (und unter ihnen vor allem die Nonresponder) haben deutlich mehr intermittierenden Schlaf als die Gesunden. Das Ergebnis demonstriert, wie wenig man davon ausgehen kann, dass das Gros bisheriger Untersuchungen zum therapeutischen Schlafentzug wirklich unter strengen Schlafentzugs-Bedingungen stattfanden. Auch unserem sehr aufmerksamen Pflegepersonal sind die zum Teil doch beachtlichen (in Einzelfällen sich über mehrere Minuten erstreckenden) Schlafepisoden der Patienten vollständig entgangen.

Beziehung zwischen Stimmung und Schlaf

Von Wiegand et al. (2005) wurde bereits auf den Zusammenhang zwischen „Response“ auf Schlafentzug und dem Auftreten und der Länge von intermittierenden Schlafepisoden hingewiesen; dies gilt insbesondere für die Schlafentzugsnacht und den darauffolgenden Tag, weniger für den Tag vor der Nacht. Unsere jetzige Auswertung erlaubt eine differenziertere Aussage und enthält auch eine Überraschung. Wenn in einem 3-Stunden-Intervall zwischen zwei Stimmungsratings Schlaf (beliebiger Länge) zu beobachten war, so hatte dies bei den depressiven Patienten am Tag vor der Schlafentzugsnacht ähnliche (meist schlechte) Stimmungsratings zur Folge wie nach 3-Stunden-Intervallen ohne Schlaf. Vom frühen Morgen der Schlafentzugsnacht an jedoch öffnet sich eine deutliche Schere: vorangehender Schlaf drückt weiterhin auf die Stimmung, während fehlender Schlaf in zunehmend deutlicher Weise die Stimmung verbessert. Zu unserer Überraschung zeigte sich bei den gesunden Versuchspersonen

ein nicht ganz unähnliches Muster: am Tag vor der Schlafentzugs-Nacht hat vorangehender Schlaf kaum einen Effekt auf nachfolgende Stimmungs-Ratings; in der Nacht und vor allem an folgende Tag jedoch wird hier die Stimmung, wie bei den Depressiven, deutlich schlechter eingeschätzt als nach schlaffreien Intervallen.

Bemerkenswert ist, dass Gesunde im Verlaufe einer „Schlafentzugs“-Behandlung nicht von intermittierendem Kurzschlaf profitieren. Dies drückt sich sowohl im Gesamtverlauf der Stimmung aus als auch in den Ratings unmittelbar nach „schlafhaltigen“ Zeiträumen. Diese Beobachtungen könnte man in Verbindung bringen mit älteren Befunden zum Zusammenhang zwischen Stimmung und Schlaf: (1) mit dem Phänomen der Schlaftrunkenheit „sleep inertia“, einer bis zu 30 Minuten anhaltenden beeinträchtigten Befindlichkeit nach Schlaf (Horne 1988); (2) dem Phänomen, das bei Patienten mit chronischer Insomnie mit ausgeprägter Schlafkontinuitätsstörung auch kurze Schlafepisoden in der Nacht keine stimmungsmäßige Verbesserung ergeben; (3) den älteren Befunden zu willkürlichem „Oversleeping“ (Taub et al. 1971). Es gibt also auch bei nicht-depressiven Individuen Bedingungen, unter denen Schlaf der Befindlichkeit eher abträglich ist. Es wäre also zu pauschal, zu schließen, dass „der Schlaf“ bei depressiven Patienten dahingehend in seiner Funktion pathologisch verändert sei, daß er seine normale, physiologisch-restaurative Wirkung, zu der auch emotionale Stabilisierung gehört, nicht entfalten könnte. Es müssen weitere Bedingungen dazukommen, um Schlaf „depressiogen“ zu machen (zum Beispiel die „Kollision“ mit bestimmten zirkadianen Phasenlagen – eine ganz alte Hypothese aus der Frühzeit der chronobiologischen Depressionsforschung (Pflug & Tölle 1971b) oder eine ungünstige Schlaflänge, die mit einer schlechten Gesamtbefindlichkeit zum Aufwachzeitpunkt einhergeht). Das Hin - und Her zwischen einer müden Wachheit und kurzen Schlafepisoden, wie sie im Rahmen unseres Experiments wohl bei der Mehrzahl der

Gesunden und Depressiven kennzeichnend war, tut keiner der beiden Gruppen gut. Bemerkenswert ist nur, dass sich bei den Depressiven – im Gegensatz zu den gesunden, denen es zunehmend schlechter geht – ein starker Gegentrend wirksam ist, der am Ende – trotz intermittierender kurzfristiger Irritationen durch stimmungs-drückende Kurzschlafepisoden – durchsetzt und zu einem gegenüber den Ausgangsbedingungen klar positiven Gesamttrend führt.

Beziehung zwischen Stimmung und Müdigkeit

Von Untersuchungen an Gesunden ist seit langem bekannt, dass die aktuelle Vigilanzlage einer der maßgeblichsten Faktoren ist, der die aktuelle Stimmung determiniert. Diese enge Korrelation zeigt sich auch in unseren Daten. Auch bei den depressiven Patienten zeigt sich diese Korrelation, doch ist sie erheblich niedriger als bei Gesunden. Ein anderes Ergebnis wäre auch verwunderlich angesichts der stetigen Stimmungsverbesserung bei einer zwar fluktuierenden, aber ohne klaren Trend mehr oder weniger gleichbleibenden Müdigkeit. Wie im vorigen Abschnitt stehen wir hier wieder vor der Frage, welche stimmungs-aufhellenden Faktoren hier der depressiogenen Müdigkeit entgegenwirken und damit die erwähnte Korrelation verringern. „Konsequente Vermeidung von Schlaf“, die Grundidee der Schlafentzugstherapie also, ist sicher einer dieser Faktoren. Möglicherweise sind die divergenten Befunde zwischen Depressiven und Gesunden durch einen Deckeneffekt zu erklären: die Gesunden können sich durch Schlafvermeidung in ihrer Stimmung nicht mehr steigern. Deshalb dominiert beim Gesamteffekt des Experiments die zunehmende Müdigkeit, die hoch mit der Stimmung korreliert und diese nach unten drückt. Die Depressiven dagegen haben eine derart niedrige Ausgangslage der Stimmung, dass ein stimmungs-aufhellender, durch den Schlafentzug ausgelöster Effekt greifen kann und trotz schlafmangelbedingter Müdigkeit zur klinischen Besserung

der Befindlichkeit führt – bei zwangsläufig niedrigerer Korrelation zur Müdigkeit.

Welches nun das mit Schlafvermeidung in Zusammenhang stehende antidepressive Prinzip ist, konnte auch durch die vorliegende Arbeit nicht geklärt werden. Die Daten geben jedoch eine Richtung vor, in die die künftige Forschung zu diesem Thema sich bewegen sollte. Erforderlich sind weitere Untersuchungen zur funktionellen Neuroanatomie der Beziehungen zwischen emotions- und schlafgenerierenden Systemen (als Vorbild können die schon länger zurückliegenden Studien der Arbeitsgruppe von Wu et al. dienen (1991, 1992, 1999)). Ein möglicherweise erfolgversprechender Weg könnte auch die Erforschung der Rolle bestimmter Neuropeptide wie BDNF und VEGF sein (Gorgulu & Caliyurt 2009; Greene et al. 2009). Sinnvoll werden auch weitere Untersuchungen der Wirkung von Schlafepisoden unterschiedlicher zirkadianer Positionierung und Länge auf Stimmung und Müdigkeit sein.

Der paradoxe Effekt des therapeutischen Schlafentzugs ist und bleibt eines der klinisch eindrucksvollsten Phänomene der Psychiatrie; die Aufklärung seines Wirkmechanismus stellt weiterhin eine Herausforderung für die neurobiologische, psychiatrische und klinisch-psychologische Forschung dar. Die vorliegende Arbeit mag dazu beitragen, das abzusuchende Feld ein wenig einzukreisen: den Schlaf, seine Varianten und seine Beziehungen zu emotions-regulierenden Systemen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen einer Studie zum therapeutischen Effekt eines vierzigstündigen Schlafentzugs wurden sechsunddreißig stationär behandelte Patienten mit einer Depression (ICD-10 Nr. F31, F32, F33) und vierundzwanzig gesunde Versuchspersonen untersucht. Bei allen wurde

während des Untersuchungszeitraums kontinuierlich das Schlaf-EEG mittels eines portablen Systems untersucht. Patienten und gesunde Probanden schätzten alle drei Stunden ihre Stimmung und Befindlichkeit auf visuellen Analogskalen ein.

Die Ergebnisse bestätigen frühere Befunde, dass das Ansprechen auf die Schlafentzugsbehandlung umso besser ist, je konsequenter tatsächlich Schlaf vermieden wird. Zwischen depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen zeigten sich in der Zeitreihenanalyse gegenläufige Effekte für den gesamten Untersuchungszeitraum hinsichtlich Stimmung und, etwas weniger ausgeprägt, Müdigkeit: die Gesunden wurden müder und schlechter gestimmt, bei den Depressiven stieg die Stimmung und die Müdigkeit zeigte keinen Trend. Beide Gruppen zeigten die bekannten tageszeitlichen Variationen von Müdigkeit und Schlafbereitschaft. Bei beiden Gruppen wirkten sich intermittierende Schlafepisoden unmittelbar verschlechternd auf die Stimmung aus, was jedoch bei den Depressiven durch einen entgegengesetzten Trend langfristig kompensiert wurde. Bei Gesunden zeigte sich die aus früheren Untersuchungen bekannte hohe Korrelation zwischen Stimmung und Müdigkeit. Bei Depressiven war diese Korrelation deutlich schwächer ausgeprägt. Diese Arbeit konnte das mit Schlafvermeidung in Zusammenhang stehende antidepressive Wirkprinzip nicht aufklären. Die Daten legen es jedoch nahe, zur Erhellung dieses Prinzips die funktionell-anatomischen Beziehungen zwischen emotions- und schlafregulierenden Systemen künftig eingehender zu untersuchen.

7 Literatur

Aitken RCB (1969) Measurement of feeling using visual analogue scales. Proceedings of the Royal Society of Medicine 62: 989-993

Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP (2003) The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. Sleep 26(3): 342-392

Baumgartner A, Haug HJ (1988) Thyroid hormones during sleep deprivation. Biol Psychiatry 23: 537-538

Bäumle G (1985) Farbe-Wort-Interferenz-Test. Göttingen: Hogrefe

Baxter LR, Liston EH, Altshuler LL, Wilkins JN, Richeimer S, Guze BH (1986) Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. Psychiatry Res 19: 17-23

Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG (1975) Quantitative rating of depressive states. Acta Psychiatrica Scand 51: 161-170

Bemmel AI van, Hoofdakker RH van den (1981) Maintenance of therapeutic sleep deprivation by limitation of subsequent sleep. A pilot study. Acta Psychiatrica Scandinavica 63:453-462

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. Archives of General Psychiatry 49: 651-668

Berger M, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H, Voderholzer U, Riemann D (1997) Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry* 154(6): 870-872

Binks PG, Waters WF, Hurry M (1999) Short-term total sleep deprivation does not selectively impair higher cortical functioning. *Sleep* 22(3): 328-334

Bonnet M (2000) Sleep deprivation. In: Kryger M, Roth T, Dement W (eds) *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, pp 53-71

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

Borbély A A, Wirz-Justice A (1982) Sleep, sleep deprivation and depression. *Human Neurobiol* 1: 205-210.

Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL (1997) Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *Journal of Immunology* 158: 4454-4464

Bouhuys AL (1991) Towards a model of mood responses to sleep deprivation in depressed patients. *Biol Psychiatry* 29: 600-612.

Bouhuys AL, Beersma DGM, Flentge F, Hoofdakker R van den (1985) "Activation" as a predictor of the antidepressive effect of sleep deprivation in depressives. In: Koella WP, Rüther E, Schulz H (eds) *Sleep* 84. Stuttgart New York: Gustav Fischer, pp 400-402

Bouhuys AL, Beersma DGM, Hoofdaker R van den (1989) Observed behavior as a predictor of the response to sleep deprivation in depressed patients. *Psychiatry Res* 28: 47-61

Brendel DH, Reynolds CF, Jennings JR, Hoch CC, Monk TH, Bermann SR, Hall FT, Buysse DJ, Kupfer DJ (1990) Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-years-olds and 20-years-olds. *Psychophysiology* 27(6): 677-685

Brickenkamp R (1994) Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (8.Aufl.) Göttingen: Hogrefe

Brückner TU (2006) Schlafentzug und motorische Aktivität bei depressiven Patienten. Med Diss TU München

Brückner TU, Wiegand MH (2010) Motor activity in depressed patients during therapeutic sleep deprivation. *European Psychiatry* 25: 465-467

Burg W van den, Hoofdaker R van den (1975) Total sleep deprivation in endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* 32: 1121-1125.

Calker D van, Berger M (1993) Possible role of adenosine receptors in psychiatric diseases. *Drug Development Research* 28: 354-358

Colombo C, Benedetti F, Barbini F, Campori E, Smeraldi E (1999) Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 86: 267-270

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (1987) CVLT – California Verbal Learning Test (Adult Version Research Edition). San Antonio TX: The Psychological Corporation

Dessauer M, Götze U, Tölle R (1985) Periodic sleep deprivation in drug-refractory depression. *Neuropsychobiology* 13: 111-116

Diaz-Guerrero R., Gottlieb JS, Knott JR (1946) The sleep of patients with manic depressive psychosis, depressive type. *Psychosom Med* 8: 399-404.

Dinges D, Douglas S, Zaugg L, Campbell D, McMann J, Whitehouse W, Orne E, Kapoor S, Icaza E, Orne M (1994) Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *Journal of Clinical Investigation* 93: 1930-1939

Dinges D, Douglas SD, Hamarmann S, Zaugg L, Kapoor S (1995) Sleep deprivation and human immune function. *Advances in Neuroimmunology* 5: 97-110

Drummond SPA, Brown GG, Gillin JC, Strickler JL, Wong EC, Buxton RB (2000) Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 403: 655-657

Ebert D, Berger M (1998) Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)* 140(1): 1-10

Elsenga, S. (1992). Sleep deprivation and depression. Med Diss Univ Groningen, Niederlande

Elsenga S, Hoofdakker RH van den (1983) Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Journal of Psychiatric Research* 17: 361-374

Elsenga S, Hoofdakker RH van den (1990) Antidepressant medication and total sleep deprivation in depressives. In: Bunney WE, Hippius H, Laakmann G, Schmauss M (eds): Neuropsychopharmacology. Berlin Heidelberg New York Tokio: Springer, pp.639-651

Everson CA (1993) Sustained sleep deprivation impairs host defense. American Journal of Physiology 265: R1148-R1154

Fähndrich E (1981) Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. Psychiatry Res 5: 277-285

Giedke H, Bloching B (1989) Therapeutic sleep deprivation in a brightly lit room. In: Horne J (ed) Sleep 88. Stuttgart: Fischer, pp 245-247

Giedke H, Geilenkirchen R, Hauser M (1992) The timing of partial sleep deprivation in depression. J Affect Disord 25: 117-128

Giedke H, Schwärzler F (2002) Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Med Rev 6(5): 361-77

Gillin JC (1983) The sleep therapies of depression. Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat 7: 351-364.

Goetze U, Tölle R (1981) Antidepressive Wirkung des partiellen Schlafentzuges während der 1. Hälfte der Nacht. Psychiatria Clin 14: 129-149

Gordijn MCM, Bouhuys AL, Beersma DGM, Reinink E, Hoofdakker RH van den (1995) Diurnal mood variation and sleep deprivation responses in

depressed patients, results from a longitudinal design. *J Sleep Res* 1 Suppl.1: 84.

Gorgulu Y, Caliyurt O (2009) Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res Bull* 80: 158-162

Greene J, Banasr M, Lee B (2009) Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology* 34: 2459-2468

Gresham SC, Agnew HW, Williams RL (1965) The sleep of depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 13: 503-507

Grunderson GH, Dunne PB, Feyer T (1973) Sleep deprivation seizures. *Neurology* 23: 678-686

Haack M, Mullington JM (2005) Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain* 119(1-3): 56-64

Haen E, Zulley J (eds) (1994) *Chronomedizin*. Regensburg: Roderer

Halberg F (1968) Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. In: Ajuriaguerra J de (ed), *Cycles biologiques et psychiatrie*. Symposium Bel-Air III. Paris: Masson, pp 73-126

Hamilton M (1967) Development of a rating scale for depression. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 6: 278-296

Hamilton M (1969) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23: 56-62

Hansjacob H (1895) Aus kranken Tagen. Heidelberg: Weiß

Harrison Y, Horne JA (2000) Sleep loss and temporal memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 53 (1): 271-279

Hartmann E (1968) Longitudinal studies of sleep and dream patterns in manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiat* 19: 312-329.

Hawkins DR, Mendels J (1966) Sleep disturbance in depressive syndromes. *American Journal of Psychiatry* 123: 682-690

Hemmeter U, Bischof R, Hatzinger M, Seifritz E, Holsboer-Trachsler E (1998) Microsleep during partial sleep deprivation in depression. *Biol Psychiatry* 43: 829-839

Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC (1973) Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiology* 10: 431-436

Hoofdakker R van den (1997) Total sleep deprivation: clinical and theoretical aspects. In: Honig A, Praag H van (eds) *Depression: neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Chichester: Wiley, pp 563-589

Horne JA (1988) *Why we sleep. The functions of sleep in humans and other mammals*. Oxford: Oxford University Press

Horne JA (1991) Dimensions to sleepiness. In: Monk TH (ed) *Sleep, sleepiness and performance*. Chichester: Wiley, pp 169-196

Horne JA (1992) Sleep disturbance, sleepiness and recuperation. *J Sleep Res* 1 (Suppl 1): 101

How JM, Foo SC, Low E, Wong TM, Vijayan A, Siew MG, Kanapathy R (1994) Effects of sleep deprivation on performance of naval seamen: I. Total sleep deprivation on performance. *Annals of the Academy of medicine, Singapore*, 23(5): 669-675

Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2: 632-635.

Johnson LC (1982) Sleep deprivation and performance. In: Webb WB (ed) *Biological rhythms, sleep, and performance*. London: Wiley, pp 111-141

Jovanovic UJ (1991) General considerations of sleep and sleep deprivation. *Epilepsy Research Supplement* 2: 205-215

Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ, Killgore WD (2007) The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep Med* 8(3): 215-221.

Kasper S (1993) Indikation und Praxis des therapeutischen Schlafentzugs und der Lichttherapie. In: Möller HJ (ed.), *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. Stuttgart: Enke, pp 318-325

Kasper S, Voll G, Vieira A, Kick H (1990) Response to total sleep deprivation before and during treatment with fluvoxamine or maprotiline in patients with major depression – results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 23: 135-142

Kjellberg A (1977) Sleep deprivation and some aspects of performance. Waking and sleeping 1: 139-153

Koslowsky M, Babkoff H (1992) Meta-analysis of the relationship between total sleep deprivation and performance. Chronobiology International 9(2): 132-136

Kripke DF (1984) Critical interval hypotheses for depression. Chronobiology international 1: 73-80.

Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S (1978) Circadian rhythm disorders in manic-depressives. Biol Psychiat 13: 335-351.

Kuhs H, Tölle R (1986) Schlafentzug (Wachtherapie) als Antidepressivum. Fortschr Neurol Psychiat 54: 341-355.

Kuhs H, Tölle R (1991) Sleep deprivation therapy. Biol Psychiatry 29: 1129-1148.

Kupfer DJ (1976) REM latency: a psychobiological marker for primary depressive disorder. Biological Psychiatry 11: 159-174.

Kupfer DJ, Foster FG (1972) Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as indicator of depression. Lancet 2: 648-649

Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Gregor M, McEachran MS (1988) Electroencephalographic sleep profiles in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 45: 678-681.

Lauer CJ, Pollmächer T (1992) On the issue of drug washout prior to polysomnographic studies in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 6(1): 11-16.

Leibenluft E, Wehr TA (1992) Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *American Journal of Psychiatry* 149: 159-168

Leonard C, Fanning N, Attwood J, Buckley M (1989) The effect of fatigue, sleep deprivation and onerous working hours on the physical and mental wellbeing of pre-registration house officers. *Irish J Med Sci* 167(1): 22-25

Lingenfelser T, Kaschel R, Weber A, Zaiser-KAschel H, Jakober B, Küper J (1994) Young hospital doctors after night duty: their task-specific cognitive status and emotional condition. *Medical Education* 28: 566-572

Loosen PT, Merkel U, Amelung U (1976) Kombinierte Schlafentzugs-Clomipraminbehandlung endogener Depressionen. *Drug Research* 26: 1177-1178

Mai N, Marquardt C (1999) CS Version 5.0. Computergestützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. München: MedCom

McCann UD, Penetar DM, Shaham Y, Thorne DR, Gillin JC, Sing HC, Thomas MA, Belenky G (1999) Sleep deprivation and impaired cognition. Possible role of brain catecholamines. *Biol Psychiat* 31: 1082-1097

McCarthy ME, Waters WF (1997) Decreased attentional responsitivity during sleep deprivation: orienting response latency, amplitude and habituation. *Sleep* 20 (2): 115-123

Mendelson WB, Gillin JC, Wyatt RD (1977) Human sleep and its disorders. New York: Plenum Press

Mikulincer M, Babkoff H, Caspy T, Sing H (1989) The effects of 72 hours of sleep loss on psychological variables. *Brit J Psychol* 80:145-162

Minkel J, Htaik O, Banks S, Dinges D (2011) Emotional expressiveness in sleep-deprived healthy adults. *Behav Sleep Med* 9(1): 5-14.

Müller A (2001) Auswirkungen von Schlafentzug auf neuropsychologische Funktionsbereiche bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden. Psychol Diplomarbeit Univ Eichstätt

Nissen C, Feige B, König A, Voderholzer U, Berger M, Riemann D (2001) Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression. *Journal of Psychiatric Research* 35: 155-163

Oldfield H (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113

Oswald WD, Roth E (1987) Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) (2.Auflage). Göttingen: Hogrefe

Papadimitriou G, Christodoulou G, Katsouyanni K, Stefanis C (1993) Therapy and prevention of affective illness by total sleep deprivation. *J Affective Disord* 27: 107-116

Papousek M, Frank HP, Stöhr H (1975) Sleep deprivation therapy in endogenous depression: effects on circadian rhythms. In: Koella WP (ed) *Sleep 1974*. Basel: Karger, pp 474-477

Peet M (1994) Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 164: 549-550

Pflug B (1976) The effect of sleep deprivation on depressed patients. *Acta Psychiat Scand* 53: 148-158.

Pflug B, Tölle R (1971a) Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. Praktische und theoretische Konsequenzen. *Nervenarzt* 42: 117-124.

Pflug B, Tölle R (1971b) Disturbance of the 24-hour rhythms in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiat* 6: 187-196.

Post RM, Kotin J, Goodwin FK (1976) Effects of sleep deprivation on mood and central amine metabolism in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 33: 627-632

Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington: US Government Printing Office (Public Health Service)

Reinink E, Bouhuys N, Wirz-Justice A, Hoofdakker R van den (1990) Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Research* 32: 113-124

Renegar KB, Crouse D, Floyd RA, Krueger JM (2000) Progression of influenza viral infection through the murine respiratory tract: the protective role of sleep deprivation. *Sleep* 23: 859-863

Renegar KB, Floyd RA, Krueger JM (1998) Effects of short-term sleep deprivation on murine immunity to influenza virus in young adults and senescent mice. *Sleep* 21:241-238

Riemann D, König A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, Bunz J, Weslack B, Hermle L, Berger M (1999) How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: a comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249(5): 231-237

Riemann D, Vollmann J, Hohagen F, Lohner H, König A, Faller C, Edali N, Berger M (1995) Behandlung von Depressionen mit Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung. *Fortschr Neurol Psychiat* 63: 270-276

Riemann D, Wiegand M, Berger M (1990) Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients? *Biol Psychia* 29 (7): 707-710

Robbins DR, Alessi NE, Colfer MV, Yanchyshyn GW (1985) Use of the Hamilton rating scale for Depression and the Carroll self-rating scale in adolescents. *Psychiatry Research* 14: 123-129

Rudolf GAE, Tölle R (1977) Circadian rhythm of circulatory functions in depressives and on sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatry* 12: 174-183

Sack DA, Nurnberger J, Rosenthal NE, Ashburn E, Wehr TA (1985) Potentiation of antidepressant medication by phase advance of the sleep-wake cycle. *American Journal of Psychiatry* 142: 606-608

Sassin JF (1970) Neurological findings following short-term sleep deprivation. *Archive of Neurology* 22: 54-56

Schilgen B, Bischofs W, Blaszkiewicz F., Bremer W, Rudolf GAE, Tölle R (1976) Totaler und partieller Schlafentzug in der Behandlung von Depressionen. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 26: 1171-1173

Schilgen B, Tölle R (1980) Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 37: 267-271

Schulte W (1966) Kombinierte Psycho- und Pharmakotherapie bei Melancholikern. In: Kranz H, Petrilowitsch N (eds) *Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung*. Basel: Karger, pp 150-169

Schulte W (1971) Zum Problem der Provokation und Kupierung von melancholischen Phasen. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 109: 427-435.

Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L (2007) Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 16(3):241-244.

Snyder F (1972) NIH studies of EEG sleep in affective illness. In: Williams TA, Katz MM, Shield JA (eds) *Recent advances in the psychobiology of the depressive illness*. Washington: US Government Printing Office, pp 171-192

Souetre E, Salvati E, Pringuey D, Plasse Y, Savelli M, Darcourt G (1987) Antidepressant effects of the sleep/wake cycle phase advance. Preliminary report. *J Affect Disord* 12(1): 41-6.

Southmayd SE, Kasurak P, MacDonald B, Waldron J (1992) Therapeutic sleep deprivation in a depressed patient: prolongation of response with concurrent thyroxine. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 86: 84-85

Taub JM, Globus GG, Phoebus E, Drury R. (1971) Extended sleep and performance. *Nature* 233: 142-143. No abstract available.

Tölle R (1996) Vom Schlafdefizit zur Wachtherapie – zur Entwicklung des antidepressiven Schlafentzuges. In: Kasper S, Möller HJ. (eds), *Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen*. Wien New York: Springer, pp 3-5

Tölle R, Goetze U (1987) On the daily rhythm of depression symptomatology. *Psychopathology* 20: 237-249

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP (1999) Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 2603-2607

Voderholzer U, Hohagen F, Herr A, Suck A, Klein T, Harter C, Fiebich B, Riemann D (2001) Effects of sleep deprivation on cytokines in healthy and depressed subjects. In: Sperner-Unterweger B, Fleischhacker WW, Kaschka WP (eds) *Psychoneuroimmunology – Hypotheses and Current Research*. Basel: Karger, pp.98-109

Vollmann J, Berger M (1993) Sleep deprivation with consecutive sleep phase advance therapy in patients with major depression. A pilot study. *Biol Psychiatry* 33: 54-57

Wehr TA (1990) Effects of wakefulness and sleep on depression and mania. In: Montplaisir J, Godbout R (eds): Sleep and biological rhythms. New York: Oxford University Press

Wehr TA (1991) Sleep as heat: thermoregulatory mechanisms in therapeutic sleep deprivation. Sleep Research 20A:480

Wehr TA, Wirz-Justice A (1981) Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. In: Koella WP (ed) Sleep 1980. Basel: Karger, pp 26-33

Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC (1979) Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. Science 206: 710-713

Wiegand MH (1995a) Schlaf, Schlafentzug und Depression. Experimentelle Studien zum therapeutischen Schlafentzug. Berlin: Springer

Wiegand MH (1995b) Hypothesen zum therapeutischen Schlafentzug. In: Hippius H, Janzarik W, Müller W (eds) Schlaf, Schlafentzug und Depression. Berlin: Springer, pp 23-33

Wiegand MH (1996) Der therapeutische Effekt von wiederholten Schlafentzügen. In: Kasper S, Möller HJ (eds) Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Wien New York: Springer, pp 97-105

Wiegand MH, Berger M, Zulley J, Lauer C, von Zerssen D (1987) The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. Biol Psychiatry 22: 389-392

Wiegand MH, Lauer CJ, Schreiber W (2001) Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *Journal of Affective Disorders* 64: 257-260

Wiegand MH, Riemann D, Schreiber W, Lauer CJ, Berger M (1993) Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 33: 467-476

Wiegand MH, Zulley J (1990) Verlaufsmessung von Stimmung und Müdigkeit depressiver Patienten während therapeutischen Schlafentzugs. In: Baumann U et al (eds) *Veränderungsmessung in der Psychiatrie und Klinischen Psychologie*. München: Profil, pp 148-159

Wiegand MH, Bäuml J, Brückner T, Jahn T, Pohl C, Schröder M, Vesely Z, Wasmaier M (2005) Spontaneous sleep and microsleep episodes and mood in depressed patients during 40 hours of sleep deprivation therapy. *Somnologie* 8 (Suppl1):4

Williams CJ, Lubin A, Goodnow JJ (1959) Impaired performance with acute sleep loss. *Psychological Monographs* 73

World Health Organization (1991) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) Kapitel V (F)*. Bern, Göttingen, Toronto: Huber

Wu JC, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, Najafi A, Klein E, Hazen K, Bunney WE (1999) Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 156: 1149-1158

Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 147(1): 14-21

Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Hazlett E, Sicotte N, Bunney WE (1991). The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. *Sleep* 14: 155-162.

Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney WE (1992) Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry* 149: 538-543

Zander KJ, Lorenz A, Wahlländer B, Ackenheil M, Rüter E (1981) Biogenesis of the antidepressive effect of sleep deprivation. In: Koella WP (ed) *Sleep 1980*. Basel: Karger, pp 9-15

Zerssen D von (1973) *Die Befindlichkeitsskala*. Weinheim: Beltz

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.Dipl.-Psych. M.H. Wiegand für die gute Betreuung und die Unterstützung dieser Arbeit.

Auch gilt mein Dank Frau Dipl.-Inf. Petra Wolf vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München für die Hilfe bei Konzeption und Durchführung der Zeitreihenanalysen.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung und den Rückhalt während meines Studiums und in der Zeit der Promotion. Des Weiteren danke ich meinem Ehemann für die Geduld und den fachlichen Austausch.

9 Lebenslauf

Name:	Saskia Hudjetz
Geburtsdatum:	20.02.1981
Geburtsname:	Gräfin von Spreti
Geburtsort:	Gräfelfing
Eltern:	Kunsttherapeutin Prof. h.c. Flora Gräfin von Spreti Verwaltungsobererrat Wilhelm Graf von Spreti
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	verheiratet

Schulische Ausbildung

1987	Reinhard – Wallbrecher - Schule; staatlich anerkannte Grund- und Hauptschule, München
1992-1998	Günter – Stöhr - Gymnasium; staatlich anerkanntes Gymnasium, München

1998-2001 Nymphenburger - Gymnasium; staatlich
anerkanntes Gymnasium, München

29.06.2001 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulische Ausbildung

04/2002-08/2005 Ludwig – Maximilians - Universität München
Studium der Humanmedizin; vorklinischer
Abschnitt

10/2005-04/2010 Ludwig – Maximilians - Universität München
Studium der Humanmedizin; klinischer Abschnitt

Abschluss

27.04.2010 Staatsexamen Humanmedizin

ab 19.05.2010 Approbation als Ärztin

Weiterbildung

08.2010-03.2011 Assistenzärztin für Innere Medizin, Klinik
Augustinum München

seit 01.04.2011 Assistenzärztin in der Psychosomatik, Klinik
Höhenried